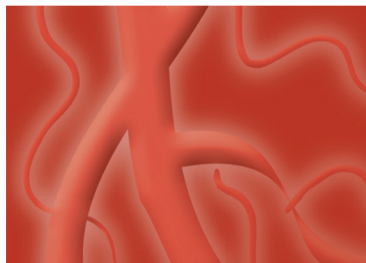


# Практична ангіологія<sup>©</sup>



## ЗМІСТ

### ОГЛЯД

Церебролизин. Особенности клинического применения  
В.В. Афанасьев, С.А. Румянцева. . . . . 5

Концепция патогенетического воздействия на процессы  
нейропластичности и нейротрофичности у пациентов  
пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения:  
возможности нейропротекторных препаратов  
М.В. Путилина, Е.Н. Донгак, М.А. Солдатов. . . . . 54

Краткий обзор проблемы диагностики и лечения инсульта  
у младенцев и детей  
К.Г. Кремец . . . . . 78

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

Рекомендации AHA/ASA по профилактике инсульта у пациентов,  
перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки (2011) . . . . . 9

### КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Прогностичні клініко-нейровізуалізаційні співвідношення у хворих  
із ішемічним інсультом, який розвинувся вперше  
О.В. Ткаченко, І.О. Цюха . . . . . 30

Применение препарата Диалипон® «Фармак» в комплексной терапии  
у пациентов с острой церебральной недостаточностью  
А.М. Харламова, Е.В. Лазарева, Е.Л. Чепига, Г.А. Городник . . . . . 51

Клінічні особливості перебігу кардіоемболічного інсульту у хворих  
із кардіальною патологією  
С.М. Стаднік. . . . . 61

Результаты наблюдения за пациентами в острейший и острый  
периоды ишемического инсульта, а также за больными  
с хроническим нарушением мозгового кровообращения, получавшими  
в комплексной терапии препарат Цитофлавин  
И.В. Юров, А.А. Маковецкая, О.Н. Слободчикова и др. . . . . 64

Фітокорекція психоемоційних розладів у хворих у постінсультний період  
Н.Л. Боженко . . . . . 74

### АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

Магнитно-резонансная томография в диагностике острого инсульта. . . . . 34

Дифференційна діагностика підтипів ішемічного інсульту  
В.М. Пашковський. . . . . 46

Дифференциальная диагностика геморрагических и ишемических  
инсультов в острый период заболевания и рекомендации  
по ее улучшению путем комплексного ликворологического  
и ликвородинамического обследования  
М.М. Гуйтур, Н.М. Гуйтур, А.А. Макаренкова . . . . . 67

### ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

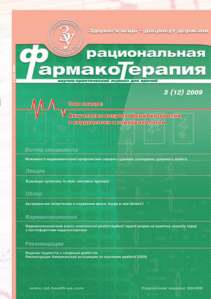
Дисгрин (трифлузал) — дезагрегант с нейропротективным  
эффектом. . . . . 42

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Синдром Черджа — Стресс как необычная причина инсульта  
с геморрагической трансформацией у пациента  
без кардиоваскулярных факторов риска . . . . . 89

## Медицинские журналы для лікаря-практика

Рациональная  
фармакотерапия  
**96488**  
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:  
психоневрология  
и нейропсихиатрия  
**96489**  
<http://neuro.health-ua.com>



Практична  
ангіологія  
**94976**  
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна  
імунологія,  
Алергологія,  
Інфектологія  
**94977**  
<http://kiai.com.ua>

Острые  
и неотложные  
состояния  
в практике  
врача  
**95403**  
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар  
**37812**  
<http://d-l.com.ua>

Медицинские  
аспекты  
здоровья  
женщины  
**95404**  
<http://mazg.com.ua>



Адреса:  
вул. Світлицького, 35А,  
м. Київ, 04123  
Тел.: (044) 391-31-40

**Засновник**

**Ігор Іванченко**

**Керівник проекту**

**Тетяна Артюніна**

**Видавець**

**ТОВ «ГІРА «Здоров'я України»**

**Генеральний директор**

**Тетяна Артюніна**

**Медичний консультант**

**Валерій Кідонь**

**Шеф-редактор**

**Олена Терещенко**

**Tereshchenko@id-zu.com**

**Медичний редактор**

**Костянтин Кремець**

**Літературний редактор/коректор**

**Наталія Сахно**

**Світлана Кабанова**

**Дизайн/верстка**

**Віра Длужевська**

**Директор з маркетингу і реклами**

**Галина Солом'яна**

**Solomyanaya@id-zu.com**

**Відділ передплати та розповсюдження**

**(044) 391-31-40**

**Алла Парубець**

**parubec@id-zu.com**

**Реєстраційне свідоцтво**

**КВ № 10332 від 30.08.2005 р.**

**Підписано до друку 31.03.2011 р.**

**Друкарня — ТОВ «Видавничий дім**

**«Аванпост-Прим».**

**03035, м. Київ, вул. Сурикова, 3**

**Передплатний індекс — 94976**

**Тираж 10 000 прим.**

Редакція може публікувати матеріали, не поділяючи думку авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Статті та макети з позначкою \*\*\* публікуються на правах реклами. Відповідальність за зміст рекламних публікацій несе рекламодавець. Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються. Захищено авторським правом.

**Адреса редакції:**

**04123, м. Київ, вул. Світлицького, 35А,**

**2-й поверх**

**Тел./факс: (044) 391-31-40**

**[www.angio.health-ua.com](http://www.angio.health-ua.com)**

**Беловол Александр Николаевич**

Член-корреспондент НАМН України, д.мед.н., професор, кафедра внутрішньої медицини №1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету (г. Харків)

**Денисюк Віталій Іванович**

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини №3 Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

**Дзяк Георгій Вікторович**

Академик НАМН України, д.мед.н., професор, ректор Дніпропетровської державної медичної академії (г. Дніпропетровськ)

**Долженко Марина Николаевна**

Д.мед.н., професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

**Зербино Дмитрій Деонисович**

Д.мед.н., академик НАМН України і Української екологічної академії наук, директор інституту клінічної патології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (г. Львів)

**Кобалава Жанна Давидовна**

Д.мед.н., професор кафедри внутрішніх захворювань і клінічної фармакології Російського університету дружби народів (г. Москва)

**Кулик Любомир Владимирович**

К.мед.н., керівник Львівського центру серцевої хірургії (г. Львів)

**Маньковский Борис Никитович**

Д.мед.н., професор, завідувач кафедри діабетології Національної медичної академії послідипломного освіти імені П.Л. Шупика (г. Київ)

**Митченко Елена Ивановна**

Д.мед.н., професор, керівник відділу дисліпідемій Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Мищенко Тамара Сергеевна**

Д.мед.н., професор, керівник відділу судинної патології головного мозку Інституту неврології, психіатрії і наркології НАМН України, головний невролог МЗ України (г. Харків)

**Московко Сергей Петрович**

Д.мед.н., завідувач кафедри нервових захворювань Вінницького національного медичного університету імені Н.І. Пирогова (г. Вінниця)

**Никульников Павел Иванович**

Д.мед.н., завідувач відділом хірургії судин Інституту хірургії і трансплантології НАМН України (г. Київ)

**Паньків Владимир Іванович**

Д.мед.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України (г. Київ)

**Пархоменко Александр Николаевич**

Д.мед.н., професор, завідувач відділенням реанімації і інтенсивної терапії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Сиренко Юрий Николаевич**

Д.мед.н., професор, керівник відділу артеріальної гіпертензії Національного наукового центру «Інститут кардіології імені академіка Н.Д. Стражеско» (г. Київ)

**Тронько Николай Дмитриевич**

Член-корреспондент НАН і НАМН України, д.мед.н., професор, директор Інституту ендокринології і обміну речовин імені В.П. Комиссаренко (г. Київ)

**Фонякин Андрей Викторович**

Д.мед.н., керівник лабораторії кардіоневрології Научно-исследовательского института неврології РАМН (г. Москва)

**Яворская Валентина Алексеевна**

Д.мед.н., професор кафедри невропатології і нейрохірургії Харківської медичної академії послідипломного освіти (г. Харків)

## Церебролизин. Особенности клинического применения

Совокупность современных знаний о патохимических последствиях гипоксии, повреждающем действии гипоксических каскадов при инсульте, черепно-мозговой травме и реперфузионном синдроме, а также о рецепторотропных механизмах действия лекарственных средств позволяет сформулировать новые клинические подходы к нейроцитопротекции. Это дает возможность определить особенности клинического применения нейроцитопротекторов и применять препараты с максимально полной реализацией механизмов их действия.

«Цитопротекция» — понятие собирательное. Цитопротекторов как фармакологической группы с единым механизмом действия, как это принято обозначать в классической фармакологии, не существует. Однако это название прочно вошло в практику клиницистов. Более того, это понятие, на наш взгляд, стало неким «тормозом» в разработке способов и последовательности применения некоторых лекарственных средств и их комбинаций или, того хуже, причиной нерационального использования комбинаций препаратов из различных фармакологических групп. Частота их применения в современной практике достигла уровня потребления нестероидных противовоспалительных препаратов, причем в инструкциях по их применению подчеркивают противогипоксический механизм действия в качестве основного, определяющего их цитопротекторные свойства. Вместе с тем многие вещества не могут достичь силы действия, необходимой в острой ситуации, возможно, вследствие узости механизма этого действия или нерационального их применения. Действительно, аспирин улучшает реологические свойства крови, увеличивая массоперенос в капилляре. Однако на основании этого признака вряд ли можно назвать аспирин цитопротектором, тем более что он может оказывать ulcerогенное действие. В то же время даже атропин может выступать как цитопротектор, так как при отравлениях фосфорорганическими соединениями он ограничивает холинергическую реакцию.

Церебролизин — препарат, действующий подобно нейротрофическим факторам мозга [1–4]. Его активным началом, вероятно, являются содержащиеся в его составе «миметики нейротрофических факторов», представленные пептидами низкой молекулярной массы, и аминокислоты, способные проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать рецепторы нейротрофических факторов в мозге. Как установлено в исследованиях Н. Chen и соавторов [5], в Церебролизине идентифицируются миметики цилиарного нейротрофического фактора (CNTF) и глиального нейротрофического фактора (GDNF), а также двух факторов роста: инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I) и инсулиноподобного фактора роста II (IGF-II). Эти структуры являются, по-видимому, лигандами тирозинкиназных рецепторов (TrkA, TrkB, TrkC), а также апоптозэкспрессирующего рецептора p75, опосредующих большой спектр сигнальных внутриклеточных процессов в нейрональной ткани.

Открытие в 1950-х годах фактора роста нервов (NGF) (Levi-Montalcini R.) и последующий интерес к экспериментальному изучению нейротрофинов послужили поводом для создания концепции нейротрофической терапии и объяснения механизмов клинического действия Церебролизина. Была высказана общая идея, что его действие основано на защите и компенсации функций клеток мозга, стимуляции образования новых нейрональных связей и метаболического обеспечения работы мозга.

В 1973 г. Н. Sommer и J. Quandt [6] в электронно-микроскопических исследованиях на мозге молодых крыс показали, что Церебролизин способствует активации и пролиферации глиальных клеток и ранней дифференцировке кортикальных структур центральной нервной системы. В экспериментах G. Lindner и соавторов [7] было доказано стимулирующее действие Церебролизина на рост нейронов узелкового ганглия, аналогичное действию NGF. Важность этих наблюдений становится очевидной после работ J. Wenzel и соавторов [8], подтвердивших, что введение

<sup>1</sup>Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования; ФГУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии имени В.И. Алмазова», г. Санкт-Петербург.

<sup>2</sup>Российский государственный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва.

Церебролизина новорожденным крысам стимулирует рост нейронов гиппокампа, способствуя ветвлению дендритов и увеличению количества синаптических контактов в нервной ткани.

На нынешнем этапе изучения Церебролизина рассматриваются базовые механизмы его нейротрофической и нейропротективной активности. Согласно современным представлениям, основной механизм молекулярного действия этого препарата связывают с его антиоксидантными свойствами и предупреждением апоптоза — «программируемой» смерти нервных клеток. Кроме того, все больше оснований получает гипотеза о стимулирующем действии Церебролизина на процессы нейрогенеза, пластической реабилитации поврежденного мозга. Этим обеспечивается терапевтическая активность препарата при широком спектре неврологических, травматических, нейросоматических заболеваний. Присутствующие в составе Церебролизина олигопептиды и аминокислоты направлены на большой набор «мишеней», через которые осуществляется коррекция нейронального гомеостаза на различных стадиях патологического процесса.

В связи с вышесказанным интересными для клинициста особенностями препарата являются:

- 1) универсальность его действия, так как положительный эффект достигается при самых разных заболеваниях, при которых в патологический процесс вовлекаются структуры центральной нервной системы;
- 2) эффективность препарата как на ранних, так и на более поздних этапах развития патологического процесса за счет выраженного нейрорепаративного действия;
- 3) болезнь-модифицирующее действие препарата, отмеченное при деменциях;
- 4) сохранение клинического эффекта препарата в течение длительного времени после окончания курса лечения;
- 5) превентивный потенциал относительно трансформации когнитивных нарушений в деменцию;
- 6) благоприятное соотношение риск-польза.

Рассмотрим причины столь универсального действия препарата.

Церебролизин — препарат внутриклеточного действия. Он увеличивает пул нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) и аффинность BDNF к его рецепторам, тем самым стабилизируя генотип плазмона. Церебролизин также ослабляет взаимодействие FAS-лигандов с их рецепторами при ишемии, благодаря чему снижает интенсивность апоптоза.

Апоптоз, или энергозависимая клеточная смерть, является главным «врагом» церебральных структур не только при развитии острого инсульта, но и при реперфузионном синдроме, например после тромболизиса или у больных, перенесших клиническую смерть. Кроме того, апоптоз, особенно необратимо прогрессирующий, приводит к тяжелым повреждениям церебральных структур и нейрональных связей у пациентов с хронической ишемией и нестабильным артериальным давлением. Во всех этих клинических ситуациях каждый эпизод снижения артериального давления

может вести к гипоперфузии и нарастанию выраженности апоптоза, и средства «защиты» должны быть обязательно применены в комплексной терапии больных. Кроме этого, Церебролизин замедляет течение внутриклеточных кальцийзависимых реакций с цитолитической направленностью, блокирует связь FAS-лигандов с их рецепторами, тем самым сохраняет структуру и функцию клеточных органелл.

А.В. Кудрин и О.А. Громова [9] считают, что влияние этого препарата на систему кальпаин-кальпаестатин опосредуется через систему внутриклеточных антиоксидантов, что зависит от наличия в нем нейропептидов и металлолигандных комплексов, которые выступают конкурентными антагонистами обратной  $Ca^{2+}$ -зависимой активации кальпаина и стабилизаторами цитоскелета нейронов.

Однако действие Церебролизина не ограничивается его нейротрофическим влиянием. Ему присущи антиоксидантный, антиэксцитотоксический и уже отмеченный антиапоптотический эффекты. Нивелирование этих процессов в мозге является базовым механизмом нейропротективной активности препарата при целом ряде неврологических заболеваний.

Весьма значительным является антиамилоидное действие Церебролизина [10]. Препарат препятствует аккумуляции  $\beta$ -амилоида и  $\tau$ -протеина, ответственных за развитие нейронального повреждения при нейродегенеративных заболеваниях [11]. Церебролизин уменьшает также явления воспаления, характерного для нейродегенеративных заболеваний. Это действие препарата проявляется за счет снижения активности фактора некроза опухоли-альфа и стимуляции антиамилоидного действия IGF-I сыворотки крови [12].

Прямые доказательства антиапоптотического действия Церебролизина были представлены в экспериментах на культуре кортикальных нейронов куриного эмбриона. На модели цитотоксического стресса установлено стимулирующее влияние препарата на аксональный рост клеток телэнцефалона. При этом под влиянием Церебролизина уменьшалось количество клеток с деструктурированным в ядре хроматином [13]. Контроль деструкции ДНК показал более высокую антиапоптотическую активность препарата в сравнении с нейротрофическими факторами BDNF, фактором роста фибробластов (FGF-2) или фракцией аминокислот. В исследовании С. Riley и соавторов [14] показано, что Церебролизин, добавляемый как до, так и после глутаматного «отравления», резко ослаблял цитоморфологическую картину разрушения ДНК ядер кортикальных нейронов, защищая их от апоптоза.

Механизмы нейропротективного действия Церебролизина при нейродегенеративной патологии (болезнь Альцгеймера и др.) были установлены в экспериментах, когда терапия препаратом снижала уровень пептида  $\beta$ -амилоида (1–42), стимулировала регенерацию синапсов и ограничивала фрагментацию ДНК в ядрах нейронов. Эти эффекты Церебролизина сопровождались улучшением синаптической консолидации нейронов фронтальной коры мозга, ликвидацией дефицита показателей обучения и памяти [15, 16].

Новыми весомыми доказательствами протективного действия Церебролизина послужили данные, свидетельствующие о прямой экспрессии нейрогенеза. Y. Tatebayashi и соавторами было установлено, что он стимулировал дифференцировку активированных прогениторных клеток гиппокампа и уменьшал признаки спонтанного апоптоза [17]. Исследования, проведенные на культуре нервных клеток, позволили сделать общий вывод о том, что Церебролизин способствует модуляции микроокружения развивающихся клеток гиппокампа, увеличению нейрогенеза и функциональному созреванию нейрональной сети за счет «тормозящего» влияния на апоптотические процессы.

В работе E. Rockenstein и соавторов [18] продемонстрирован позитивный эффект Церебролизина на модели болезни Альцгеймера у APP-трансгенных мышей. Вводимый генно-модифицированным животным, этот препарат значительно увеличивал количество маркеров нейрогенеза (BrdU-положительных клеток и даблкортин-положительных нейробластов) в субгранулярной зоне гиппокампа, что свидетельствовало о стимулированном нейрогенезе. Таким образом, терапия Церебролизином способствует активации нейрогенеза при нейродегенеративной патологии, участвуя в пластической компенсации нарушенных зон мозга.

Клиническое применение препарата приводит к снижению выраженности нейродеструктивных процессов, о чем свидетельствует снижение концентрации в сыворотке крови нейронспецифической енолазы (NSE), уменьшение количества антител к миелин-ассоциированному гликопротеину [19]. Препарат уменьшает объем инфаркта после острого инсульта [20].

Необходимо отметить, что эффекты Церебролизина являются дозозависимыми. При изучении «лестницы» доз (0,5; 2,5 и 5 мг/кг в эксперименте) оказалось, что ЕД<sub>50</sub> препарата составляет 2,5 мг/кг. Перерасчет доз для человека по известным фармакологическим формулам показывает, что в клинических условиях его доза должна быть очень высокой. По мере накопления сведений, вытекающих из клинических исследований лечебного действия Церебролизина, большинство которых было выполнено с рандомизацией, двойным (и даже тройным) контролем, происходило изменение рекомендаций о минимально достаточной дозе препарата при ишемическом инсульте. Изначально она составляла 10 мл/сут (это была точка отсчета), затем 30 мл/сут (по данным многоцентрового исследования Церебролизина, проведенного в Австрии и Китае (Hond et al., 2009) у больных в острый период каротидного ишемического инсульта).

При назначении Церебролизина в более высоких дозах регистрировали больший регресс неврологических симптомов (к окончанию острого периода ишемического инсульта) и достоверное улучшение функционального восстановления и навыков самообслуживания больных в отдаленный период инсульта. Вместе с тем в исследовании В.И. Скворцовой и соавторов (2008) было показано, что назначение препарата в дозе 10 мл/сут также сопровождалось улучшением функционального восстановления больных. В дальнейших исследованиях

было показано, что наиболее эффективной и хорошо переносимой является доза 50 мл/сут (Skvortsova et al., 2004; Ladurner et al., 2005; Gusev et al., 2007). Все авторы отметили, что раннее назначение препарата (в течение первых 6 ч от развития инсульта) имело достоверные преимущества в плане клинического улучшения состояния больных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, основные показания к назначению Церебролизина следующие:

- болезнь Альцгеймера;
- синдром деменции различного генеза;
- хроническая цереброваскулярная недостаточность;
- ишемический инсульт;
- травматические повреждения головного и спинного мозга;
- задержка умственного развития у детей;
- расстройства, связанные с дефицитом внимания у детей;
- в комплексной терапии — при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам.

Современные подходы к терапии как острого инсульта, так и хронических форм сосудистой мозговой патологии предполагают применение самого широкого арсенала фармакологических средств. Давно и хорошо известный и врачам, и пациентам препарат нейротрофического действия Церебролизин на сегодня является одним из наиболее востребованных в повседневной клинической практике. Результаты исследований последних лет позволили разработать новые алгоритмы терапии и доказать эффективность Церебролизина в высоких дозах в терапии большого количества неврологических заболеваний как сосудистого, так и дегенеративного генеза.

## Литература

1. Akai F., Hiruma S. // *Histol. Histopathol.* — 1992; 7: 213.
2. Satou T. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2000; 107: 1253.
3. Riley C. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2006; 113 (1): 103.
4. Doppler E. et al. // *Acta Neuropathol.* — 2008; 116 (4): 425.
5. Chen H. et al. // *Neurobiol. Aging.* — 2007; 28 (8): 1148.
6. Sommer H., Quandt J. // *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat.* — 1973; Bd. 112. S. 373.
7. Lindner G., Grosse G. // *Z. Mikrosk. Anat. For.* 1975. Bd. 89. S. 815.
8. Wenzel J. et al. // *J. Hirnforsch.* — 1981; 22 (6): 629.
9. Кудрин А.В., Громова О.А. Микроэлементы в неврологии. — М., 2006.
10. Rockenstein E. et al. // *J. Neurosci. Res.* — 2006; 83 (7): 1252.
11. Ubhi K. et al. // *Acta Neuropathol.* — 2009; 117 (6): 699.
12. Alvarez A. et al. // *Proceedings of the 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies.* — Madrid, 2008.
13. Hartbauer M. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2001; 108 (4): 459.
14. Riley C. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2006; 113 (1): 103.
15. Rockenstein E. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2002; 62 (Suppl): 327.
16. Rockenstein E. et al. // *J. Neural. Transm.* — 2003; 110 (11): 1313.
17. Tatebayashi Y. et al. // *Acta Neuropathol.* — 2003; 105: 225.
18. Rockenstein E. et al. // *Acta Neuropathol.* — 2007; 113 (3): 265.
19. Говорин Н.В. и др. // *Журн. неврол. и психиатр.* — 2008; Т. 108 (5): 51.
20. Skvortsova V.I. et al. // *Proceedings of the XVII. European Stroke Conference.* — Nice, France, 2008.

*Статья печатается в сокращении. Впервые опубликована в журнале «Атмосфера. Нервные болезни», 2010 г., № 3: с. 13–16.*

\*\*\*

# КАРДІОМАГНІЛ

Перша комбінація  
ацетилсаліцилової кислоти та гідроксиду магнію<sup>1</sup>



Комбінація ацетилсаліцилової кислоти і антациду,  
який захищає слизову оболонку шлунка



Використовується для первинної та вторинної  
профілактики тромбоутворення



Дозування відповідають Рекомендаціям ESO  
і ASA/АНА\*

\*ESO – Європейська організація боротьби з інсультом  
АНА – Американська асоціація серця  
ASA – Американська асоціація інсульту



ТОВ "Нікомед Україна":

Україна, 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г  
тел.: +38 (044) 200 3818; факс: +38 (044) 200 3816  
Р.п. UA/10141/01/01, UA/10141/01/02 від 22.10.2009  
1. Згідно з реєстраційними даними МОЗ України (09.12.2004 р.)



www.nycomed.ru

# Рекомендации АНА/АSА\* по профилактике инсульта у пациентов, перенесших инсульт или транзиторные ишемические атаки (2011)

**И**нсульт — основная причина смертности и инвалидизации в США. Пациенты, перенесшие инсульт или транзиторные ишемические атаки (ТИА), имеют повышенный риск развития повторных эпизодов. Примерно четверть всех 795 тыс. инсультов, случающихся ежегодно, являются повторными. Реальную распространенность ТИА трудно оценить, так как пациенты часто не сообщают об этом врачам. На основании данных исследований проблемы повторного инсульта, можно создать рекомендации по профилактике. Следует особо отметить, что большая часть существующих данных получена в исследованиях, в которых принимало участие ограниченное количество пациентов пожилого возраста, женщин и различных этнических групп, и поэтому требуются дальнейшие исследования.

Цель этого руководства — обеспечить клиницистов наиболее современными доказательными данными в отношении профилактики повторных инсультов или ТИА у лиц, их перенесших. Комитет авторов включал специалистов по неврологии, кардиологии, радиологии, хирургии, фармации, эпидемиологии и специалистов по сестринскому делу. Был проведен всесторонний обзор литературы. Рассматривались исключительно англоязычные исследования, в которые были включены люди. В рекомендациях применяется стандартный способ классификации уровней доказательности, принятый АНА и АСС.

Несмотря на то что профилактика инсульта — приоритетная тема, обсуждаемая в этом руководстве, многие приведенные далее оценки и рекомендации отражают существующие доказательные данные

о профилактике всех сосудистых событий, включая не только инсульты и ТИА, но и повторные инсульты, инфаркт миокарда (ИМ) и сосудистую смерть. Основная цель этих рекомендаций — помочь клиницисту в его практической работе. Планируется обновлять эти рекомендации каждые 3 года и при необходимости публиковать промежуточные обновления с тем, чтобы отразить меняющиеся представления и знания о подходах к профилактике повторного инсульта.

## Определение транзиторных ишемических атак и подтипов ишемического инсульта

ТИА является важным предиктором инсульта. Сообщается, что 90-дневный риск инсульта после ТИА составляет 17% и является самым высоким в первые недели после события. Разграничение понятий «инсульт» и «ТИА» стало в последние годы менее значимым ввиду того, что многие существующие подходы к профилактике применимы при обоих состояниях. ТИА и инсульт имеют общие патофизиологические механизмы, хотя и разный прогноз, зависящий от тяжести и причины. Эти определения основываются на временных критериях и доступности диагностики. Согласно общепринятому клиническому определению, неврологический дефицит, существующий менее 24 ч, обозначается как ТИА. В период широкого применения техник визуализации было показано, что у трети пациентов с дефицитом, длившимся менее 24 ч, визуализируется инфаркт. В виду этого было предложено новое определение ТИА — это преходящий эпизод неврологический дисфункции, обусловленный ишемией головного, спинного

\*АНА — Американская ассоциация сердца; АSА — Американская ассоциация инсульта.

мозга или сетчатки без формирования инфаркта. Примечательно, что в большинстве исследований, которые здесь рассматриваются, используется старое определение ТИА. Считается, что эти рекомендации применимы при инсультах и ТИА вне зависимости от определения этого понятия старым или новым образом.

Классификация ишемического инсульта (ИИ) основывается на предполагаемом патофизиологическом механизме повреждения и локализации сосудистого процесса. Классические категории выглядят следующим образом: инфаркт, обусловленный атеросклерозом крупных артерий (как вне-, так и внутричерепных); кардиальная эмболия; болезни мелких сосудов; другие определенные причины (расслоение, гиперкоагуляция и серповидно-клеточная болезнь); инфаркты с невыясненной причиной. Достоверность определения патофизиологического варианта ИИ далека от идеальной, что в некоторых случаях отражает неадекватное выявление закупоренной артерии или источника эмболии. Вопросы диагностики в данных рекомендациях не обсуждаются. Как абсолютный диагностический минимум всем пациентам проводят визуализацию, а именно компьютерную (КТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с тем, чтобы дифференцировать ишемические и геморрагические события. Кроме того, всем пациентам необходимо проводить диагностические исследования в объеме, достаточном для выявления потенциально модифицируемых состояний, таких как стеноз сонных артерий и фибрилляция предсердий (ФП), которые могут быть причиной ишемии.

## Контроль факторов риска для всех пациентов, перенесших транзиторные ишемические атаки или ишемический инсульт

### А. Артериальная гипертензия

По существующим оценкам 72 млн американцев страдают артериальной гипертензией, то есть имеют повышенное артериальное давление (АД). В целом имеется связь АД (как систолического, так и диастолического) с риском инсульта даже при значениях в 115 мм рт. ст. При этом не отмечается четких пороговых значений показателей. Согласно данным метаанализов, снижение АД ассоциировано с 30–40% снижением риска инсульта. Снижение последнего прямо пропорционально степени снижения АД. Нет четких доказательных данных относительно классифицированных эффектов терапии теми или иными препаратами. Вопросы контроля АД и лечения гипертензии приведены в рекомендациях ASA. Joint National Committee подчеркивает значимость в лечении гипертензии модификации образа жизни, которая включает уменьшение массы тела, ограничение потребления поваренной соли, потребление большого количества фруктов, овощей, продуктов с низким содержанием жиров, регулярные аэробные физические нагрузки и ограничение употребления алкоголя.

Несмотря на то что во многочисленных рандомизированных исследованиях и метаанализах поддерживается идея о важности терапии гипертензии для первичной профилактики кардиоваскулярной патологии в целом и инсульта в частности, лишь в нескольких исследованиях непосредственно оценивалась роль терапии гипертензии для вторичной профилактики среди пациентов, перенесших инсульт или ТИА. Мало четких доказательных данных о вопросе лечения повышенного АД у пациентов с острым инсультом. Рекомендуют подходить к этому вопросу с осторожностью, а оптимальные временные рамки инициации терапии остаются не вполне понятными.

В метаанализе семи исследований (PATS, HOPE, ACEI, PROGRESS и трех небольших) сообщается, что применение антигипертензивных средств приводит к снижению риска повторного инсульта у лиц, перенесших инсульт или ТИА. В общем в этих исследованиях приняло участие 15 527 пациентов с инсультом, ТИА или внутримозговым кровоизлиянием (ВМК), которых распределяли на группы через 3–14 мес после события и затем наблюдали в течение 2–5 лет. Не проводились исследования, в которых изучалась эффективность нефармакологических интервенций.

В целом терапия антигипертензивными препаратами была ассоциирована со значительным снижением частоты повторных инсультов и всех сосудистых событий. Эта связь сохранялась как в группе лиц с гипертензией, так и при анализе данных всех пациентов — даже тех, что не страдали гипертензией. Степень снижения систолического АД имеет связь с частотой повторного инсульта. Небольшое количество исследований ограничивает возможности сравнения различных антигипертензивных препаратов. Значительное снижение частоты повторного инсульта отмечалось на фоне терапии диуретиком или комбинацией последнего с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); относительно остальных классов препаратов статистическая достоверность либо была ограниченной ( $\beta$ -блокаторы), либо они не изучались (блокаторы кальциевых каналов и блокаторы рецепторов ангиотензина).

Со времени публикации обсуждаемого выше метаанализа было проведено 2 крупных рандомизированных исследования: MOSES и PRoFESS (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention и Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes). В первом приняли участие 1405 пациентов с гипертензией, перенесших ТИА или инсульт в течение предшествующих 2 лет. Их случайным образом распределили на группы терапии эпросартаном (блокатор рецепторов ангиотензина) или нитрендипином (блокатор кальциевых каналов). Степень снижения АД была одинаковой в обеих группах, но среди тех пациентов, принимающих эпросартан, частота инсультов и ТИА была ниже, равно как и частота первичных комбинированных исходов (смерть и кардио- или цереброваскулярное событие). Благоприятное влияние на



частоту цереброваскулярных событий нашло свое выражение в основном в снижении частоты ТИА, при этом не отмечалось существенных отличий в частоте ИИ; по данным более традиционного анализа не было выявлено большей пользы эпросартана. В исследовании PROFESS 20 332 пациентов с ИИ случайным образом получали телмисартан или плацебо в течение 90 дней после ИИ. В течение 2,5 лет последующего наблюдения прием телмисартана не был ассоциирован со снижением частоты повторного инсульта или основных кардиоваскулярных событий. Антигипертензивная ветвь PROFESS была статистически недостаточно мощной. В целом какая-либо особая роль блокаторов рецепторов ангиотензина после инсульта не была подтверждена.

### Рекомендации

1. Лицам, перенесшим инсульт или ТИА более чем 24 ч назад, рекомендуется снижение АД — как для профилактики повторного инсульта, так и для профилактики других кардиоваскулярных событий (здесь и далее — класс и уровень доказательности, соответственно: 2а, В).
2. Ввиду того, что это полезное влияние относится как к лицам с артериальной гипертензией, так и к тем, у которых не отмечалось повышение АД в анамнезе, данная рекомендация обоснована относительно всех пациентов, перенесших ИИ или ТИА, которым, как предполагается, необходимо снижение АД (2а, В).
3. Абсолютный целевой показатель АД и степень его снижения не вполне понятны и должны быть индивидуализированы, хотя была выявлена связь полезных эффектов со снижением АД на 10/5 мм рт. ст., а нормальный уровень АД определяют как < 120/80 мм рт. ст. (по данным JNC) (2а, В).
4. Модификацию образа жизни ассоциируют со снижением АД; она является важной частью всестороннего подхода к антигипертензивной терапии (2а, С). Эти меры включают ограничение потребления поваренной соли, уменьшение массы тела, диету, богатую фруктами, овощами и продуктами с низким содержанием жиров, регулярные физические нагрузки и ограничение потребления алкоголя.
5. Оптимальный режим фармакотерапии, необходимый для достижения целевых показателей, не вполне понятен ввиду ограниченных возможностей прямого сравнения препаратов. В соответствии с доступными данными, эффективны диуретики и их комбинация с иАПФ (1, А). Подбор препаратов должен быть индивидуальным и основываться на их фармакологических свойствах, механизмах действия и соображениях о специфических особенностях данного пациента, которому могут быть показаны конкретные препараты (например, при окклюзии внечерепных отделов сонных артерий, почечной, кардиальной патологии и диабете) (2а, В).

### В. Диабет

Сахарный диабет (СД) отмечают у 8% населения США и 15–33% пациентов с ИИ, и несомненно, это заболевание является фактором риска ИИ. СД — независимый предиктор повторного ИИ; по данным популяционных исследований, это заболевание является причиной 9,1% повторных ИИ.

Ни в одном из трех проведенных рандомизированных клинических исследований среди лиц с диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями, инсультом или дополнительными сосудистыми факторами риска в анамнезе, не удалось выявить снижения частоты сердечно-сосудистых событий на фоне интенсивной терапии гипергликемии. Имеются ввиду клинические исследования ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, n = 251), ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease, n = 11 140) и VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial, n = 1791).

Опубликованы рекомендации относительно контроля гликемии у пациентов, перенесших ИИ или ТИА и страдающих СД.

Недавно в исследовании PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events, n = 5238) оценивали эффективность пиоглитазона у лиц с СД 2-го типа и макроваскулярной патологией. Не было отмечено значимой разницы между группами терапии и плацебо в частоте смертей от любых причин или кардиоваскулярных событий. Однако следует отметить, что в группе терапии наблюдалось снижение относительного риска повторного ИИ на 47% и на 28% — инсульта, ИМ и сосудистой смерти. Напротив, применение розиглитазона, другого препарата этой группы, ассоциировано с развитием сердечной недостаточности и задержки жидкости. Есть данные, что препарат повышает риск развития ИМ и кардиоваскулярной смерти, но это не подтвердилось. В настоящее время проводится исследование IRIS (The Insulin Resistance Intervention after Stroke), инициированное Национальным институтом неврологических расстройств и инсульта (NINDS), в котором изучают влияние пиоглитазона на первичные исходы ИИ и ИМ.

### Рекомендации

В лечении пациентов, страдающих диабетом и перенесших ИИ или ТИА, рекомендуется придерживаться положений существующих руководств относительно контроля гликемии и целевых показателей АД (1, В).

### С. Липиды

В крупных эпидемиологических исследованиях, в которых отдельно различали ИИ и геморрагические инсульты, была показана умеренная связь риска этих событий с повышенным показателем общего холестерина или липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (для ИИ) и сниженным показателем ЛПНП (для геморрагических). В метаанализе клинических исследований по эффективности статинов, в которых в целом приняли участие около 90 тыс. пациентов, была показана

прямая взаимосвязь показателя ЛПНП и риска ИИ (чем ниже показатель ЛПНП, тем ниже риск ИИ).

Ретроспективный анализ данных 3280 пациентов в исследовании Medical Research Council / British Heart Foundation Heart Protection Study (HPS) со средней длительностью симптомной ишемической цереброваскулярной болезни в 4,3 года выявил, что на фоне терапии симвастатином отмечалось снижение частоты основных сердечно-сосудистых событий на 20%. Относительно повторных инсультов не было выявлено «чистой» пользы, но отмечалось недостоверное снижение частоты ИИ на 19% и двукратное повышение частоты геморрагического инсульта. Принимая во внимание эксплоративную природу этого *post hoc* анализа исследования HPS, остается непонятным, однозначно ли полезны статины пациентам, перенесшим ИИ, в плане снижения сосудистого риска (в частности повторного ИИ), в особенности пациентам без явной ишемической болезни сердца (ИБС).

В исследовании SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) был включен 4731 пациент, перенесший ИИ или ТИА, с показателем ЛПНП 100–190 мг/дл и без явной ИБС в анамнезе. Пациенты случайным образом были распределены на группы терапии аторвастатином в дозе 80 мг или плацебо. Было выявлено снижение абсолютного риска основных кардиоваскулярных событий на 3,5%. Лечение в целом хорошо переносилось. Отмечалась высокая частота геморрагического инсульта среди пациентов, принимавших аторвастатин, однако не было отличий в частоте фатального геморрагического инсульта. В этом исследовании выраженность терапевтического эффекта могла быть недооценена ввиду высокой частоты прекращения лечения и перекрестной статинотерапии в группе плацебо, не имеющей отношения к исследованию. При анализе данных 4162 пациентов было выявлено снижение относительного риска развития инсульта в группе аторвастатина на 18% (по сравнению с контрольной группой).

Наиболее полным руководством по лечению дислипидемии является NСЕР АТР III. Согласно последнему, первичной целью терапии являются ЛПНП. Модификация образа жизни включает уменьшение потребления насыщенных жиров, холестерина и уменьшение массы тела с тем, чтобы достичь «идеальных» показателей, повышение физической активности. Особенности терапии и изменения образа жизни основываются на стратификации пациентов на 3 категории риска. Снижение показателя липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) приводит к снижению общей и коронарной смертности, частоты основных кардиоваскулярных событий и вмешательств на коронарных артериях, инсульта среди лиц с ИБС.

Кроме статинов, для лечения дислипидемии применяют ниацин, фибраты и ингибиторы абсорбции холестерина. Эти препараты можно назначать пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, при непереносимости статинов; данные об их эффективности в профилактике повторных инсультов ограничены.

#### Рекомендации

1. С целью снижения риска ИИ и кардиоваскулярных событий пациентам, перенесшим ИИ или ТИА и имеющим признаки атеросклероза, с уровнем ЛПНП > 100 мг/дл и без явных признаков ИБС, рекомендуется статинотерапия с выраженным липид-снижающим эффектом (2а, В).
2. Для получения максимальной пользы при лечении пациентов, перенесших ИИ или ТИА, связанные с атеросклерозом, важным является снижение показателя ЛПВП на 50% или достижение уровня < 70 мг/дл (2а, В).
3. Пациентов с гиперхолестеринемией или сопутствующей коронарной патологией, перенесших ИИ или ТИА, следует лечить в соответствии с рекомендациями NСЕР III: посредством модификации образа жизни, изменений диеты и назначения фармакотерапии (1, А).
4. В отношении пациентов, перенесших ИИ или ТИА, имеющих низкие показатели ЛПВП, может рассматриваться терапия ниацином или гемфиброзилом (2b, В).

#### Д. Курение

Хорошо известно, что курение сигарет является значимым фактором риска ИИ. Накапливается все больше данных о вреде пассивного курения и о том, что окружающий табачный дым повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии, включая инсульт. Данные относительно первичной профилактики подробно приведены в соответствующих рекомендациях АНА/ASA. Они однозначно поддерживают необходимость отказа от курения и применимы в отношении лиц, перенесших ИИ или ТИА.

Табачная зависимость является хроническим состоянием, для лечения которого существуют эффективные поведенческие и терапевтические меры. Современные данные о лечении табачной зависимости приведены в обновленном в 2008 г. «Руководстве по ведению курения табака и табачной зависимости» (Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update).

#### Рекомендации

1. Представители системы здравоохранения должны настоятельно рекомендовать всем пациентам, перенесшим ИИ или ТИА, отказаться от курения (1, С).
2. Следует избегать пассивного курения (2а, С).
3. Консультирование, препараты, содержащие никотин, и препараты для терапии табачной зависимости эффективно помогают курильщикам бросить курить (1, А).

#### Е. Употребление алкоголя

Есть четкие доказательства того, что хронический алкоголизм и пьянство — факторы риска всех видов инсульта. В исследованиях показана связь употребления алкоголя и ИИ, которая, по некоторым данным,

четкая и независимая, а по некоторым — совсем отсутствует. В большинстве клинических исследований предполагается J-образная связь ИИ и употребления алкоголя — то есть защитный эффект при употреблении небольших и средних доз и повышенный риск при алкоголизме и пьянстве.

Подробная информация об алкоголе в рамках первичной профилактики подробно приводится в рекомендациях АНА/ASA по первичной профилактике ИИ.

Лишь в небольшом количестве исследований оценивали связь употребления алкоголя и риска повторного инсульта. Так, данные о Манхэттенской когорте указывают на существенно более высокую частоту повторного ИИ среди пациентов, которые ранее употребляли большое количество алкоголя. Нет исследований, в которых было показано, что уменьшение употребления алкоголя снижает риск повторного ИИ. Механизм, посредством которого умеренное употребление алкоголя благоприятно влияет на риск ИИ, может быть связан с повышением содержания ЛПВП, снижением агрегации тромбоцитов и концентрации фибриногена в плазме крови. Напротив, повышенный риск среди больных алкоголизмом может быть связан с алкоголь-индуцированной артериальной гипертензией, гиперкоагуляцией, снижением церебрального кровотока, ФП и кардиоэмболией вследствие кардиомиопатии. Более того, была выявлена связь употребления алкоголя и метаболического синдрома.

Хорошо известно, что алкоголь может вызывать зависимость, а алкоголизм — значимая проблема сферы общественного здоровья. Клиницисты при предоставлении рекомендаций должны учитывать взаимосвязь прочих факторов риска и употребления алкоголя. Непьющим не следует рекомендовать начинать употреблять алкоголь. Первичной целью вторичной профилактики является отказ или снижение употребления алкоголя среди лиц, употребляющих большое его количество.

#### Рекомендации

1. Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА и потребляющим большое количество алкоголя, следует перестать пить или уменьшить потребление (1, С).
2. Небольшое или умеренное потребление алкоголя (не более 2 напитков в день для мужчин и 1 — для небеременных) может быть оправданным; непьющим не следует рекомендовать начинать употреблять алкоголь (2b, B).

#### Ф. Ожирение

Является независимым фактором риска ИБС и преждевременной смертности и определяется как индекс массы тела, превышающий 30 кг/м<sup>2</sup>. Взаимосвязь массы тела и инсульта сложна и изучалась преимущественно в отношении первичной профилактики.

Нет исследований, у которых было бы показано, что уменьшение массы тела приводит к снижению риска повторного ИИ.

#### Г. Физическая активность

Оказывает благоприятное влияние на многочисленные факторы риска ИИ. По данным недавно проведенного исследования, среди лиц со средней и высокой физической активностью частота инсульта и показатель смертности были ниже (20 и 27% соответственно), чем среди лиц с низкой двигательной активностью. Физическая активность приводит к уменьшению массы тела, снижению АД, способствует расширению сосудов и повышает толерантность к глюкозе, способствуя здоровью сердечно-сосудистой системы.

Несмотря на благоприятное влияние двигательной активности, сидячий образ жизни остается национальной тенденцией. Инвалидизация после инсульта — значительная проблема, которая способствует плохой переносимости физических нагрузок и ухудшению физической формы. Поэтому врачи сталкиваются с проблемой подбора адекватного режима физических нагрузок. Было показано, что структурированные терапевтические программы физической активности повышают мобильность и выносливость. Хотя было показано, что структурированные физические нагрузки после инсульта не вредны, не проводилось исследований, которые показали бы снижение частоты повторного ИИ.

Исследования показали, что физическая активность и упражнения после перенесенного ИИ оптимизируют физические возможности, функциональные резервы и качество жизни. Рекомендации относительно физической активности лиц, перенесших ИИ, более подробно приводятся в других публикациях.

#### Рекомендации

1. Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА и способным проявлять физическую активность, следует рекомендовать упражнения средней интенсивности длительностью хотя бы 30 мин, которые определяются как активные действия, достаточные для того, чтобы вызвать потоотделение или значительное повышение частоты сердечных сокращений, 1–3 раза в неделю (например активная ходьба, применение велотренажера), с тем, чтобы благоприятно влиять на факторы риска и сопутствующие заболевания, снижая таким образом риск повторного ИИ (2b, С).
2. Индивидам, которые вследствие ИИ стали инвалидами, рекомендуется наблюдение специалиста (физиотерапевта или специалиста в области кардиологической реабилитации), по крайней мере при инициации цикла упражнений (2b, С).

#### Н. Метаболический синдром

Метаболический синдром обозначает совокупность ряда физиологических нарушений, которые сопровождаются повышенным риском развития сосудистой патологии. Они включают гипертриглицеридемию, снижение уровня ЛПВП, повышение АД и гипергликемию. Результаты исследований последних

лет привели к включению в синдром субклинического воспаления, нарушений свертывающей системы (включая тромбоз и фибринолиз) и эндотелиальной функции, а также показали, что эти признаки могут передаваться по наследству. Состояние диагностируется на основании критериев, предложенных NCEP ATR III, ВОЗ или АНА (адаптированный вариант NCEP). В соответствии с критериями АНА, метаболический синдром диагностируют при наличии трех из пяти следующих признаков: окружность талии > 102 см у мужчин и > 88 у женщин; гипертриглицеридемия > 150 мг/дл; снижение ЛПВП < 40 мг/дл у женщин и < 50 мг/дл у мужчин; повышение АД; повышение гликемии натощак (> 100 мг/дл). Инсулино-резистентность определяют как состояние, при котором нормальное количество инсулина вызывает субнормальный физиологический ответ. Результатом последнего, в частности, является снижение потребления глюкозы периферическими тканями, повышение выработки глюкозы печенью и компенсаторное повышение секреции инсулина панкреатическими клетками. Метаболический синдром отмечают у более 22% американцев в возрасте старше 20 лет, а среди пациентов с ИИ этот показатель варьирует в пределах 40–50%. Существует много спорных вопросов относительно проблемы метаболического синдрома, в основном по причине неуточненных моментов его этиологии и клинической значимости. Метаболический синдром связывают с повышенным риском развития СД, сердечно-сосудистой патологии и повышением смертности от всех причин. Неясной остается значимость этого состояния в оценке степени риска у конкретных пациентов.

Кроме того, не была выявлена связь метаболического синдрома и сердечно-сосудистой патологии среди пациентов пожилого возраста (от 70 до 82 лет), что ограничивает его значимость для типичной популяции пациентов с ИИ.

В ряде недавних исследований изучали связь первого ИИ и метаболического синдрома, которую подтвердили все исследования, кроме одного. Прогностическая значимость метаболического синдрома в его взаимосвязи с составляющими факторами не изучалась адекватным образом. Согласно данным одного недавнего исследования, классификация пациентов по признаку метаболического синдрома существенно не улучшает оценку риска развития инсульта по сравнению с оценкой на основании традиционных факторов риска.

Лишь в одном исследовании (Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) изучалась связь метаболического синдрома и риска повторного ИИ. Среди пациентов с метаболическим синдромом риск развития ИИ, ИМ или сосудистой смерти в течение периода наблюдения (1,8 года) был существенно выше, чем среди лиц без метаболического синдрома; они также имели более высокий «изолированный» риск развития ИИ.

Все кардинальные признаки метаболического синдрома подвергаются обратному развитию при уменьшении массы тела. В частности, уменьшение массы

тела как у мужчин, так и у женщин с метаболическим синдромом и ожирением приводило к улучшению чувствительности к инсулину, снижению гликемии, показателя ЛПНП, триглицеридов, повышению содержания ЛПВП, снижению АД, уменьшению выраженности воспаления, улучшению фибринолиза и эндотелиальной функции.

Ни в одном адекватном по мощности исследовании не изучалась роль уменьшения массы тела, диеты или физических нагрузок в первичной профилактике инсульта и других сосудистых событий среди пациентов с метаболическим синдромом; однако ряд исследований проводится в настоящее время. Не проводили также исследования относительно вторичной профилактики среди пациентов с инсультом и метаболическим синдромом. По этой причине превентивная терапия среди пациентов с метаболическим синдромом должна основываться на тех же показателях (АД, возраст, масса тела, наличие диабета, симптомной сосудистой патологии, показатель ЛПНП, ЛПВП, почечная функция и семейный анамнез).

#### Рекомендации

1. В настоящее время польза скрининга пациентов, перенесших инсульт, на предмет наличия метаболического синдрома не установлена (2b, C).
2. Лечение пациентов с метаболическим синдромом должно включать модификацию образа жизни (диета, физические упражнения и уменьшение массы тела) с целью снижения сосудистого риска (1, C).
3. Превентивные меры у пациентов с метаболическим синдромом должны включать адекватное лечение отдельных компонентов синдрома, которые также являются факторами риска инсульта, в частности дислипидемии и гипертензии (1, A).

### Интервенционные подходы к лечению пациентов со стенозами крупных артерий

#### А. Симптомные поражения внечерепных отделов сонных артерий

За последние 50 лет было опубликовано множество исследований, в которых сравнивалась эффективность каротидной эндалтерэктомии (КЭА) и фармакотерапии. В то же время развивались хирургические методики. Появились операции каротидной ангиопластики и стентирования (КС), которые являются альтернативным методом лечения пациентов, которым по каким-либо причинам не подходит КЭА. В ряде еще не завершенных исследований сравнивается эффективность золотого стандарта КЭА и КС.

*Каротидная эндалтерэктомия.* Было проведено три крупных исследования, в которых показано, что КЭА + фармакотерапия более эффективна в лечении выраженного (> 70%) симптомного атеросклеротического стеноза сонных артерий, чем только лишь медикаментозное лечение. Имеются в виду клинические исследования ECST (European Carotid Surgery trial), NASCET (North American Symptomatic

Carotid Endarterectomy Trial) и VACS (Veterans Affairs Cooperative Study Program).

В отношении пациентов с симптомным стенозом в 50–69% есть спорные вопросы. Например, в исследовании NASCET частота ипсилатерального инсульта в течение 5 лет после процедуры составляла 15,7%, а при лишь медикаментозном лечении — 22,2%; это значит, что для предотвращения одного инсульта в течение следующих 5 лет необходимо выполнить 15 КЭА. Поэтому пациентам с умеренным стенозом КЭА рекомендуют проводить только после тщательной селекции (если предполагаемая польза превышает риск). В этих ситуациях, если операцию проводит врач с хорошими хирургическими навыками, периоперационная летальность и инвалидизация составляет менее 6%.

**Критерии отбора пациентов и влияние на хирургический риск.** Влияние половой принадлежности на исход КЭА — вопрос спорный. Анализ данных NASCET не выявил существенных отличий, хотя женщины не были адекватно представлены в этом исследовании. Тем не менее, летальность и инвалидизация среди лиц женского пола была выше, как и частота рестеноза (14% для женщин и 3,9% для мужчин). Высказывалось предположение, что более высокая частота повторного стеноза обусловлена меньшим размером сосудов, но это вопрос спорный.

Современные возможности интенсивной терапии и анестезии делают неоднозначным вопрос о влиянии контролируемых сопутствующих заболеваний на исход КЭА. Так, на основании данных серий пациентов показана безопасность КЭА у лиц в возрасте старше 80 лет.

**Сроки каротидной реваскуляризации.** Вопрос о сроках операции остается спорным. Эксперты рекомендуют в любом случае подождать 2–6 нед. Раннее вмешательство может быть полезным у пациентов без признаков паренхиматозного кровоизлияния в мозг. Очень раннее (< 3 нед) вмешательство может быть приемлемым у пациентов, перенесших ТИА или малый инсульт.

**Каротидная ангиопластика и стентирование.** Перкутанная каротидная ангиопластика была впервые проведена в 1980 г.; с 1994 г. модифицированная техника, включающая стентирование, активно изучается в США. Достижения эндоваскулярной техники, в частности защита от эмболии, привели к улучшению исходов. Существующие данные свидетельствуют о том, что частота осложнений сравнима с таковой для КЭА. Сегодня КС предлагают пациентам, проведение КЭА которым связано с повышенным риском. Факторы последнего включают тяжелые сопутствующие заболевания (сердечная недостаточность (СН) III–IV класса, перенесенный ИМ, фракция выброса (ФВ) < 30%, тяжелые заболевания легких и др.) и технические и анатомические трудности, например, ранее проведенная операция в области шеи или облучение этой зоны, рестеноз после КЭА, хирургически недоступные локализации (выше C<sub>II</sub> и ниже ключицы), окклюзия контралатеральной артерии, наличие трахеостомы и др.

Большинство исследований эффективности КС финансировались за счет производителей и изучались, как правило, лишь какая-то одна система. Первым крупным исследованием было CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study), завершенное в 2001 г. Пациентов с симптомным стенозом, которым показана операция, случайным образом разделяли на группы с тем, чтобы выполнить КЭА или КС без защиты от эмболии. В исследовании SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy) защита применялась, а частота периоперационных событий, включая ИМ, инсульт и смерть, составила 4,4% для КС и 9,9% для КЭА. Авторы однако сделали вывод о, по крайней мере, не меньшей эффективности метода (non-inferior).

Рандомизированные исследования EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis) и SPACE (Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy) были остановлены преждевременно по причине высокой летальности пациентов группы КС.

В исследовании CREST (The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial) не было выявлено значимых отличий в частоте комбинированных первичных исходов.

**Экстра-интракраниальное шунтирование.** Не доказано, что операция экстра-интракраниального шунтирования приносит какую-либо пользу пациентам с окклюзией сонной артерии или ее сужением дистальнее бифуркации. В настоящее время предпринимаются попытки отобрать при помощи более чувствительных методов, таких как позитронная эмиссионная томография, пациентов для проведения этой операции, что ляжет в основу исследования COSS (Carotid Occlusion Surgery Study).

#### Рекомендации

1. Пациентам, недавно (в течение прошедших 6 мес) перенесшим ТИА или ИИ и с тяжелым ипсилатеральным каротидным стенозом (70–99%), рекомендуется проведение КЭА при условии, что оценочный риск периоперационной инвалидизации и летального исхода составляет < 6% (1, А).
2. Пациентам, недавно перенесшим ТИА или ИИ и с умеренным ипсилатеральным каротидным стенозом (50–69%), рекомендуется проведение КЭА при условии учета специфических факторов, таких как возраст, пол и сопутствующие заболевания, при условии, что оценочный риск периоперационной инвалидизации и летального исхода составляет < 6% (1, В).
3. При каротидном стенозе < 50% нет показаний к проведению КЭА или КС (3, А).
4. Если КЭА показана пациенту с ТИА или ИИ, то следует проводить операцию в течение 2 нед, а не откладывать ее при условии отсутствия противопоказаний к ранней реваскуляризации (2а, В).

5. КС как альтернатива КЭА показано симптомным пациентам со средним или низким риском развития осложнений, ассоциированных с эндоваскулярным вмешательством и уменьшением диаметра просвета внутренней сонной артерии более чем на 70%, по данным неинвазивных методов оценки, и более чем на 50%, по данным катетерной ангиографии (1, В).
6. В ситуациях, когда у пациента отмечается тяжелый каротидный стеноз > 70%, если он хирургически трудно доступен, а сопутствующие заболевания значительно повышают риск вмешательства, либо имеются другие специфические обстоятельства (например стеноз, обусловленный радиацией, или рестеноз после КЭА), следует думать о проведении КС (2b, В).
7. Проведение КС при вышеописанных обстоятельствах является подходящим, если вмешательство выполняется оператором, показатель периоперационной инвалидности и летальности у которого составляет 4–6%, то есть аналогичен таковому в исследованиях о проблеме эффективности КЭА и КС (2a, В).
8. Пациентам с симптомной окклюзией внечерепной части сонной артерии не рекомендуется рутинное наложение экстра-интракраниального микроанастомоза (3, А).
9. Всем пациентам с каротидным стенозом и ТИА или ИИ рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия, включающая антиагреганты, статины и модификацию факторов риска (1, В).

### В. Вертебробазилярная недостаточность

Пациенты с окклюзией проксимальных и шейных участков позвоночной артерии имеют относительно высокий риск развития ишемии в вертебробазилярном бассейне (ВББ).

Остается не вполне понятно, какое медикаментозное лечение является наиболее адекватным и какова четкая роль инвазивных методов лечения.

По причине высокой инвалидизации, связанной с хирургической коррекцией (эндартерэктомия или реконструкция), консервативная терапия остается ключевым методом лечения таких пациентов. Однако в ряде публикаций говорится о том, что реваскуляризация показана пациентам, у которых отмечают повторные ТИА или инсульты в ВББ, несмотря на проводимую медикаментозную терапию.

На сегодня лишь в одном небольшом исследовании SAVATAS сравнивали оптимальное медикаментозное лечение и эндоваскулярный метод в лечении пациентов со стенозом позвоночной артерии. В эндоваскулярной группе 6 пациентам была проведена перкутанная транслюминальная ангиопластика, а 2 — первичное стентирование. На 30-й день риск развития цереброваскулярных симптомов между группами не отличался. Исследование было неадекватным по мощности; требуется дальнейшее изучение проблемы.

### Рекомендации

1. Всем пациентам со стенозом позвоночной артерии, ТИА или инсультом рекомендуется адекватное медикаментозное лечение, которое должно включать антиагреганты, статины и модификацию образа жизни (1, В).
2. Хирургическое и эндоваскулярное лечение рассматривается в отношении пациентов, у которых сохраняются симптомы, несмотря на адекватное медикаментозное лечение (2b, С).

### С. Атеросклероз внутричерепных артерий

Пациенты с симптомным атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий имеют повышенный риск развития инсульта.

В исследовании ЕС/IC Bypass Study 189 пациентов со стенозом средней мозговой артерии случайным образом распределили на группы с тем, чтобы лечить их консервативно аспирином или выполнить операцию шунтирования. Среди пациентов хирургической группы исходы были хуже, поэтому от проведения этой процедуры практически отказались.

В исследовании WASID (n = 569) сравнивали эффективность терапии аспирином 1300 мг и варфарином (целевое МНО 2–3) пациентов с инсультами или ТИА, обусловленными стенозами крупных артерий. Оно было преждевременно остановлено по причине соображений безопасности в ветке варфарина. Не было выявлено существенных отличий между группами относительно частоты достижения первичных конечных точек, однако частота кровотечений среди пациентов, принимавших варфарин, была выше.

В исследовании GESICA (Grouped'Etude des Stenoses Intra-Craniennes Atheromateuses symptomatiques) проспективным образом изучали когорту из 102 пациентов с симптомным стенозом внутричерепных артерий, получавших медикаментозное лечение; их наблюдали в течение 23 мес. Риск инсульта в последующем составил 13,7%. Интересно, что у 27% пациентов отмечали гемодинамические симптомы, и если стеноз был гемодинамически симптомным, последующий риск цереброваскулярных событий значительно повышался.

Ангиопластика и стентирование позволяют убрать стеноз, улучшить церебральный кровоток и, вероятно, снизить риск последующего инсульта. По данным ряда серий, как про-, так и ретроспективных, интервенция может проводиться с высоким процентом технически успешных результатов. В настоящее время проходит исследование SAMMPRIS (Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent stroke in Intracranial Stenosis), целью которого является сравнение эффективности интракраниального стентирования и медикаментозной терапии.

Агрессивная медикаментозная терапия у пациентов с сосудистыми факторами риска и стенозами интракраниальных участков артерий может снизить риск

развития инсульта. Несмотря на соображения о том, что снижение АД может приводить к нарушению церебрального кровотока и поэтому повышать риск инсульта у пациентов со стенозом крупных сосудов, post hoc анализ данных исследования WASID показал, что у пациентов с внутрисерепными стенозами частота инсультов и других сосудистых событий была ниже при АД < 140/90 мм рт. ст. Подобным образом риск инсульта был ниже при уровне общего холестерина < 200 мг/дл. Приведенное целевое АД не обязательно применимо для острых ситуаций.

#### Рекомендации

1. Пациентам с ИИ или ТИА, обусловленным и 50–99% стенозом крупной внутрисерепной артерии, рекомендуется терапия аспирином, которая предпочтительнее терапии варфарином (1, В). Пациенты в клиническом исследовании WASID получали 1300 мг аспирина, однако оптимальная доза в этой популяции не была определена. На основании данных об эффективности и безопасности, рекомендуются дозы аспирина в 75–325 мг/сут (1, В).
2. Пациентам с ИИ или ТИА, обусловленным и 50–99% стенозом крупной внутрисерепной артерии, следует долгосрочно поддерживать АД в пределах 140/90 мм рт. ст. и уровень общего холестерина < 200 мг/дл (2b, В).
3. Польза ангиопластики и/или стентирования у пациентов с ИИ или ТИА, обусловленным и 50–99% стенозом крупной внутрисерепной артерии, неизвестна; этот вопрос в настоящее время изучается (2b, С).
4. Пациентам с ИИ или ТИА, обусловленным и 50–99% стенозом крупной внутрисерепной артерии, не рекомендуется хирургическое лечение в виде наложения экстра-интракраниального микроанастомоза (3, В).

### Медикаментозное лечение пациентов с кардиогенной эмболией

Кардиогенная эмболия является причиной приблизительно 20% ИИ. Приблизительно в половине случаев отмечается неклапанная ФП, в четверти — клапанная болезнь сердца и в трети — пристеночный тромб левого желудочка (ЛЖ).

#### А. Фибрилляция предсердий

Все формы ФП являются предикторами повторного инсульта. Считают, что более 75 тыс. случаев ИИ в США ежегодно обусловлены ФП. Подсчитано, что это состояние отмечается более чем у 2 млн американцев, являясь наиболее частым нарушением сердечного ритма у лиц пожилого возраста. Ряд факторов, кроме самой ФП, определяют риск ИИ: возраст, СН, артериальная гипертензия, диабет и тромбоэмболия в анамнезе — все они были ассоциированы с повышенным риском ИИ. Также было выявлено, что дисфункция ЛЖ, объем левого предсердия, аннулярный митральный кальциноз, спонтанный эхокон-

траст и тромб в левом предсердии являются предикторами тромбоэмболических событий.

Множество клинических данных свидетельствуют об эффективности варфарина по сравнению с плацебо в профилактике тромбоэмболических событий у пациентов с неклапанной ФП. Терапия варфарином в целом приводит к снижению относительного риска на 68%, что выражается в абсолютном снижении годичного риска развития ИИ на 1,4–4,5%. Другими словами, на фоне терапии можно предотвратить 31 инсульт в год у 1 тыс. пациентов. В общем терапия этим препаратом является безопасной, годичная частота значимых кровотечений составляет 1,3% и существенно не отличается от таковой у пациентов, получающих аспирин (1%) или плацебо.

Целевой показатель МНО при лечении ФП составляет 2,0–3,0. В исследованиях было показано, что эффективность пероральной антикоагуляции значительно снижается при МНО < 2. К сожалению, многие пациенты получают неадекватную терапию, ввиду чего имеют более высокий риск развития ИИ. В отношении пациентов с ФП, у которых, несмотря на антикоагулянтную терапию, происходит ТИА или ИИ, нет данных, свидетельствующих о том, что интенсификация терапии снижает риск. Однако чем выше МНО, тем выше риск кровотечения.

Доказательных данных относительно применения аспирина значительно меньше. В соответствии с данными анализа результатов трех клинических исследований, терапия аспирином позволяет снизить относительный риск на 21% по сравнению с плацебо. Наиболее высокий эффект аспирина был показан в исследовании Stroke Prevention in Atrial Fibrillation (SPAF 1), в котором препарат применяли в дозе 325 мг/сут. Несмотря на это, наилучший баланс эффективности и безопасности достигается на фоне приема препарата в более низких дозах — 75–100 мг/сут.

На сегодня данные об эффективности альтернативных антитромбоцитарных средств весьма ограничены. Так, исследование Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events (ACTIVEW), в котором сравнивали эффективность варфарина и комбинации аспирин + клопидогрел, было преждевременно остановлено Комитетом по мониторингу безопасности ввиду явного превосходства варфарина.

В отдельной ветви этого исследования — ACTIVEA сравнивали эффективность терапии комбинацией аспирин + клопидогрел с монотерапией аспирином среди лиц, «не подходящих для терапии антагонистами витамина К», и комбинация оказалась эффективной. Таким образом, принимая во внимание нечеткость определения лиц, которым «антагонисты витамина К противопоказаны», аспирин остается препаратом выбора для лечения пациентов с ФП, которым определено противопоказан варфарин и которые способны переносить антиагрегантную терапию.

Более высокая по сравнению с терапией аспирином эффективность антикоагуляции была показана

в исследовании European Atrial Fibrillation Trial (EAFT). В виду сказанного, четко ясно, что пациенты с ФП, недавно перенесшие ИИ или ТИА, должны получать долгосрочную терапию антикоагулянтами, а не антиагрегантами, при условии отсутствия явных противопоказаний. Нет доказательных данных о том, что сочетание антикоагулянта с антиагрегантом обеспечивает дополнительное снижение риска развития ИМ или ИИ у пациентов с ФП, однако совершенно очевиден повышенный риск кровотечения. По этой причине при лечении пациентов с ФП следует в целом избегать добавления аспирина к антикоагулянтной терапии.

Фармакологические особенности варфарина, в частности многочисленные потенциальные взаимодействия, требуют частого мониторинга МНО и коррекции дозы. Такая «лабильность» обуславливает частые неадекватные назначения и необходимость в создании альтернативных, более простых в применении препаратов. На сегодня наиболее эффективным альтернативным антикоагулянтом является дабигатран, который изучали в исследовании Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY).

Еще одним методом профилактики ИИ среди пациентов с ФП является перкутанная имплантация устройства, окклюзирующего ушко левого предсердия. Этот вопрос изучался в исследовании PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation). Этот метод может применяться для лечения пациентов, у которых отмечают высокий риск развития ИИ, и они являются плохими кандидатами для проведения пероральной антикоагуляции. Для того, чтобы давать какие-либо рекомендации по этому вопросу, требуется больше доказательных данных.

В виду существующих данных нет оснований полагать, что применение антикоагулянтов в острый период кардиоэмболического ИИ имеет преимущество перед антиагрегантами. Также недостаточно данных, чтобы ответить на вопрос об оптимальных сроках назначения антикоагулянтов пациентам, перенесшим ИИ или ТИА.

Пациенты с ФП, перенесшие ИИ или ТИА, имеют повышенный риск развития ИИ при временном прекращении антикоагулянтной терапии, что чаще всего делается для проведения хирургических операций. Вопрос о необходимости «мостовой» терапии гепарином или низкомолекулярными гепариноидами довольно сложный и недавно рассматривался. В целом она необходима пациентам с ФП, у которых отмечают особо высокий риск (ИИ или ТИА в последние 3 мес, оценка по CHADS<sub>2</sub> в 5–6, или ревматическая либо механическая патология клапанов сердца).

Примерно у четверти пациентов с ФП и ИИ выявляются другие потенциальные причины, такие как каротидный стеноз. Лечение таких пациентов должно концентрироваться на предполагаемой наиболее вероятной причине. Во многих таких случаях назна-

чение антикоагулянтов для лечения ФП будет обоснованным, ровно как и другие интервенции (например КЭА).

#### Рекомендации

1. Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА и страдающим пароксизмальной или перманентной формой ФП, рекомендуется антикоагулянтная терапия антагонистом витамина К (целевое МНО — 2,5, пределы — 2,0–3,0) (1, А).
2. Пациентам, которые не могут принимать антикоагулянты, рекомендуется монотерапия аспирином (3, В). Применение комбинации клопидогрел + аспирин связано с таким же риском кровотечения, как и при лечении варфарином, и поэтому оно не рекомендуется пациентам с геморрагическими противопоказаниями к применению варфарина (3, В).
3. У пациентов с ФП и высоким риском инсульта (ИИ или ТИА в последние 3 мес, оценка по CHADS<sub>2</sub> в 5–6, или ревматическая либо механическая патология клапанов сердца), которым необходимо временное прекращение антикоагуляции, является оправданной «мостовая» терапия низкомолекулярными гепариноидами (2а, С).

#### В. Острый инфаркт миокарда и тромб левого желудочка

Известно, что если не проводить реперфузию в острый период, то внутрисердечный тромб образуется в одной трети случаев в течение первых 2 нед после перенесенного ИМ передней стенки и даже чаще при обширных инфарктах с вовлечением верхушки сердца. Если не назначать антикоагулянты, то клинически явные церебральные инфаркты развиваются у 10% пациентов с тромбом ЛЖ после ИМ, однако степень снижения риска на фоне терапии остается предметом дискуссии. В остальных случаях интрамуральные тромбы образуются у пациентов с хронической дисфункцией желудочков вследствие ИБС, гипертензии или дилатационной кардиомиопатии.

В течение последних 20 лет было проведено три крупных исследования, в которых принимали участие пациенты с острым ИМ передней или нижней стенок, и было показано, что инициальная терапия гепарином, после которой следует лечение варфарином, снижает частоту церебральной эмболии на 1–3%.

На основании данных доступных исследований, были предложены рекомендации первого класса о пероральной антикоагулянтной терапии у пациентов с верифицированным при эхокардиографии (эхоКГ) тромбом ЛЖ после перенесенного ИМ передней стенки. Риск тромбоемболии, по-видимому, снижается после первых 3 мес, а у пациентов с хронической аневризмой желудочка риск эмболии сравнительно низкий, даже на фоне частого образования внутрисердечных тромбов при этом состоянии.



**Рекомендації**

Пациентам с ИИ или ТИА на фоне острого ИМ, осложненного формированием пристеночного тромба ЛЖ, верифицированного эхоКГ или другим методом визуализации, показана пероральная антикоагуляция (целевое — МНО 2,5, пределы — 2,0–3,0) по крайней мере в течении 3 мес (1, В).

**С. Кардиомиопатия**

Хотя сложно оценить цифровые данные, примерно 10% пациентов с ИИ имеют ФВ ЛЖ < 30%. Первым рандомизированным исследованием эффективности варфарина при СН в период современной терапии было клиническое исследование Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure trial (WATCH), которое, однако, было остановлено преждевременно, и в этой связи было недостаточно оснований для адекватной оценки влияния варфарина по сравнению с аспирином и клопидогрелом на риск инсульта.

Аналогичным образом не проводились адекватные по мощности исследования с целью оценки эффективности аспирина и других антиагрегантов в лечении пациентов с СН. В настоящее время продолжается исследование Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction (WARCEF), в котором изучают эффективность аспирина 325 мг/сут и варфарина.

**Рекомендації**

1. В отношении пациентов, перенесших ИИ или ТИА при синусовом ритме, у которых отмечается кардиомиопатия, характеризующаяся систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ < 35%), польза терапии варфарином не установлена (2b, В).
2. С целью профилактики повторных ишемических событий у пациентов, перенесших ИИ или ТИА и страдающих кардиомиопатией, может рассматриваться применение варфарина (МНО — 2,0–3,0), аспирина (81 мг/сут), клопидогрела (75 мг/сут) или комбинации аспирина (25 мг 2 раза в сутки) и дипиридамола с замедленным высвобождением (200 мг 2 раза в сутки) (2b, В).

**Д. Патология клапанов сердца**

Антитромботическая терапия может снизить, но не полностью устранить вероятность развития ИИ и системной эмболии у пациентов с клапанной патологией сердца. Как и во всех других случаях применения антикоагулянтов, следует соотносить риск развития тромбоза эмболии в данной конкретной ситуации (патология естественных клапанов, биологические или синтетические протезы и т.п.) с риском кровотечения.

*Ревматическое поражение митрального клапана.* Повторные эмболии развиваются у 30–65% пациентов с этим заболеванием, у которых ранее в анамнезе отмечался хотя бы один эпизод. При этом приблизительно 60–65% рецидивов развиваются в течение

первого года, преимущественно — в первые 6 мес. Похоже, что пластика митрального клапана не устраняет риск тромбоза эмболии, поэтому проведение данной операции не означает, что антикоагуляция не нужна пациентам, которым она была необходима до операции. По данным обсервационных исследований, антикоагулянты эффективным образом снижают риск системной эмболии у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана.

Безопасность и эффективность комбинированной терапии антиагрегантами у пациентов с ревматическим поражением митрального клапана не оценивались. Экстраполируя данные, понятно, что такое лечение повышает риск кровотечения.

*Пролапс митрального клапана.* Является наиболее частой формой болезни клапанов у взрослых. Обычно состояние «безобидно», но иногда оно может быть симптомным. Сообщалось, что пролапс митрального клапана (ПМК) может обуславливать тромбоз эмболические осложнения. Вопрос антитромботической терапии в этой группе пациентов не изучался в рандомизированных исследованиях.

*Аннулярная митральная кальцификация.* Чаше отмечается у женщин, иногда сопровождается митральной регургитацией, и является редкой неревматической причиной митрального стеноза. Хотя частота развития эмболических осложнений при этом состоянии неясна, сообщается, что при аутопсиях на фоне выраженной митральной кальцификации отмечались тромбы. Кроме риска тромбоза эмболии, образцы фиброкальцификатов могут быть причиной эмболии.

Есть сомнения относительно того, является ли аннулярная митральная кальцификация независимым фактором риска инсульта. Подобным образом, нет релевантных данных относительно эффективности антикоагулянтной терапии при этом состоянии.

*Патология аортального клапана.* Клинически явные эмболии при изолированной патологии аортального клапана (ПАК) все чаще распознают; причиной являются микротромбы и эмболы-кальцификаты. При отсутствии сопутствующей патологии митрального клапана и ФП системная эмболия у пациентов с ПАК — явление редкое. Рандомизированных исследований у пациентов с ПАК и ТИА не проводилось, поэтому рекомендации основываются на доказательных данных больших испытаний.

**Рекомендації**

1. Пациентам с ИИ или ТИА с ревматическим поражением митрального клапана, вне зависимости от наличия или отсутствия ФП, следует назначать варфарин с целью достижения МНО в 2,5 (2,0–3,0) (2a, С).
2. С тем, чтобы не создавать дополнительный риск кровотечения, не следует сочетать антиагреганты с антикоагулянтами в рутинной практике (3, С).

3. Назначение антиагрегантной терапии пациентам с ИИ или ТИА и нативной патологией аортального или неревматической патологией митрального клапана при отсутствии ФП может быть оправданным (2b, C).
4. Следует думать о назначении антиагрегантной терапии пациентам с ИИ или ТИА и МАК (2b, C).
5. Следует думать о назначении долгосрочной антиагрегантной терапии пациентам с ИИ или ТИА и ПМК (2b, C).

### Е. Искусственные сердечные клапаны

Доказательные данные об эффективности антикоагулянтов в профилактике тромбоэмболии у пациентов с искусственными клапанами сердца получали из исследования, в котором в течение 6 мес пациенты принимали варфарин или 2 различных аспириносодержащих антиагреганта. В группе варфарина значительно реже отмечались тромбоэмболические осложнения, однако частота кровотечений была выше.

В двух рандомизированных исследованиях пациенты с искусственными сердечными клапанами получали сочетанную терапию дипиридамолом и варфарином, что приводило к снижению частоты системной эмболии. Сообщалось также, что добавление 100 мг аспирина к варфарину в сутки (МНО — 3–4) более эффективно, чем монотерапия варфарином.

Применение биопротезов клапанов по сравнению с механическими ассоциировано с более низким риском тромбоэмболии. Пациентам с биопротетическими клапанами, у которых развился ИИ или ТИА, причину которых не представляется возможным объяснить каким-либо иным образом, показана пероральная антикоагулянтная терапия (МНО 2–3).

### Рекомендации

1. Пациентам с ИИ или ТИА и искусственными сердечными клапанами рекомендуется антикоагулянтная терапия варфарином с целевым МНО в 3 (2,5–3,5) (1, B).
2. Пациентам с механическими искусственными клапанами сердца, у которых ИИ или системная эмболия отмечались на фоне адекватной антикоагулянтной терапии, обоснованным является добавление аспирина в дозе 75–100 мг/сут с целью поддержания МНО в 3,0 (2,5–3,5) при условии, что у пациента нет высокого риска кровотечения (геморрагии в анамнезе, варикоз или другие известные причины повышенного риска кровотечения, коагулопатии) (2a, B).
3. Следует думать о назначении варфарина (целевое МНО — 2–3) пациентам с ИИ или ТИА и биопротетическими сердечными клапанами, у которых не выявлен другой источник тромбоэмболии (2b, C).

## Антитромботическая терапия при некардиогенном инсульте или транзиторной ишемической атаке (а именно атеросклеротическом, лакунарном и криптогенном инфарктах)

### А. Антиагреганты

Всего 4 антиагреганта одобрены FDA как средства профилактики сосудистых событий у пациентов, перенесших ИИ или ТИА, а именно аспирин, комбинация аспирина/дипиридамола, клопидогрел и тиклопидин. В среднем эти препараты снижают относительный риск развития инсульта, ИМ или смерти на 22%, однако между ними существуют значительные отличия, которые важны при подборе терапии.

**Аспирин.** Препарат применяют с целью вторичной профилактики у лиц, перенесших ИИ или ТИА. По данным недавно проведенного метаанализа рандомизированных клинических исследований, терапия аспирином позволяет добиться в среднем снижения относительного риска на 15% (95% ДИ, 6–23%). Величина благоприятного эффекта одинакова для диапазона доз в 50–1500 мг, однако данные о терапии дозами < 75 мг ограничены. Напротив, токсичность для разных доз значительно отличается. В целом основной токсичный эффект аспирина — желудочно-кишечные кровоизлияния (ЖКК), и чем выше доза — тем выше риск. Риск ЖКК у пациентов, длительно принимающих аспирин в низкой дозе (< 325 мг), составляет 0,4%, что в 2,5 раза больше аналогичного показателя для лиц, не принимающих аспирин.

**Тиклопидин.** Тиклопидин изучался в трех рандомизированных клинических исследованиях у пациентов с цереброваскулярной патологией: The Canadian American Ticlopidine Study (CATS), The Ticlopidine Aspirin Stroke Study (TASS) и African American Antiplatelet Stroke Prevention Study. В первых двух тиклопидин оказался несколько эффективнее аспирина, а в третьем — не было выявлено существенных отличий в частоте сосудистых событий по сравнению с аспирином. Побочные эффекты тиклопидина включают диарею и сыпь. Частота ЖКК сравнима с таковой или даже меньше, чем при терапии аспирином. Нейтропения развивается менее чем у 2% пациентов (по данным CATS, TASS); однако выраженной она была лишь у 1% пациентов и почти всегда обратима при прекращении терапии. Сообщалось также о тромбоцитопенической пурпуре.

**Клопидогрел.** Как средство монотерапии с целью вторичной профилактики инсульта клопидогрел изучался в 2 клинических исследованиях, в одном из которых он сравнивался с аспирином, а в другом — с комбинацией аспирина/дипиридамола. В обоих клинических исследованиях исходы в обеих группах были одинаковы.

В исследовании CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) приняли участие более 19 тыс. пациентов с ИИ, ИМ или заболеваниями периферических сосудов; частота ИИ, ИМ и сосудистой смерти составила 5,32% в группе клопидогрела и 5,83% в группе аспирина. Интересно, что

данные подгруппового анализа были статистически недостоверны.

В исследовании PROfESS, которое было спроектировано таким образом, чтобы показать, что препарат сравнения не хуже изучаемого (англ. «noninferiority trial»), приняли участие 20 332 пациента, перенесших инсульт. В течение более чем 2-летнего периода наблюдения повторный инсульт случился у 9% пациентов, принимавших комбинацию аспирина/дипиридамола, и у 8,8% пациентов, принимавших клопидогрел. Так как верхняя граница доверительного интервала была выше граничной, исследователи отметили, что недостаточно данных, чтобы утверждать, что комбинация аспирина/дипиридамола не менее эффективна, чем клопидогрел.

В целом профиль безопасности клопидогрела подобен таковому для аспирина; имеются лишь незначительные отличия.

Недавно сообщалось, что ингибиторы протонной помпы (ИПП), такие как эзомепразол, снижают эффективность клопидогрела. Сочетанное применение клопидогрела и ИПП может повышать риск сердечно-сосудистых событий, в частности ИИ и ИМ. При необходимости назначения антисекреторной терапии пациентам, принимающим клопидогрел, предпочтительным препаратом может быть блокатор  $H_2$ -рецепторов.

*Дипиридамола и аспирина.* Эффективность комбинации изучалась в четырех крупных рандомизированных клинических исследованиях. В целом их результаты свидетельствовали о том, что комбинированная терапия по меньшей степени является настолько же эффективным средством вторичной профилактики, как монотерапия аспирином, однако она хуже переносится.

Крупными исследованиями, в которых изучали эффективность дипиридамола (как в простой лекарственной форме, так и в форме с длительным высвобождением), являлись ESPS 1 и 2 (European Stroke Prevention Study), European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (ESPRIT) и PROfESS, о котором упоминалось выше. Так, по данным последнего, через 3,5 года наблюдения частота достижения конечных точек в группе комбинированной терапии составила 13%, а в группе аспирина — 16%. Интересно, что среди лиц, принимавших комбинированную терапию, частота кровотечений была ниже (35 и 53 событий соответственно).

По данным PROfESS, не отмечалось значимых отличий в частоте повторного инсульта среди пациентов, принимавших клопидогрел или комбинацию дипиридамола/аспирин. Частота геморрагических событий была несколько выше в группе комбинированной терапии, однако показатели были недостоверными. В целом комбинированная терапия переносилась хуже, чем монотерапия.

*Комбинация клопидогрела и аспирина.* В исследовании MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke) сравнивали эф-

фективность комбинации аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг с монотерапией клопидогрелом в дозе 75 мг. В исследование было включено около 8 тыс. пациентов, а средний период наблюдения составил 3,5 года. Не было отмечено значительной разницы в эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией. Риск геморрагических событий был значительно выше среди лиц, принимавших комбинацию препаратов.

Эффективность комбинированной терапии аспирином и клопидогрелом изучалась в 2 исследованиях по вторичной профилактике. В исследовании Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) приняли участие 15 603 пациентов. Не было выявлено статистически достоверной пользы комбинированной терапии. Результаты второго исследования Fast Assessment of Stroke and Transient ischemic attack to prevent Early Recurrence (FASTER) оказались неубедительными.

*Подбор пероральной антиагрегантной терапии.* Вышеприведенные данные указывают на то, что аспирин, тиклопидин и комбинация аспирина/дипиридамола эффективны как средства вторичной профилактики инсульта. Не проводилось исследований, в которых клопидогрел сравнивали бы с плацебо; данные же клинических исследований, в которых препарат сравнивался с другими антиагрегантами, не позволяют однозначно утверждать, что клопидогрел лучше или даже эквивалентен другим препаратам. Данные CAPRIE и PROfESS указывают на то, что он вероятно настолько же эффективен, как аспирин и комбинация аспирина/дипиридамола соответственно.

Выбор препарата (одного из четырех вышеупомянутых) должен основываться на относительной эффективности, безопасности, стоимости, особенностях пациента и его предпочтениях. Возможно, что комбинация аспирина/дипиридамола более эффективна, чем монотерапия аспирином; по сравнению с последним она позволяет предотвратить на 1 событие в год больше на 100 пациентов, получающих лечение. Тиклопидин, вероятно, более эффективен, чем аспирин, но его профиль безопасности ограничивает клиническое применение.

Риск развития ЖКК и других значимых кровотечений, вероятно, выше на фоне терапии аспирином или его комбинацией с дипиридамолом, чем при монотерапии клопидогрелом. Отличия, однако, незначительны — в 1 кровотечение на 500 пациенто-лет. Риск, по-видимому, одинаковый для аспирина в дозе 50–75 мг и для комбинации аспирина/дипиридамола. Однако последняя хуже переносится, чем аспирин или клопидогрел, в основном по причине головной боли. Тиклопидин может быть причиной развития тромбоцитопенической пурпуры, поэтому его применяют с осторожностью у лиц, которые не переносят другие препараты.

Особенности пациентов, которые влияют на выбор препарата, включают способность переносить тот или иной препарат и сопутствующие заболевания.

Clopidogrel

# АТРОГРЕЛ

Антитромботичний засіб

## Профілактика ішемічних порушень

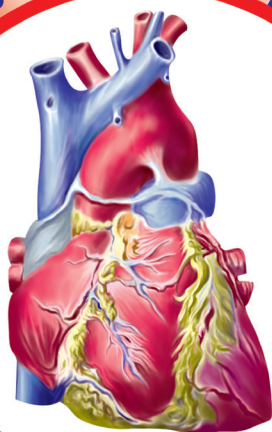
(інфаркту міокарда, ішемічного інсульту, раптової коронарної смерті, тромбозу периферичних артерій) у хворих на атеросклероз

## Профілактика повторних інфаркту міокарда та ішемічного інсульту

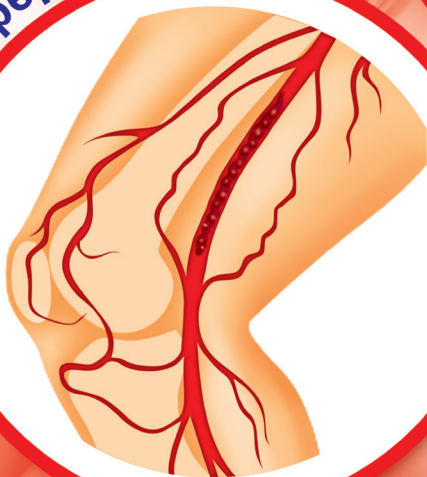
Ішемічний інсульт



Інфаркт міокарда



Тромбоз периферичних артерій



1 таблетка містить клопідогрелю у вигляді клопідогрелю бісульфату 75 мг

Європейська якість



ЗАТВЕРДЖЕНО Наказ МОЗ України від 26.06.07 № 356  
Реєстраційне посвідчення №\_UA/6567/01/01

Захист від атеротромбозу при прийомі 1 таблетки на добу



ЗАТ НВЦ "БОРШАГІВСЬКИЙ  
ХІМІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЗАВОД"  
Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17.

[www.bhfz.com.ua](http://www.bhfz.com.ua)  
тел.: (044) 205 41 23  
(консультації)

Для пациентов, которые не переносят аспирин из-за аллергии или сопутствующей гастроэнтерологической патологии, адекватным выбором является клопидогрел. При непереносимости дипиридамола альтернативами являются аспирин или клопидогрел. Комбинация аспирина и клопидогрела может быть подходящим выбором у пациентов с острыми коронарными синдромами или у тех, которым провели сосудистое стентирование.

Пациенты, у которых случается первый или повторный инсульт, обычно уже получают антиагреганты. К сожалению, не проводилось исследований, в которых изучался бы вопрос о том, насколько модификация антиагрегантной терапии изменяет риск развития повторного инсульта.

### В. Пероральные антикоагулянты

В рандомизированных клинических исследованиях изучали эффективность терапии антикоагулянтами во вторичной профилактике инсульта. В исследовании The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) сравнивали эффективность интенсивной антикоагулянтной терапии (целевое МНО — 3,0–4,5) с монотерапией аспирином в дозе 30 мг/сут у 1316 пациентов. Исследование было остановлено преждевременно из-за высокой частоты кровотечений в группе интенсивной антикоагулянтной терапии.

Затем исследование несколько изменили (ESPRIT): сравнивалась эффективность умеренной антикоагуляции варфарином (МНО — 2–3), монотерапии аспирином (30–325 мг) или применения комбинации последнего с дипиридамолом длительного высвобождения 200 мг/сут. Исследование также было остановлено преждевременно, по причине явного превосходства комбинированной терапии. В группе варфарина отмечалось значительное повышение частоты больших кровотечений и несколько меньшая (хотя и статистически недостоверная) частота ишемических событий по сравнению с группой монотерапии аспирином.

Таким образом, результаты ESPRIT верифицировали данные более раннего клинического исследования Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study (WARSS), в котором сравнивали эффективность варфарина (МНО — 1,4–2,8) с аспирином (325 мг) у 2206 пациентов с некардиоэмболическим инсультом. В этом исследовании не было выявлено существенных отличий в эффективности вторичной профилактики (частоте повторных инсультов и смерти) — 17,8 и 16% для варфарина и аспирина соответственно. В отличие от данных ESPRIT частота кровотечений между группами значительно не отличалась.

### С. Новые препараты

По меньшей мере три новых антиагреганта недавно изучались как средства вторичной профилактики инсульта: трифлузал, цилостазол и сарпогрелат. В недавнем исследовании не удалось доказать, что сарпогрелат не менее эффективен, чем аспирин. Трифлузал изучался лишь в пилотном исследовании. Цилостазол одобрен FDA к применению при перемежающейся

хромоте и в настоящее время рассматриваются возможности его применения при инсульте. В недавнем рандомизированном двойном слепом пилотном исследовании сравнивали эффективность цилостазола и аспирина как средств вторичной профилактики инсульта у 720 пациентов, недавно перенесших ИИ. Цилостазол оказался эффективнее аспирина, но частота побочных эффектов была выше (кроме геморрагических событий).

На сегодня ни один из упомянутых препаратов не одобрен FDA к применению как средство вторичной профилактики инсульта.

### Рекомендации

1. Пациентам с некардиоэмболическим ИИ или ТИА рекомендуется применение антиагрегантов (предпочтительней антикоагулянтов в этой ситуации) с целью снижения риска развития повторного инсульта и других кардиоваскулярных событий (1, А).
2. Приемлемыми вариантами терапии являются: монотерапия аспирином (50–325 мг) (1, А), комбинация аспирин + дипиридамолом длительного высвобождения 200 мг 2 раза в сутки (1, В) и монотерапия клопидогрелом 75 мг (2а, В). Подбор конкретного препарата должен быть индивидуальным и основываться на факторах риска, стоимости, переносимости и других клинических особенностях.
3. Применение комбинированной терапии аспирин + клопидогрел не рекомендуется для рутинной вторичной профилактики ИИ или ТИА, так как она связана с повышенным риском кровотечения (3, А).
4. В случае аллергии на аспирин, оправданной альтернативой является клопидогрел (2а, С).
5. Нет доказательных данных о том, что повышение дозы аспирина у лиц, у которых на фоне терапии аспирином случился инсульт, обеспечивает дополнительную пользу. Хотя в таких ситуациях часто назначают альтернативные препараты, не проводилось исследований, в которых изучался бы этот вопрос (2b, С).

## Лечение пациентов с инсультом и другими специфическими состояниями

### А. Расслоение артерий

Расслоение артерий — относительно частая причина ТИА и инсульта, в особенности у лиц молодого возраста. Причиной может быть тяжелая травма головы и шеи, но расслоение может развиваться и при тривиальных повреждениях. Некоторые состояния повышают риск расслоения; они включают фиброзно-мышечную дисплазию, синдромы Марфана, Элерса — Данлоса (тип 4), несовершенный остеогенез (osteogenesis imperfecta) и прочие генетические состояния, при которых отмечается патологическое коллагенообразование. На сегодня ни одно из этих состояний не поддается лечению. Для диагностики расслоений артерий обычно применяют МРТ, МР- и КТ-ангиографию, и несмотря на

это, довольно часто приходится проводить катетерную (инвазивную) ангиографию. ИИ, обусловленный расслоением артерии, может быть последствием тромбоэмболии или гемодинамических нарушений. В некоторых случаях при диссекции формируется расслаивающаяся аневризма, которая может быть источником формирования тромбов. Расслоения внутрисерпных частей артерий, в особенности сосудов задней (вертебробазиллярной) циркуляции, создает риск развития как субарахноидального кровоизлияния, так и церебрального инфаркта.

Оптимальный подход к профилактике инсульта у пациентов с расслоением артерий является предметом дискуссий. Возможные варианты включают терапию антикоагулянтами, антиагрегантами, проведение ангиопластики с/без стентирования и наблюдение без медицинского вмешательства. Хирургические методы неубедительны. Давно рекомендовалось раннее назначение низкомолекулярных гепариноидов, особенно в виду того, что риск инсульта наиболее высок в первые несколько дней. В Кокрановском обзоре в 327 случаях расслоения артерий не было выявлено значимой разницы в исходах, включая смерть и степень инвалидизации, между пациентами, получавшими антикоагулянты и антиагреганты. Проводились также и другие исследования, но их данные неоднозначны.

Расслоения со временем заживают, а пациентам обычно рекомендуют принимать антикоагулянты в течение хотя бы 3–6 мес. Длительность терапии определяет врач, то есть четкие критерии отсутствуют; некоторые авторы перед модификацией терапии предлагают проводить визуализацию с целью верифицировать реканализацию расслоившейся артерии. Расслоения, которые не полностью заживают, вероятно, не ассоциированы с повышенным риском инсульта. Расслаивающиеся аневризмы также могут персистировать, но потенциальный риск их разрыва или развития инсульта низкий, по причине чего они не требуют агрессивной врачебной интервенции.

Большинство ИИ, возникающих вследствие расслоения, являются результатом ранней тромбоэмболии, а меньшинство — гемодинамических нарушений. В таких ситуациях прогноз может быть хуже. В качестве лечения были предложены хирургические подходы, такие как стентирование или операции по реваскуляризации, но на сегодня проспективные исследования, в которых этот вопрос изучался, не проводились.

Многие эксперты рекомендуют пациентам с расслоением артерии области шеи избегать различных действий, таких как переразгибание шеи, поднятие тяжелых предметов, занятие контактными видами спорта, чрезмерная ротация шеи и др. Однако нет данных, которые позволяли бы определить допустимую физическую активность для этих пациентов. Нет установленных аргументированных обстоятельств, которые бы обосновывали различные режимы физической активности во время реабилитации после инсульта, обусловленного расслоением артерий.

### Рекомендации

1. Пациентам, перенесшим ИИ или ТИА вследствие расслоения внечерепных отделов сонных или позвоночных артерий, следует назначать антитромботическую терапию длительностью в 3–6 мес (2a, B).
2. Относительная сравнительная эффективность антиагрегантной и антикоагулянтной терапии при ИИ или ТИА, обусловленных расслоением внечерепных отделов сонных или позвоночных артерий, неизвестна (2b, B).
3. Несмотря на адекватную медикаментозную терапию, при развитии повторных церебральных ишемических событий у пациентов с расслоением внечерепных отделов сонных или позвоночных артерий следует рассмотреть возможность проведения эндоваскулярного вмешательства (стентирования) (2b, C).
4. В отношении пациентов с ИИ или ТИА и расслоением внечерепных отделов сонных или позвоночных артерий, у которых эндоваскулярное лечение оказалось неэффективным или которые не являются подходящими кандидатами для проведения этой интервенции, может рассматриваться хирургическое лечение (2b, C).

### В. Открытое овальное окно

Причинами прохождения тромбов из правых отделов сердца в левые могут быть функционирующее овальное окно (ФОО) и легочные артериовенозные мальформации. ФОО представляет собой эмбриональный дефект межпредсердной перегородки. Она может быть ассоциирована с атриальной септальной аневризмой (АСА). ФОО — частое состояние, которое отмечается у 15–25% взрослого населения (данные Olmstead County, Minnesota и Northern Manhattan Study (NOMAS), New York). Распространенность изолированных АСА оценивается в 2–3%, то есть отмечаются они значительно реже, чем ФОО.

По данным метаанализа 2000 г., проведенного Overell и соавторами, ФОО и АСА имеют сильную связь с повышенным риском развития инсульта у лиц в возрасте старше 55 лет. Данные в отношении лиц в возрасте моложе 55 лет менее убедительны. Данные более ранних клинических исследований (The Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke (PICSS) и European PFO-ASA) подробно обсуждались в научном отчете Ассоциации 2006 г.

Handke и соавторы изучили 503 пациента с инсультом, включая 227 пациентов с криптогенным инсультом и 276 — с инсультом уточненной этиологии. По данным эхоКГ, ФОО при криптогенных инсультах отмечалось значительно чаще, причем как среди пациентов молодого (43,9 и 14%), так и более старшего возраста (28,3 и 11,9%). Среди лиц с ФОО и АСА также выявлялась чаще в обеих возрастных группах.

В целом вопрос о значимости ФОО с/без АСА в развитии первого или повторного криптогенного

инсульта остается неуточненным. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований, в которых сравнивались бы различные методы лечения (как медикаментозного, так и хирургического и разных вариантов их сочетаний); однако несколько проводятся в настоящее время.

#### Рекомендации

1. Пациентам с ИИ или ТИА и ФОО следует назначать антиагрегантную терапию (2a, B).
2. Недостаточно данных, чтобы определенно ответить на вопрос о том, является ли антикоагулянтная терапия более эффективной или эквивалентной монотерапии аспирином для вторичной профилактики инсульта у лиц с ФОО (2b, B).
3. Недостаточно данных, чтобы сформулировать основанные на доказательствах рекомендации относительно закрытия ФОО у пациентов с ИИ и ФОО (2b, C).

### С. Гипергомоцистеинемия

Было показано, что при гипергомоцистеинемии риск развития инсульта вдвое выше. По данным метаанализа исследований по профилактике инсульта витамин-В-содержащими добавками, прием фолата ассоциирован с 18% снижением риска развития первого инсульта. Несмотря на это, в клинических исследованиях по вторичной профилактике не удалось доказать пользу гомоцистеин-снижающих витаминов (Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE-2) и Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP)).

#### Рекомендации

Несмотря на то что прием фолата приводит к снижению уровня гомоцистеина в крови и может рассматриваться к применению у пациентов с ИИ и гипергомоцистеинемией (2b, B), нет доказательных данных о том, что снижение уровня гомоцистеина предотвращает развитие повторного инсульта.

### D. Состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией

**Наследственные тромбофилии.** Данные о роли наследственных тромбофилий как факторов риска повторного инсульта или ТИА ограничены короткими сообщениями в литературе и описаниями клинических случаев.

Наследственные тромбофилии, такие как дефицит протеина C, S или антитромбина 3, фактора 5 Лейдена и мутация протромбина G20210A, метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР, C677T), редко имеют значение при инсульте у взрослых, однако могут иметь большее значение при инсульте у детей. Наиболее распространенной наследуемой тромбофилией является резистентность к активированному протеину C, обусловленная мутацией фактора 5, которая обычно проявляется тромбоэмболическими процессами. Сообщалось о развитии ИИ при этом состоянии.

Исследования с участием пациентов молодого возраста (моложе 55 лет) свидетельствуют о связи обсуждаемых протромботических генетических вариантов с инсультом. Данные в отношении пациентов более старшего возраста противоречивы, так как значение этих вариантов труднее оценить из-за других сосудистых факторов риска.

В трех метаанализах анализировались данные о наиболее часто отмечаемых протромботических мутациях. Несмотря на наличие слабой связи последних с ИИ, в особенности у пациентов молодого возраста, остается много вопросов о механизмах, обуславливающих этот повышенный риск (например пародоксальная тромбоэмболия), о роли генетически средовых взаимодействий и оптимальных методах профилактики.

Венозные тромбоэмболии являются показанием к назначению кратко- и долгосрочной антикоагулянтной терапии (в зависимости от клинических и в частности гематологических особенностей). Несмотря на наличие рекомендаций по общему лечению приобретенных гиперкоагуляционных состояний, ни одни из них не специфичны для вторичной профилактики инсульта.

#### Рекомендации

1. Пациентов с артериальным ИИ или ТИА с диагностированной наследственной тромбофилией необходимо обследовать на предмет тромбоза глубоких вен, наличие которого является показанием к назначению кратко- или долгосрочной антикоагулянтной терапии (с учетом клинических и в частности гематологических обстоятельств) (1, A).
2. Необходимо провести всестороннее обследование у пациентов с целью выявления других, альтернативных механизмов развития инсульта. При отсутствии тромбоза вен пациентам с артериальным ИИ или ТИА и доказанной тромбофилией следует назначать антикоагулянты или антиагреганты (2a, C).
3. Пациентам со спонтанным тромбозом церебральных вен и/или рецидивирующими тромботическими событиями в анамнезе и наследственной тромбофилией, вероятно, показана долгосрочная антикоагуляция (2a, C).

**Антифосфолипидные антитела.** Распространенность выявления антифосфолипидных антител (АФЛА) варьирует от 1 до 6,5%; они чаще отмечаются у больных пожилого возраста и пациентов с системной красной волчанкой. Антифосфолипидный синдром проявляется венозными и артериальными тромбозами и выкидышами. Связь АФЛА и инсульта наиболее сильная среди лиц молодого возраста (до 50 лет). По данным исследования APASS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study), антикардиолипиновые антитела были выявлены у 9,7% пациентов с ИИ и у 4,3% лиц группы контроля. В клинические исследования WARSS/APASS (Antiphospholipid Antibodies in Stroke substudy of the Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study) сообщалось о том, что АФЛА выявляют у 40,7% пациентов

с инсультом; титр их был преимущественно низким, а влияние на риск развития повторного инсульта незначительным.

Во многих исследованиях сообщается о высокой частоте повторного инсульта у пациентов молодого возраста с АФЛА. Данные в отношении лиц пожилого возраста с АФЛА противоречивы.

#### Рекомендации

1. Пациентам с криптогенным ИИ или ТИА, у которых выявлены АФЛА, следует назначать антиагрегантную терапию (2а, В).
2. Пациентам с ИИ или ТИА, которые соответствуют критериям антифосфолипидного синдрома, следует назначать антикоагулянты с целевым МНО 2–3 (2а, В).

#### Е. Серповидно-клеточная болезнь

Инсульт — типичное осложнение серповидно-клеточной болезни (СКБ). Наиболее высокий риск отмечается у пациентов с SS-генотипом, однако инсульт может развиваться и у пациентов с другими генетическими вариантами. Для взрослых с СКБ риск развития первого инсульта может составлять 11% в возрасте 20 лет, 15% — 30 лет и 24% — 45 лет.

Наиболее частым механизмом развития ИИ у пациентов с СКБ, по-видимому, являются артериопатии крупных артерий, которые, как предполагается, развиваются вследствие гиперплазии интимы, обусловленной постоянным повреждением эндотелия; однако другие механизмы также могут иметь значение. Сообщалось о связи низких показателей протеина С и S, других маркеров гиперкоагуляции у пациентов с СКБ, но четкой связи с инсультом не выявлено. При СКБ может развиваться тромбоз церебральных синусов.

Рекомендации по лечению СКБ у пациентов с артериопатией крупных артерий в значительной мере основываются на исследованиях по профилактике инсульта, которые проводились среди детей.

В качестве методов лечения предлагали применять гемотрансфузии с различными временными интервалами, трансплантацию костного мозга и некоторые хирургические методы (шунтирующие операции), гидроксимочевину, антиагреганты, статины и др., но эти данные не имеют достаточных доказательных оснований.

#### Рекомендации

1. Взрослым пациентам с СКБ и ИИ или ТИА следует назначать лечение в соответствии с общими рекомендациями по применению антиагрегантов и контролю факторов риска, приведенными выше (2а, В).
2. С целью профилактики церебральной ишемии у пациентов с СКБ можно применять дополнительные методы лечения, включающие регулярные переливания крови для снижения показателя гемоглобина S, гидроксимочевину и шунтирующие хирургические операции (2b, С).

#### Ф. Тромбоз церебральных венозных синусов

Заболеваемость составляет 3–4 случая на 1 млн населения в год. Несмотря на то что доля тромбоза церебральных венозных синусов (ТЦВС) составляет менее 1% всех инсультов, важно помнить об этом состоянии, так как его лечение отличается от такового для артериальных инсультов.

Ранняя антикоагуляция часто применяется и как лечебная, и как профилактическая мера при ТЦВС. В одном исследовании изучали эффективность нефракционированного гепарина (НФГ) при ТЦВС. Оно было остановлено преждевременно ввиду очевидного преимущества препарата перед плацебо. На основании данных небольшого исследования (n = 59), сообщалось о более высокой эффективности надропарина по сравнению с плацебо. Затем был проведен метаанализ двух клинических исследований и сделан вывод о пользе антикоагулянтной терапии (низкомолекулярными гепариноидами или НФГ), несмотря на возможность геморрагической трансформации.

Нет доказательных данных, которые обосновывали бы длительность антикоагулянтной терапии. Сообщали о назначении лечения на 3–12 мес после первого события. Естественно, что пациентам с наследственными тромбофилиями лечение может назначаться на более длительное время.

Принимая во внимание высокую долю ТЦВС, связанного с беременностью, составляющую от 15 до 31%, часто возникает вопрос о риске развития повторного события при последующих беременностях. Сообщается о 63 случаях беременности у пациенток, перенесших ранее ТЦВС. Таким образом, нет абсолютных противопоказаний, но в виду ограниченных данных решения следует принимать индивидуально.

#### Рекомендации

1. Вероятно, антикоагулянты эффективны в лечении пациентов с острым ТЦВС (2а, В).
2. По причине отсутствия данных рандомизированных исследований об оптимальной длительности антикоагулянтной терапии при лечении острого ТЦВС следует назначать ее сроком на 3 мес, а затем переходить на антиагреганты (2а, С).

#### Г. Болезнь Фабри

Болезнь Фабри (БФ) представляет собой редкую X-сцепленную наследственную недостаточность лизосомального фермента галактозидазы, в результате которой отмечается отложение жиров в клетках сосудистого эндотелия. Это приводит к прогрессирующему сосудистому поражению мозга, сердца, кожи и почек. Инсульт может развиваться вследствие долинкстазии позвоночных и базилярных артерий, кардиоэмболии или окклюзии мелких сосудов.

По-видимому, состояние необоснованно редко диагностируется у лиц с якобы криптогенным инсультом. Проводились исследования рекомбинантной галактозидазы, которая оказалась эффективной.



**Рекомендации**

1. Пациентам с ИИ и ТИА и БФ рекомендуется заместительная терапия галактозидазой (1, В).
2. Пациентам с ИИ или ТИА и БФ рекомендуются общие меры вторичной профилактики, о которых говорится в других разделах этих рекомендаций (1, С).

**Инсульт у женщин****А. Беременность**

Заболееваемость инсультом, связанным с беременностью, варьирует, по разным данным, от 11 до 26 случаев на 100 тыс. родов; наиболее высокий риск отмечается в послеродовой период. Беременность затрудняет подбор антитромботических препаратов, так как последние могут обладать тератогенными эффектами и повышать риск кровотечения.

Рекомендации по профилактике инсульта во время беременности основываются на 2 сценариях:

- 1) наличие состояния высокого риска, требующего назначения варфарина;
- 2) ситуации с более низкой или неуточненной степенью риска, при которых вне беременности назначались бы антиагреганты.

Полный обзор этой непростой темы не входит в задачи данных рекомендаций. Новые подробные данные о вариантах лечения приводятся в научном отчете Американского общества торакальных врачей (American College of Chest Physicians).

Рандомизированные исследования относительно вопроса вторичной профилактики инсульта у беременных не проводились; поэтому рекомендации по выбору препаратов основываются на данных других клинических исследований.

Аспирин в низких дозах (50–150 мг/сут), по-видимому, безопасен после первого триместра беременности. По данным крупного метаанализа исследований, в которых принимали участие женщины с преэклампсией, аспирин в низких дозах, получаемый после первого триместра, не повышал частоту нежелательных событий со стороны матери или плода, кроме того, что женщины, принимавшие аспирин, чаще нуждались в трансфузии. Безопасность применения аспирина в первый триместр беременности остается неуточненным вопросом. Применение других антиагрегантов во время беременности систематически не изучалось.

**Рекомендации**

1. В отношении женщин с ИИ или ТИА и тромбозными состояниями высокого риска, такими как гиперкоагуляционные состояния или механические сердечные клапаны, можно думать о следующих вариантах: терапия НФГ в адекватной дозе во время всего периода беременности, например подкожно каждые 12 ч на фоне мониторинга активированного тромбопластинового вре-

мени; терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в адекватной дозе во время всего периода беременности на фоне мониторинга показателя антифактора Ха; или НФГ или НМГ до 13-й недели, затем варфарин до середины третьего триместра и восстановлением терапии НФГ/НМГ до родов (2b, С).

2. При отсутствии тромбозных состояний, связанных с повышенным риском, в отношении беременных с ИИ или ТИА может рассматриваться терапия НФГ или НМГ в течение первого триместра с последующим переходом на аспирин в низкой дозе в течении всей беременности (2b, С).

**В. Гормональная терапия в постменопаузальный период**

Ранее высказывались предположения о том, что гормональная терапия в постменопаузальный период позволяет предотвратить кардиоваскулярные заболевания; эти идеи не удалось подтвердить в рандомизированных клинических исследованиях (The Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST), The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) и The Women's Health Initiative (WHI)).

**Рекомендации**

Гормональная терапия (эстрогенами с прогестинами или без них) не рекомендуется женщинам в постменопаузальный период, перенесшим ИИ или ТИА (3, А).

**Применение антикоагулянтов после внутримозгового кровоизлияния**

Одной из наиболее сложных проблем, с которыми сталкивается клиницист, является антитромботическая терапия у лиц с внутримозговым кровоизлиянием. Существует несколько ключевых моментов, которые следует учитывать: тип кровоизлияния, возраст пациента, факторы риска рецидива и показания к антитромботической терапии. В большинстве исследований и описаний клинических случаев анализировали данные пациентов с механическими сердечными клапанами или ФП, у которых развивалось внутримозговое кровоизлияние или субдуральная гематома. В очень небольшом количестве публикаций обсуждались случаи субарахноидального кровоизлияния. Риск геморрагии следует соотносить с риском ишемических событий.

**Рекомендации**

1. Пациентам, у которых развивается внутримозговое, субарахноидальное кровоизлияние или субдуральная гематома, следует отменить все антикоагулянты и антиагреганты во время острого периода длительностью хотя бы 1–2 нед и нивелировать все

эффекты варфарина при помощи свежесамороженной плазмы крови или концентрата протромбинового комплекса и витамина К (2а, В).

2. Для лечения ВМК, ассоциированных с применением гепарина, следует применять протамина сульфат; доза подбирается в зависимости от времени, которое прошло от момента отмены гепарина (1, В).
3. Решение о возобновлении терапии после ВМК, обусловленного антитромботической терапией, зависит от риска артериальной и венозной тромбоземболии, риска повторного ВМК и общего состояния пациента. Пациентам с относительно низким риском церебрального инфаркта (например, с ФП без ИИ в анамнезе), более высоким риском амилоидной ангиопатии (то есть пациенты пожилого возраста с лобарными ВМК) или с очень слабыми неврологическими функциями можно назначать антиагрегант с целью профилактики ИИ. Пациентам с очень высоким риском тромбоземболии, у которых планируется возобновление терапии варфарином, вероятно следует возобновлять лечение на 7–10-й день после развития ВМК (2b, В).
4. Пациентам с геморрагическим церебральным инфарктом, возможно, следует продолжать антикоагулянтную терапию в зависимости от специфических клинических обстоятельств и показаний к антикоагулянтной терапии (2b, С).

### Специальные подходы к введению рекомендаций в практику и их применению в популяциях высокого риска

Для того, чтобы изменить реальную медицинскую практику, недостаточно только публикации рекомендаций. Системные меры, направленные на их введение в практику, должны сочетаться с распространением самих рекомендаций. Все больше медицинских организаций признают необходимость системного подхода.

#### Выявление лиц с наиболее высоким риском и особенности ведения

В исследованиях подчеркивается необходимость в специальных подходах к ведению лиц с наиболее высоким риском развития повторного ИИ или ТИА. Среди таких пациентов — лица пожилого возраста, люди с ограниченными социальными и экономиче-

скими возможностями, а также некоторые этнические группы.

Пациенты пожилого возраста имеют наиболее высокий риск развития инсульта, у них чаще развиваются нежелательные лекарственные реакции и осложнения после хирургических вмешательств. Несмотря на необходимость рассмотрения различных подходов к лечению в этой уязвимой популяции пациентов, в некоторых исследованиях было недостаточно лиц в возрасте старше 80 лет, что не позволяло адекватно оценить значение того или иного метода. Это в значительной мере касается исследований хирургических методов. Напротив, исследования медикаментозных методов лечения включали относительно большое количество лиц пожилого возраста.

Люди с ограниченными социальными и экономическими возможностями составляют популяцию пациентов, у которых отмечается высокий риск развития инсульта; это прежде всего обусловлено ограниченным доступом к помощи (отсутствие страховки, географические причины, включая доступность клиник и их удаленность от места жительства и др.). Пациентам с ограниченными возможностями страховки реже проводят ангиографию и КЭА.

Многие сельские учреждения имеют ограниченные ресурсы и в этой связи не способны обеспечить адекватное лечение пациентов с инсультом в острый период. Развитие телемедицины позволит частично разрешить эту проблему.

#### Рекомендации

1. Внедрение стратегий по реализации в сам процесс разработки и распространения рекомендаций может оказаться полезной мерой, позволяющей улучшить их применение (2а, В).
2. Интервенционные стратегии могут оказаться полезными мерами в преодолении экономических и географических барьеров в достижении реализации рекомендаций и подчеркивают необходимость повышения доступности помощи для пациентов пожилого возраста и для определенных этнических групп высокого риска, а также тех, кто не получает адекватную помощь (2а, В).

*Статья печатается в сокращении.  
Впервые опубликована в журнале Stroke,  
January 2011; 42: 227–276.*

*Перевод подготовил К. Кремец.*

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Науково-практична конференція

## Актуальні питання поліклінічної неврології

18–19 травня 2011 року, м. Київ

Конференція включена до Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій МОЗ та НАМН України на 2011 рік.

### Програмні питання конференції

- Стратифікація ризиків судинно-мозкових захворювань та їх ускладнень
- Сучасні підходи до діагностики та диференційованого лікування больового синдрому при вертеброгенних ураженнях
- Організаційно-технологічні та методичні аспекти надання невідкладної допомоги хворим на інсульт у практиці роботи сімейного лікаря, терапевта і невропатолога
- Рефлексотерапія у клінічній практиці: досягнення, проблеми і перспективи
- Фібриляція передсердь як одна із причин мозкових тромбоемболій: тактика невропатолога і терапевта
- Клінічна фармакологія в неврології з позицій доказової медицини

### Правила оформлення тез

Тези доповідей повинні відповідати тематиці конференції. Мови: українська, російська. Структура тез: назва публікації (заголовними літерами, жирним шрифтом); прізвища та ініціали авторів; місто, заклад (установа), де проводилося наукове дослідження; мета, методи дослідження, результати, висновки. Тези друкуються на 1 сторінку, через 1 інтервал, шрифтом Times New Roman, 14 пт.

Тези приймаються до 1 березня 2011 року і подаються в надрукованому вигляді (2 екз.) та дискеті 3,5 чи компакт-дискі у текстовому редакторі Word. Другий примірник підписується всіма авторами.

Тези можуть бути надіслані на e-mail: [nauka@poliklinika-1.gov.ua](mailto:nauka@poliklinika-1.gov.ua) або поштою на адресу: 01014, м. Київ, вул. Верхня, 5, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС.

### Форми та умови участі у конференції

Публікація тез, усна доповідь, стендова доповідь, майстер-клас, виставка рекламної продукції. Для особистої участі у роботі Конференції необхідно заповнити та вислати анкету учасника (див. вкладку ЛІКАРЮ на сайті [www.clinic-1.gov.ua](http://www.clinic-1.gov.ua)) **Організаційний внесок сплачується під час реєстрації (100 грн.)**. Усі зареєстровані учасники Конференції, які сплатили організаційний внесок, отримають збірник тез та **сертифікат учасника конференції**.

**Внесок за публікацію статей та тез — 50 грн за 1 сторінку.**

**Внесок за публікацію необхідно сплатити попередньо — перерахувати кошти на наш рахунок до 1 березня 2011 р.**

#### Банківські реквізити:

ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

01014, м. Київ, вул. Верхня, 5

код ЄДРПОУ 05415786 р/р 31256277220477 в ГУ ДКУ м. Києва

МФО 820019 ІПН 054157826553 Св.№ 100248730. «Оргвнесок для участі у конференції».

Тел. для довідок: (044) 286-47-00; 254-68-54.

#### Оргкомітет конференції

01014, м. Київ, вул. Верхня, 5, ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС

Тел. для довідок: (044) 254-68-10

Додаткова інформація буде розміщена на сайті установи [www.clinic-1.gov.ua](http://www.clinic-1.gov.ua). Прохання заздалегідь придбати квитки на зворотній проїзд та забронювати місця в готелі.

## Прогностичні клініко-нейровізуалізаційні співвідношення у хворих із ішемічним інсультом, який розвинувся вперше

Захворюваність на судинну патологію головного мозку щорічно зростає. Зокрема відзначається підвищення частоти інсультів. Так, в Об'єднаній Європі щорічно реєструється 1,75 млн інсультів, у США — 700 тис., в Росії — понад 450 тис. Україна, на жаль, не є винятком. У загальній структурі інсульту значно більшу питому вагу має ішемічний інсульт. Смертність від інсульту незмінно посідає друге місце в структурі загальної смертності, а постінсультна інвалідизація — одне з перших місць серед усіх причин інвалідизації населення.

Інсульт є особливим видом невідкладних станів. «Ішемія» дослівно при перекладі з грецької мови означає стан, при якому зменшується постачання крові до органа чи його частини, проте це не локальний церебральний процес, а прояв системної патології серцево-судинної системи.

Підтипи ішемічного інсульту визначаються за критеріями TOAST (Trial of ORG 10 172 in Acute Stroke Treatment). Автори вважають, що близько 20% ішемічних інсультів зумовлені макроангіопатіями, з яких понад 50% становлять стенози та оклюзії екстра- або інтракраніальних судин; причиною більше ніж чверті інсультів є кардіогенні емболії; близько 20% випадків усіх ішемічних інсультів зумовлені мікроангіопатіями, що спричиняють розвиток лакунарних інфарктів з формуванням дрібних вогнищ некрозу в глибинних структурах головного мозку; менше ніж у 4–5% випадків виявляють інші причини. У певної кількості хворих одночасно мають місце кілька причинних факторів ішемічного інсульту; і досить часто (у більше ніж 20% випадків) причини розвитку інсульту не вдається точно з'ясувати.

Дослідження, проведені протягом останніх десятиліть, показали, що поліморфізм ішемічного інсульту як клінічного синдрому залежить не лише від різноманіття безпосередніх причин, що призводять до

розвитку інфаркту головного мозку, але й від патофізіологічних особливостей цього процесу, а саме: темпів формування ішемічного інсульту (повільно зростаючий тромбоз чи раптова емболія), стану колатерального кровообігу, калібру оклюзованої судини та поширеності оклюзії, стану загальної гемодинаміки, артеріального і перфузійного тиску, цереброваскулярної реактивності та механізмів ауторегуляції, змін реологічних властивостей крові, які в свою чергу впливають на локалізацію та величину вогнища ішемії, характеру морфологічних змін головного мозку (глибину некрозу, наявність та розміри «ішемічної напівтіні»). Ступінь останніх значною мірою залежить від стану гемодинамічного, колатерального, перфузійного і метаболічного резервів головного мозку.

У рутинній діагностиці інсульту одне з провідних місць посіли методи нейровізуалізації, зокрема рентгенівська комп'ютерна (КТ) і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Більш чутливими до діагностики вогнищевої церебральної ішемії вже в перші години або навіть хвилини захворювання є нейровізуалізаційні методики, які допомагають оцінити внутрішньомозковий кровотік, наприклад перфузійна КТ із введенням контрастних речовин, КТ із застосуванням ксенону, позитронно-емісійна томографія, однофотонна емісійна КТ, перфузійно- і дифузійно-зважена МРТ головного мозку. Застосування дифузійно-зваженої МРТ головного мозку дозволяє діагностувати гострі порушення мозкового кровотоку (ГПМК) уже через декілька хвилин з моменту розвитку захворювання у 95% хворих, а також визначати приблизний термін виникнення вогнища [6, 7]. Проте на сьогодні з'ясовано, що ділянка невідповідності зон дифузії та перфузії не завжди ідеально відповідає «пенумбрі», а в більше ніж 10% спостережень типова клінічна картина ГПМК не супроводжується будь-якими змінами

на комп'ютерній чи МР-томограмах. Зазначені вище методи дають змогу уточнити локалізацію, характер та розміри вогнищевих та інших змін головного мозку (Виничук С.М., 2005; Baird A.E. et al., 2000; Kimura K. et al., 2001; Wang P.Y.-K. et al., 2001). Проте щодо нейровізуалізаційних параметрів як стандартних, так і дифузійно- та перфузійно-зважених МР-зображень існують проблеми з інтерпретацією, а їх кореляційні зв'язки з клінічними ознаками ішемічного інсульту потребують подальшого вивчення.

**Мета роботи** — провести аналіз співвідношення клінічних характеристик ішемічного інсульту та об'єму ішемічного вогнища за даними стандартних нейровізуальних методів.

**Об'єктом дослідження** є клінічні та нейровізуальні характеристики ішемічного інсульту, який розвинувся вперше.

### Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 220 хворих з діагнозом ішемічного інсульту, які знаходилися на обстеженні і лікуванні у відділенні неврології Київської міської клінічної лікарні № 12, що є клінічною базою кафедри неврології № 2 Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика. Частка чоловіків становила 43,2%, жінок — 56,8%. Вік хворих був від 42 до 87 років (середній вік становив  $67,14 \pm 0,74$  року). У 63,2% обстежених відзначали артеріальну гіпертензію (АГ) до виникнення ішемічного інсульту, відповідно у 36,8% — не відзначали анамнестичних даних щодо АГ.

Було проведено загальноклінічне та детальне клініко-неврологічне обстеження хворих у динаміці з використанням шкал, зокрема NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), оцінки рухового дефіциту і тону м'язів; клініко-лабораторне і нейровізуальне обстеження; статистичні методи; застосовувалися методи математичного аналізу.

Усі хворі знаходилися під спостереженням з моменту госпіталізації у стаціонар протягом усього гострого періоду ішемічного інсульту з детальним моніторингом стану та неврологічного статусу на 1-шу, 3-тю, 7-му та 14-ту добу захворювання. За шкалою NIHSS хворі з ішемічним інсультом були поділені на 5 груп залежно від ступеня тяжкості неврологічного дефіциту: до 3 балів — надлегкого, 3–8 балів — легкого, 9–12 балів — середнього, 13–15 балів — важкого, більше 15 балів — надтяжкого. Летальність реєструвалася протягом більш тривалого періоду, а саме 35 днів. З 220 хворих з ішемічним інсультом померло 35 пацієнтів (15,9%).

Виконувалося нейровізуальне обстеження — як МРТ-сканування (за допомогою апарата «Siemens Concept» з напругою 1,5 Тл, Німеччина), так і КТ головного мозку (за допомогою апарата «General Electric», Німеччина).

У 67,1% пацієнтів з клінічними ознаками ішемічного інсульту при МРТ-обстеженні були виявлені ішемічні вогнища: у 41 пацієнта — гостре ішемічне вогнище за відсутності інших вогнищевих МРТ-

феноменів (I група), у 45 хворих — гостре ішемічне вогнище на фоні дифузних та/або дрібновогнищевих змін головного мозку (II група). У решти обстежених з клінічними ознаками ішемічного інсульту не виявлено ознак гострого інфаркту, але були наявні дифузні та/або дрібновогнищеві зміни головного мозку, зокрема у вигляді лейкоареозу, за даними стандартного нейровізуального обстеження (III група). На рисунку 1 зображені варіанти нейровізуальної картини лейкоареозу у пацієнтів з клінічними ознаками ішемічного інсульту.

У 64% пацієнтів з обстежених нейровізуально виявлені клініко-параклінічні ознаки ураження каротидного басейну. Середні об'єми ішемічних вогнищ при ішемічному інсульті у лівому (38 хворих) та правому каротидних басейнах (26 пацієнтів), характеристика яких відповідала критеріям I та II груп, становили  $28,66 \pm 10,05$  та  $53,15 \pm 16,78$  см<sup>3</sup>. Цікавим є те, що наявність певної кількості віддалених точок вплинуло на показник достовірності відмінностей.

Середні об'єми ішемічних вогнищ у пацієнтів I та II груп відповідно становили  $24,5 \pm 8,2$  та  $36,6 \pm 11,7$  см<sup>3</sup> і статистично достовірно не відрізнялися, хоча спостерігалася тенденція до більшого об'єму ішемічного вогнища при наявності фонових дифузних та/або дрібновогнищевих змін головного мозку.

86 пацієнтів I та II груп були розділені на підгрупи за величиною об'єму гострого ішемічного вогнища. Відповідні показники середнього об'єму вогнищ ішемії у пацієнтів зазначених підгруп поділу за об'ємом наведені в таблиці.

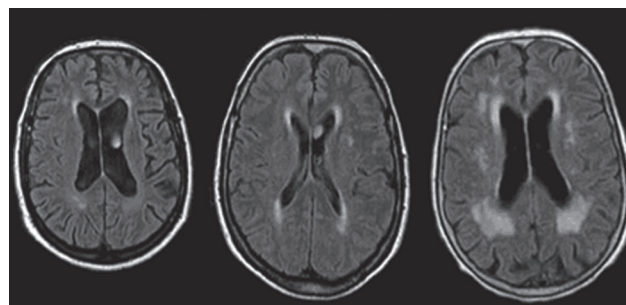


Рис. 1. Варіанти нейровізуальної картини лейкоареозу у пацієнтів з ішемічним інсультом, який розвинувся вперше

Таблиця. Розподіл пацієнтів залежно від басейну кровопостачання, де локалізувалося ішемічне вогнище, та об'єму останнього

Судинний басейн	Групи за об'ємом ішемічного вогнища, см <sup>3</sup>			
	< 1	1–10	10–100	> 100
Правий каротидний басейн	0,42 ± 0,05	3,5 ± 0,92	30,69 ± 6,16*	211,53 ± 58,87
Лівий каротидний басейн	0,54 ± 0,12	4,7 ± 0,78**	26,41 ± 3,06*	216,53 ± 16,58
Вертебробазиллярний басейн (ВББ)	0,42 ± 0,07	2,38 ± 0,59**	18,08 ± 3,93*	–

Примітки: \* — статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) між середніми об'ємами вогнищ в межах 10–100 см<sup>3</sup> при ішемічному інсульті у різних судинних басейнах; \*\* — статистично достовірна різниця ( $p < 0,05$ ) між середніми об'ємами вогнищ у межах 1–10 см<sup>3</sup> при ішемічному інсульті у різних судинних басейнах.

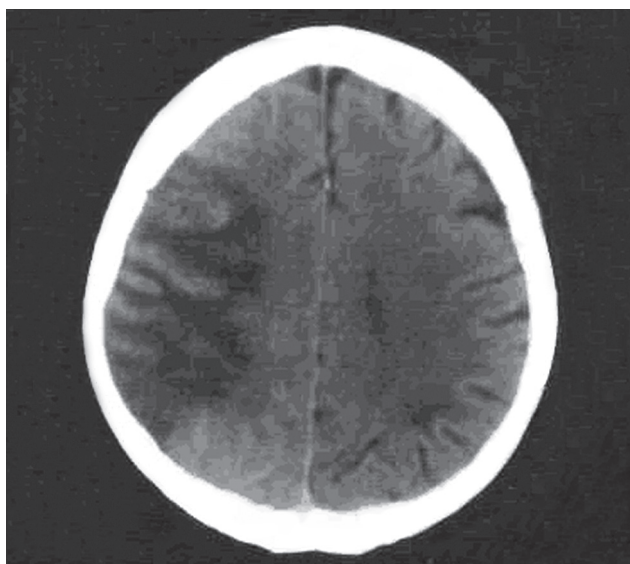


ними характеристиками (х, 1) відзначена тенденція до наявності більшої частки хворих з тяжкістю вихідного неврологічного дефіциту, що відповідає 9 і більше балам за шкалою NIHSS, тобто такій, при якій, за попередніми даними дослідження вибірки хворих з ішемічним інсультом, можливий прогресуючий тип динаміки неврологічного дефіциту та летальний кінець.

Незважаючи на значну відмінність графічного зображення розподілу хворих I та II груп щодо тяжкості вихідного неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS, для обох груп спорідненим є наявність у їх складі частки хворих з тяжким та надтяжким неврологічним дефіцитом (рис. 5).

Серед хворих III групи випадки захворювання з надтяжким вихідним неврологічним дефіцитом не спостерігалися. Для розподілу III групи (х, 2) характерні такі особливості: найчастіше виявляється неврологічний дефіцит легкого та надлегкого ступеня (1,5–4,5 бала) за шкалою NIHSS (цей інтервал різко виражений); наявність незначної частки хворих, що відповідає тяжкому ступеню неврологічного дефіциту (13–15 балів), відсутність елементів розподілу відповідно до надважкого ступеня неврологічних розладів за шкалою NIHSS. Наявність частки хворих значно віддаленої від решти осіб III групи може бути пов'язана з вираженістю явища лейкоареозу, зокрема особливостями компенсаторних судинних механізмів тощо.

Отже, аналіз розподілів однієї ознаки відносно іншої дозволив з'ясувати не лише значення, які спостерігалися найчастіше, середні значення, а й деталі розподілу хворих з різними нейровізуальними характеристиками ішемічного інсульту щодо тяжкості неврологічного дефіциту на 1-шу добу захворювання. Первинний ішемічний інсульт з різними нейровізуальними характеристиками може проявлятися вихідним неврологічним дефіцитом різного ступеня



**Рис. 5.** КТ-зображення великого за розмірами ішемічного інсульту у лівій півкулі головного мозку (об'єм ішемічного вогнища перевищив 250 см<sup>3</sup>), що клінічно характеризувався надтяжким ступенем неврологічного дефіциту

тяжкості. Проте при ішемічному інсульті, що характеризується виявленням гострого ішемічного вогнища незалежно від наявності вихідних змін головного мозку, ризик формування неврологічного дефіциту тяжкого та надтяжкого ступеня є вищим. При ішемічному інсульті, що характеризується наявністю лише дифузних та/або дрібновогнищевих змін головного мозку, за даними стандартних нейровізуальних обстежень, достовірно вища вірогідність розвитку вихідного неврологічного дефіциту легкого та надлегкого ступеня тяжкості, а також нижчого ризику прогресування неврологічного дефіциту, ніж у хворих з наявністю гострого ішемічного вогнища (I та II групи хворих).

## Висновки

1. Особливості клінічних проявів та їх динаміки при ішемічному інсульті, який розвинувся вперше, мають зв'язок із варіантами структурних змін головного мозку, за даними стандартного нейровізуального обстеження: наявністю лише гострого ішемічного вогнища без інших МРТ-феноменів та ішемічного вогнища на фоні дрібновогнищевих та/або дифузних змін головного мозку, відсутністю гострого ішемічного вогнища за наявності дрібновогнищевих та/або дифузних змін головного мозку.
2. За допомогою комплексної оцінки збіжності розподілів доведено, що загалом зміни головного мозку, що мали місце до розвитку інсульту, як самостійний фактор не визначають об'єм ішемічного вогнища (за даними стандартного нейровізуального обстеження), яке формується при епізоді ГПМК, що клінічно виникло вперше.
3. Тяжкість неврологічного дефіциту при ішемічному інсульті, який клінічно виник вперше, є комплексною характеристикою, яка визначається не лише об'ємом та топічним розташуванням ішемічного вогнища, але й рядом інших факторів, серед яких вихідний стан головного мозку та патогенетичні особливості ішемічного інсульту.

## Література

1. Ананьев Н.И., Трохимова Т.Н. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. — СПб., 2006. — 134 с.
2. Виничук С.М., Черенько Т.М. Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. — Киев: ООО «Комполис», 2004. — 120 с.
3. Клиническая диагностика в неврологии: руководство для врачей / М.М. Одинак, Д.Е. Дыскин. — СПб.: СпецЛит, 2010. — 527 с.
4. Неврология (Справочник) / Петер Берлит: МЕДпресс-информ, 2010. — 575 с.
5. Неврологический статус и его интерпретация / А.А. Скоромец, А.П. Скоромец, Т.А. Скоромец. — М.: МЕДпресс-информ, 2010. — 255 с.
6. Kidwell C.S., Alger J.R., Saver J.L. Beyond mismatch. Evolving paradigms in imaging the ischemic penumbra with multimodal magnetic resonance imaging // Stroke. — 2003; 34 (11): 2729–2735.
7. Toi H., Uno M., Harada M., Yoneda K. et al. Diagnosis of acute brain-stem infarcts using diffusion-weighted MRI // Neurology. — 2003; 46 (6): 352–356.

# Магнитно-резонансная томография в диагностике острого инсульта

## Введение

### Общие данные

Магнитно-резонансную томографию (МРТ) все чаще применяют в диагностике острого ишемического инсульта (ОИИ). Цель этой статьи — простым и доступным образом изложить современные данные о применении МРТ в диагностике ОИИ. МРТ — метод визуализации, который быстро развивается и позволяет с довольно высокой специфичностью выявлять изменения, связанные с инсультом. Конечно, он имеет и недостатки, такие как высокая стоимость, длительность проведения исследования и более низкая чувствительность к субарахноидальным кровоизлияниям. Недавние достижения, такие как повышенная мощность магнитного поля (1,5–3 Т), новые последовательности визуализации и аппараты с открытым контуром для пациентов с клаустрофобией и ожирением способствуют еще большему распространению методики в диагностике ОИИ.

### Патологическая физиология

При попадании в сильное магнитное поле некоторые ядра атомов тела человека переходят в возбужденное состояние; они адсорбируют радиочастотную энергию магнитного поля и затем отдают ее при полной релаксации. Энергия высвобождается из возбужденной ткани в течение короткого периода времени в соответствии с одной из двух констант релаксации — T1 и T2 последовательностей, а излучаемая энергия конвертируется в изображения. Контрастность последних обусловлена разной интенсивностью излучаемых сигналов, которая в свою очередь связана с различной концентрацией ядер в тканях организма.

Водород (протоны) — один из наиболее распространенных атомов в тканях человеческого организма. Применялись и другие органические субстанции, но они позволяют получить меньшее пространственное разрешение. Изучаются биохимические составы, такие как лактат и N-ацетил аспаргат, с тем, чтобы понять значимость разных концентраций этих компонентов при различных патологических состояниях (магнитно-резонансная спектроскопия (МРС)).

Наиболее часто применяемые виды МР-визуализации таковы:

- T1-взвешенные изображения (T1ВИ), на которых ликвор (цереброспинальная жидкость) имеет низкую интенсивность сигнала по сравнению с мозговой тканью;
- T2-взвешенные изображения (T2ВИ), на которых ликвор имеет более интенсивный сигнал по сравнению с мозговой тканью;
- изображения, взвешенные по спиновой плотности, при которых ликвор имеет одинаковую плотность с мозгом;
- последовательности градиентного эха, которые позволяют с высокой чувствительностью выявлять ранние геморрагические изменения;
- диффузно-взвешенная визуализация (ДВВ), при которой на изображениях видно случайные микроскопические движения молекул воды;
- перфузионно-взвешенные изображения (ПВИ), на которых гемодинамически взвешенные МР-последовательности основываются на прохождении контраста через мозговую ткань.

### Патогенез формирования находок, выявляемых при визуализации

Вне зависимости от причины ишемии нейронов приводит к истощению внутриклеточных запасов аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ), в результате чего нарушается работа связанных с мембраной АТФ-зависимых ионных каналов, которые ответственны как за поддержание мембранных потенциалов покоя, так и за генерацию потенциалов действия. Эти мембранные aberrации приводят к накоплению ионов внутри клетки (включая кальций), и таким образом создается градиент, обуславливающий накопление воды и развитие цитотоксического отека клетки.

Мозговые эндотелиальные клетки имеют более высокую резистентность к ишемии, чем нейроны и глия. Приблизительно через 3–4 ч после развития ишемии целостность гематоэнцефалического барьера нарушается и протеины плазмы крови начинают попадать во внеклеточное пространство. Затем, после реперфузии,

\*Professor and Chair, Department of Neurology, University of South Carolina School of Medicine.



за ними следует вода, что приводит к развитию вазогенного отека; этот процесс начинается через 6 ч после инсульта и достигает максимума на 2–4-й день. Реперфузия также может сопровождаться геморрагической трансформацией очага инфарктирования, что чаще всего бывает при обширных кортикальных инфарктах.

Изменения на МР-изображениях, связанные с ОИИ, располагаются в зоне кровоснабжения закупорившегося сосуда, что в целом типично для цереброваскулярной патологии и полезно при дифференциальной диагностике.

### Летальность и инвалидизация

#### Применение клинических данных и данных МРТ для прогнозирования исходов ОИИ

ДВИ позволяет оценить ядро инфаркта, а ПВИ — ишемическую полутень («пенумбра»). Несоответствия этих изображений и есть та ткань, которая потенциально останется живой после реперфузии. Но, несмотря на данные в пользу «гипотезы несоответствия», нет убедительных данных о том, что лишь только наличие такого несоответствия позволяет выявить пациентов, которые ответят на терапию. Недостаточная стандартизация может быть одной из проблем.

RRE-90 — простая прогностическая шкала, в которой учитываются клинические и визуализационные данные, позволяющие оценить ранний риск развития повторного инсульта в острый период ОИИ (табл. 1). Было показано, что RRE-90 обладает хорошей предиктивной силой, и если внешние исследования верифицируют эти данные, то ее можно будет применять для создания индивидуализированных алгоритмов лечения пациентов (табл. 2).

### Рентгенография

С целью выявления металлических имплантатов и инородных тел (водители ритма, сосудистые клипсы, искусственные сердечные клапаны и др.) иногда проводят обычную рентгенографию.

### Методики МРТ

#### Диффузно-взвешенная визуализация

ДВВ чувствительна к микроскопическим случайным движениям протонов воды — коэффициент диффузии (ADC, от англ. apparent diffusion coefficient), который как раз и определяется с помощью этого метода визуализации. Молекулы воды движутся по направлению градиента магнитного поля; они накапливают фазовый сдвиг, который имеет прямое отношение к ослаблению изображения.

Во многочисленных исследованиях было показано, что ADC ишемических зон на 50% и более меньше, чем аналогичные показатели нормальных зон мозга. На диффузно-взвешенных изображениях (ДВИ) они выглядят как яркие (гиперинтенсивные) участки (рис. 1). Показано, что изменения ADC происходят уже через 10 мин после развития ишемии.

Цитотоксический отек развивается вследствие нарушения функции калий-натриевых насосов, которое

Таблица 1. Переменные шкалы RRE-90

Данные МРТ	Балл	Клинические данные	Балл
Множественные инфаркты разной давности	1	Транзиторная ишемическая атака (ТИА) в течение прошедшего месяца	1
Симультанные инфаркты в разных бассейнах	1	<b>Подтип инсульта</b> Атеросклероз крупных артерий	2
Множественные острые инфаркты	1	Кардиоаортальная эмболия	2
		Окклюзия мелких артерий	0
Изолированные кортикальные инфаркты	1	Другие известные причины	3
		Неопределенные причины	1

Таблица 2. Шкала RRE-90 и риск повторного инсульта в последующие 90 дней

Балл по RRE-90	Только клинические данные	Клинические + радиологические данные
	Риск, % (95% ДИ)	Риск, % (95% ДИ)
0	1,1 (0–3,3)	0,7 (0–1,8)
1	3,4 (1,5–5,3)	3,9 (1,5–6,3)
2	5,9 (3,6–8,1)	4,2 (1,6–6,8)
3	19,1 (11,1–27,2)	27,3 (17,8–36,8)
4–6	45,3 (6,0–84,6)	38,8 (17,2–60,5)

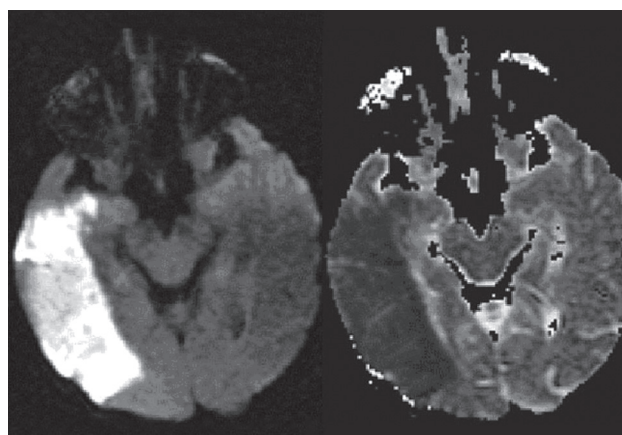


Рис. 1. МРТ при ОИИ

Примечание: слева: ДВИ-МРТ при ОИИ, 35 мин после появления симптомов. Справа: тот же пациент, в то же время произведено ADC-картирование.

в свою очередь является следствием метаболических нарушений, связанных с ОИИ; это происходит в течение нескольких минут после развития ишемии и приводит к повышению объема воды в церебральной ткани на 3–5%. Предполагается, что снижение интенсивности движения молекул воды между вне- и внутриклеточным пространством является причиной снижения показателя ADC.

Диффузия молекул воды регулируется биологическими барьерами (например клеточными мембранами и органеллами). Поведение молекул воды несимметрично и при измерении ADC в одном направлении распределение может быть неравным; это может создавать неверное представление о патологическом очаге.

Показатель ADC измеряют в нескольких направлениях (3, 6 или более), а картирование его производят с тем, чтобы получить независимые от направления данные о диффузии. При измерении ADC в 6 или более направлениях можно рассчитать движение всех молекул воды («тензорная матрица») — полное диффузное тензорное картирование, которое можно применять для визуализации путей белого вещества.

Снижение ADC может отмечаться при других состояниях, таких как глобальная ишемия, гипогликемия и эпилептический статус; поэтому следует принимать во внимание клиническое состояние пациента.

В исследованиях, проведенном у людей, было показано, что повреждения в зонах со сниженным ADC очень редко обратимы, хотя в нескольких исследованиях сообщалось, что интраартериальный тромболитик иногда приводит к регрессу диффузионных дефектов. Методикой, которую чаще всего применяют для получения ДВИ, является ультрабыстрая эхопланарная визуализация (ЭПВ); она позволяет значительно уменьшить длительность сканирования и нивелирует двигательные артефакты.

Резкое снижение показателя ADC постепенно приходит в норму на 5–10-й день после развития ишемии (псевдонормализация); со временем он даже превышает нормальные значения, что иногда позволяет отличать острые, подострые и хронические очаги.

ДВИ обладает очень высокой чувствительностью и относительной специфичностью в выявлении ОИИ; однако в недавних исследованиях было показано, что мелкие лакунарные инфаркты могут быть упущены. Нормальные результаты ДВ-МРТ у пациента с инсультоподобными симптомами должны направлять врача на поиск других неишемических причин симптомов. Аномалии диффузии отмечаются практически у 50% пациентов, перенесших ТИА.

На основании клинического опыта сотрудников инсультного центра Chapel Hill Университета Северной Каролины, дифференциация гиперинтенсивных зон при ДВИ выглядит следующим образом:

- подострый ишемический инсульт — гиперинтенсивность регрессирует через 7–14 дней;
- геморрагический инсульт — обычно светлый на Т1ВИ;
- бляшки при рассеянном склерозе — также светлые на FLAIR-изображениях и Т2ВИ;
- травма головы — травма в анамнезе;
- абсцесс головного мозга — усиление очага в виде кольца при визуализации с контрастом;
- сосудистые сплетения — обычно располагаются внутри желудочков, могут быть двусторонними;
- эпидермоид — обычно локализуется экстрааксиально;
- воздух в кости — обычно с двух сторон, в височной кости.

### Перфузионно-взвешенная визуализация

Эта методика позволяет получить данные о перфузии головного мозга. Наиболее часто применяемым методом является болюс-контрастный трэкинг, при

котором визуализация основывается на мониторинге недиффундирующего контрастного вещества (гадолиний), проходящего через мозговую ткань.

По мере прохождения контраста через зону инфарктирования интенсивность сигнала снижается и затем становится нормальной по мере перехода к здоровой ткани. Кривая, полученная на основании этих данных («кривая размытости сигнала» от англ. signal washout curve), отражает и позволяет оценить объем крови в мозге (ОКМ, син. «церебральный объем крови»).

Функцию артериального притока можно измерить на нижних срезах или при помощи измерения концентрации гадолиния, которая пропорциональна изменениям на Т2ВИ при введении контраста в низких дозах (< 3 мг/кг). На основании этих данных можно получить количественные карты мозгового кровотока (МК), ОКМ, среднего времени транзита (СВТ) и времени до пиковых показателей (ВДП), а также многие другие гемодинамические параметры. Ведутся дискуссии о том, какие параметры ПВИ необходимо использовать. В большинстве центров США применяют такие показатели, как СВТ и ВДП.

Было показано, что ДВИ и ПВИ — более эффективные методы диагностики ОИИ, чем рутинная МРТ, как в острой фазе заболевания, так и в течение 48 ч после события. Очень важно применять обе эти техники, так как вместе они позволяют получить информацию о локализации и распространенности зоны инфарктирования уже в первые минуты после развития инсульта; при повторном проведении методики позволяют отслеживать развитие ишемического очага. Эти данные могут иметь огромное значение при выборе метода лечения, а также в прогнозировании исходов заболевания.

В течение нескольких дней на повторных ДВИ очаг обычно увеличивается. Предполагалось, что этот процесс можно остановить, если рано провести реперфузию. Небольшие очаги на ПВИ обычно не увеличиваются.

Диффузионно-перфузионное несоответствие обычно представляет собой ишемическую полутень — зону неполной ишемии, которая лежит непосредственно подле ядра зоны инфарктирования. Пенумбру рассматривают как жизнеспособную область, которая, однако, находится под угрозой ишемии; ее можно спасти, если быстро произвести необходимые вмешательства. Жизнеспособность этой зоны сохраняется до 48 ч после развития ОИИ. Определение объема ишемической полутени может быть полезным при отборе пациентов для проведения тромболитической терапии и возможно даже для таких рутинных методов, как каротидная эндартерэктомия и повышение артериального давления. Это также может быть полезно в определении соотношения риск/польза от применения этих методов лечения (рис. 2).

Недостатки показателя диффузионно-перфузионного несоответствия в основном методологические и включают: (1) недостаточное анатомическое соответствие ПВИ и ДВИ; (2) различную чувствительность

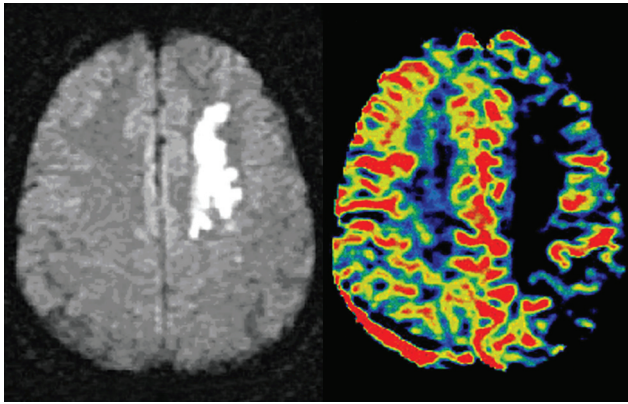


Рис. 2. МРТ при ОИИ. Диффузионно-перфузионное несоответствие при ОИИ

Примечание: на ПВИ (справа) очаг больше, чем на ДВИ (слева); зона несоответствия является ишемической полутенью, которая подвержена риску инфарктирования.

ПВИ в зависимости от задержки Tmax; (3) визуальную оценку несоответствия.

МРТ до сих пор имеет некоторые ограничения к применению, в частности у пациентов с металлическими имплантатами и у пациентов в критическом состоянии, которым необходим постоянный мониторинг.

Эти новые методы — ДВИ и ПВИ — являются наиболее перспективными областями применения МРТ в отношении их возможностей выявлять ранние изменения (первые минуты после инсульта). В настоящее время их применяют в клинических исследованиях для оценки эффективности тромболитической и нейропротективной терапии у пациентов с ОИИ.

#### МРТ, зависимое от концентрации кислорода крови (BOLD — blood oxygen level-dependent)

Фракция экстракции кислорода (ФЭК), которую определяют при помощи позитронно-эмиссионной томографии, считается стандартом визуализации ишемической полутени при ОИИ. До сих пор МР-ДВ/ПВ-визуализация является единственной МР-методикой, которая позволяет оценить зону обратимого повреждения мозга.

BOLD является новым методом, который позволяет определять деоксигемоглобин в церебральных капиллярах и венах как МР-индикатор церебральной ФЭК. По данным недавних исследований, BOLD-МРТ позволяет более эффективно оценить ишемическую полутень при ОИИ, чем показатель МР-ПВ/ДВ-несоответствия. Для понимания клинического значения этого метода визуализации требуются дальнейшие исследования.

#### Эхопланарная визуализация

ЭПВ является новым методом, который можно применять для визуализации физиологических процессов и оценки коэффициентов диффузии ишемизированного мозга. Изменения церебральной оксигенации можно мониторировать с помощью последовательностей градиентного эха и ЭПВ, на которых деоксигенированная кровь ведет себя как контрастное вещество.

ЭПВ можно применять в сочетании с введением контрастного вещества с целью оценки церебральной перфузии и функциональных изменений ОКМ.

При использовании этого варианта визуализации зоны гипоперфузии после инъекции контрастного вещества выглядят гиперинтенсивно. Эта методика менее затратная по времени.

#### Магнитно-резонансная спектроскопия

МРС является одним из недавних технологических достижений в области МР-технологий; метод позволяет оценить метаболическую активность и концентрации некоторых метаболитов в специфических областях мозга. Проводились спектроскопические исследования с применением протонов и фосфора.

МРС позволяет выявить снижение содержания N-ацетил аспартата, который считается маркером нейронов и является наиболее частым признаком при остром инсульте. Это состояние может развиваться в течение нескольких часов после развития инсульта и затем продолжаться в подострой и хронической фазах инсульта, вероятно, из-за потери нейронов. Повышенные содержания лактата — еще один важный признак, который объясняют анаэробным метаболизмом ишемизированной ткани. Исследования других метаболитов, таких как холин и креатин, показали снижение их уровня при ОИИ.

Фосфорная спектроскопия позволяет получить информацию об энергетическом метаболизме и pH, отношении запасов АТФ, снижении тканевого pH и повышении соотношения неорганических фосфатов и фосфокреатина; это было показано как в клинических, так и в экспериментальных исследованиях.

Большая длительность исследования, слабость сигнала и низкое пространственное разрешение являются основными ограничениями применения МРС в клинической практике для оценки церебральной ишемии; однако в ряде публикаций сообщается, что результаты МРС могут иметь при ОИИ прогностическое значение.

#### Магнитно-резонансная ангиография

Магнитно-резонансная ангиография (МРА) очень чувствительна к потоку и основывается на отличиях сигнала между движущейся кровью и неподвижной тканью мозга; в результате можно получить ангиограммоподобные изображения сосудов шеи и головы.

Метод МРА важен в диагностике расслоений, причем на изображении можно увидеть как ложный, так и истинный просвет пораженного сосуда. Далее будет приведено краткое описание двух основных методик.

Трехмерная времяпролетная методика (от англ. 3D time-of-flight, 3D-TOF) основывается на усилении, связанном с потоком; это предпочтительный метод. Тем не менее, он имеет некоторые недостатки, одним из которых является потеря сигнала от турбулентного тока крови в извитых и стенозных сегментах сосудов, что затрудняет оценку стеноза в этих областях. Последние являются наиболее частыми очагами

локализации атеросклеротических поражений. Кроме того, в зонах с медленным кровотоком спиновая насыщенность сканов приводит к переоценке стеноза. При проведении исследования с контрастированием можно получить больше информации, чем при стандартной ангиографии, в особенности в выявлении критических стенозов внечерепных сосудов, но метод менее надежен в диагностике интракраниальных критических стенозов. Всегда надо помнить о том, что МРА является потокзависимой методикой, поэтому отсутствие сигнала не обязательно означает полную окклюзию, но скорее говорит о том, что кровоток в этой зоне критически низкий.

Двухмерная TOF-МРА (2D-TOF) также основывается на относительной контрастности между текущей кровью и неподвижной тканью. Метод позволяет получить более качественные изображения, чем 3D-TOF МРА, в зонах с низкой скоростью кровотока. 2D-TOF-изображения при визуализации патологических изменений зоны бифуркации сонных артерий хорошо коррелируют с данными каротидной ангиографии. Однако недостатками методики являются часто отмечающиеся значительные артефакты, которые затрудняют оценку деталей, и длительное время сканирования.

Модифицированная TOF-МРА-методика, в которой применяют множественное наложение тонких срезов (multiple overlapping thin slab acquisitions — MOTSA), сочетает в себе преимущества 2D и 3D TOF МРА. Метод исключительно информативен при визуализации тяжелого стеноза, однако степень стеноза может несколько переоцениваться.

Двухмерная фазово-контрастная МРА является методикой, которая полезна при специфической дифференциации медленного кровотока и его отсутствия и нормального тока крови; она захватывает лишь только действительно действующие сосуды. Для того, чтобы не упустить некоторые патологические изменения, например паравазальные гематомы (которые не визуализируются этим методом), наряду с фазово-контрастной МРА следует применять другие последовательности визуализации, такие как спиновое или градиентное эхо. Еще одним недостатком фазово-контрастной МРА является потеря сигнала при турбулентном потоке в извитых сосудах.

## Типы инфарктов

### Тромбоэмболический инфаркт

Является наиболее частым вариантом. Обычно на МРТ очаг выглядит клинообразно, располагаясь в зоне кровоснабжения какой-либо артерии. Недавние данные поддерживают гипотезу о том, что единичный инфаркт в какой-либо зоне кровоснабжения скорее тромботический, а множественные — вероятней эмболические.

### Инфаркты в «водораздельных» зонах (в смежных зонах кровоснабжения)

Этот вариант развивается в дистальных отделах зон кровоснабжения отдельных артерий. Он может

располагаться как поверхностно, так и глубоко в мозговой паренхиме. Типичные причины такого варианта инсульта включают гипотензию, остановку сердечной деятельности и дыхания, проксимальный стеноз артерии или ее окклюзию. На МРТ при этом отмечается неполный тромбоэмболический ишемический инфаркт и раннее усиление паренхимы, что говорит о развитии ранней реперфузии. В соответствии с новыми данными, этот тип инфаркта более эффективно можно визуализировать при помощи ДВИ.

### Лакунарный инфаркт

Считают, что эти маленькие глубокие церебральные инфаркты возникают из-за поражения мелких сосудов, обусловленного липогиалинозом и фибриноидным некрозом; их чаще всего отмечают у лиц с гипертонзией или сахарным диабетом. Очаги обычно локализируются в базальных ядрах, внутренней капсуле, таламусе, стволе мозга и мозжечке. Паттерн визуализации этих патологических образований аналогичен таковому при тромбоэмболических инфарктах.

### Венозный тромбоз и инфаркт

Окклюзия церебральных вен и венозных синусов обычно обусловлена системными состояниями, такими как беременность, заболевания соединительной ткани, воспалительные поражения кишечника и состояния, сопровождающиеся гиперкоагуляцией, но также и местными — инфекции, опухоли и травмы. Окклюзия венозных структур обуславливает нарушение оттока вплоть до блокирования кровотока, что в результате приводит к формированию паренхиматозных инфарктов и геморрагий. Пациентов обычно госпитализируют в конце острой фазы или в подострой фазе, что затрудняет диагностику, так как установление диагноза в этих случаях зависит от методов визуализации.

Данные МРТ при этих вариантах инсульта включают отсутствие сигнала от венозного тока крови, отсутствие нормального венозного усиления и выявление изо- или гиперинтенсивных сигналов от венозных структур как в T1-, так и в T2ВИ. Эти варибельные паттерны усиления обусловлены различными продуктами крови, которые содержатся в патологическом очаге. Изменения обычно двусторонние, они не соответствуют зонам артериального кровоснабжения и часто сочетаются с кровоизлияниями. Трехмерная фазово-контрастная МР-венография является предпочтительной методикой диагностики и оценки венозных тромбозов.

### Данные МРТ при остром инсульте Сверхострый период (0–24 ч)

МРТ-ДВВ позволяет выявлять ишемические изменения через несколько минут после их развития. Сниженное движение протонов находит свое отражение в снижении показателя ADC.

На ранних этапах церебральной ишемии ДВИ с применением контрастирования (первый пассаж

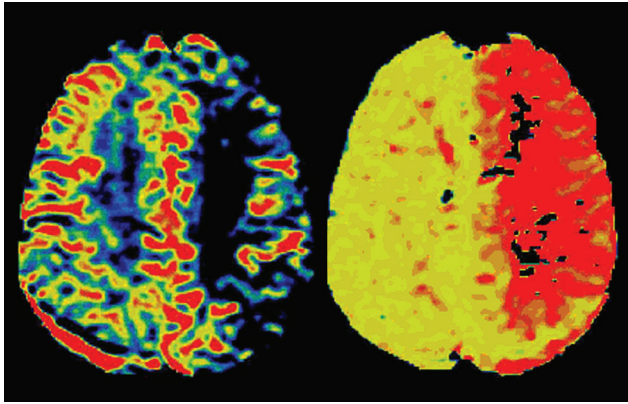


Рис. 3. МРТ при ОИИ

Примечание: слева: МРТ-ПВИ пациента, 1 ч после появления симптомов. Справа: тот же пациент, СВТ-картирование.

введенного внутривенно болюсно контрастного вещества) или спиновых меток протонов воды крови позволяет выявить снижение мозгового кровотока и минутный объем крови (МОК) и повышение СВТ крови в мозге (рис. 3).

Зона наложения патологических изменений, выявленных при ДВ и ПВ-МРТ, коррелирует с областью инфарктирования, в которой произошла необратимая гибель нейронов. Зона несоответствия (изменения в ПВ-режиме больше, чем в ДВ), как уже говорилось, может являться ишемической полутенью.

Популярным в последнее время подходом является проведение МРТ для выявления ДВ/ПВ несоответствия с целью отбора кандидатов для проведения лечения вне 3-часового временного окна. В двух недавно проведенных клинических исследованиях эта гипотеза подвергалась проверке. В исследовании DIAS-2 пациентам с более чем 20% несоответствием ДВ/ПВ, по данным МРТ, проведенной в течение 3–9 ч после событий, случайным образом назначали плацебо или десметеплазу. Аналогичным образом было построено исследование EPITHET, но в нем временное окно составляло 3–6 ч. В обоих исследованиях не удалось доказать, что тромболизис, проведенный после 3-часового терапевтического окна, эффективен у пациентов с ДВ/ПВ-несоответствием. В исследовании ECASS-3 подобный подход с применением МРТ для отбора пациентов не использовался, и была показана эффективность внутривенного тромболизиса, проведенного через 3–4,5 ч после появления симптомов инсульта.

EPITHET и DIAS-2 подняли ряд вопросов технического свойства, в частности в отношении (1) наиболее адекватного показателя соотношения ДВ/ПВ, (2) адекватного порога ПВ-МРТ, (3) одновременного проведения ДВ- и ПВ-МРТ и (4) автоматической оценки несоответствия.

Для оценки зоны обратимой ишемии разрабатываются новые методики МРТ. Одним из таких методов является функциональная BOLD-МРТ.

Через несколько часов после развития инсульта иногда наблюдается эффект потери сигнала от сосудов (30–40% пациентов); это лучше всего выявляется на T2ВИ.

- Через 2–4 ч на T1ВИ отмечается слабовыраженное сглаживание борозд вследствие цитотоксического отека.

- Через 8 ч на T2ВИ выявляется гиперинтенсивный сигнал как следствие цитотоксического и вазогенного отека.

- Через 16–24 ч на T1ВИ отмечается гипоинтенсивный сигнал вследствие развития как цитотоксического, так и вазогенного отека.

На томограммах с контрастом выявляют артериальное усиление, за которым следует паренхиматозное. Артериальное усиление может быть очень ранним (более чем у 50% пациентов), и оно обусловлено медленным кровотоком; обычно регрессирует через неделю.

Паренхиматозное усиление отличается при полных и неполных инфарктах. При полном инфаркте оно начинается на 5–7-й день после инсульта и сохраняется в течение нескольких месяцев. При неполных инфарктах оно может наблюдаться в течение 2–4 ч и обычно является более интенсивным, чем при полных инфарктах.

Хотя при использовании рутинных МР-последовательностей инсульт в острой фазе увидеть обычно не удастся, конвенциональная МРТ позволяет выявить признаки внутрисосудистого тромбоза, такие как отсутствие эффекта потока (эффект «flow void») на T2ВИ, гиперинтенсивный сосудистый сигнал в FLAIR-режиме и гипоинтенсивный сосудистый сигнал в последовательностях градиентного эха (табл. 3).

### Острая фаза (1–7 дней)

В этой фазе увеличивается отек, достигающий своего максимального развития через 48–72 ч, и МР-сигналы становятся более явными и хорошо отграниченными. Эта ишемическая зона выглядит гипоинтенсивно на

Таблица 3. Данные МРТ при острых ишемических изменениях

Временной интервал	Данные МРТ	Этиология
2–3 мин	ДВИ — сниженный показатель ADC	Снижение движения протонов
2–3 мин	ПВИ — снижение показателей МК, МОК, СВТ	Снижение МК
0–2 ч	T2ВИ — отсутствие эффекта потока (flow void)	Замедление кровотока или окклюзия
0–2 ч	T1ВИ — артериальное усиление	Медленный кровоток
2–4 ч	T1ВИ — легкое сглаживание борозд	Цитотоксический отек
2–4 ч	T1ВИ — паренхиматозное усиление	Неполное инфарктирование
8 ч	T2ВИ — гиперинтенсивный сигнал	Вазогенный и цитотоксический отек
16–24 ч	T1ВИ — гипоинтенсивный сигнал	Вазогенный и цитотоксический отек
5–7 дней	Паренхиматозное усиление	Полное инфарктирование

T1ВИ и гиперинтенсивно на T2ВИ. В этой фазе можно оценить масс-эффект.

При исследовании с контрастом артериальное усиление обычно сохраняется в течение всей острой фазы, а паренхиматозное обычно оценивают в конце этой фазы (при полных инфарктах). При неполных инфарктах паренхиматозное усиление обычно отмечается раньше.

Во время этого периода, как правило, развивается реперфузия и могут развиваться петехиальные и более крупные кровоизлияния, обычно через 24–48 ч после развития инсульта. Обычно петехиальные геморрагии являются причиной развития феномена «затуманивания» (fogging phenomenon), что непосредственно обусловлено продуктами деградации гемоглобина и маскирует инфаркт как на T1-, так и на T2ВИ.

### **Подострая фаза (7–21-й день)**

В этой фазе разрешается отек и масс-эффект становится менее выраженным; однако инфарцированные области все же выглядят гипоинтенсивно на T1ВИ и гиперинтенсивно на T2ВИ. При исследовании с контрастом артериальное усиление к этому времени обычно регрессирует, а паренхиматозное еще сохраняется в течение всей фазы.

### **Хроническая фаза (более 21 дня)**

В этой фазе полностью регрессирует отек, а инфарцированная зона все еще выглядит как гипоинтенсивный очаг в T1ВИ и гиперинтенсивный в T2ВИ. Из-за гибели ткани в зоне инфаркта отмечается ex vacuo желудочков, расширение корковых борозд и извилин. На контрастных томограммах паренхиматозное усиление еще сохраняется; оно обычно проходит через 3–4 мес.

### **МРТ при ТИА**

У  $\frac{1}{3}$  до половины пациентов с ТИА отмечаются патологические изменения на ДВИ. Во многих этих случаях соответствующие зоны на T2ВИ не выявляются. ПВИ, возможно, является более чувствительным методом, однако он адекватным образом не изучался у пациентов с ТИА. Характерно, что при выявлении патологии на ДВ-МРТ у пациентов с ТИА не всегда отмечается инфарцирование на МРТ, проведенной впоследствии.

Хотя ТИА традиционно рассматривают как переходящий (длящийся менее 24 ч) неврологический дефицит сосудистого происхождения, применение МРТ привело к переосмыслению этого определения. Стоит ли рассматривать ДВИ-позитивные случаи ТИА как инсульт, остается неясным.

### **МРТ при геморрагическом инсульте**

Последовательности градиентного эха и ЭПВ позволяют выявлять клинически не определенные микрокровоизлияния, которые не видны на рутинных МР- и компьютерных томограммах. Эти микрокровоизлияния отмечаются у  $\frac{1}{5}$ – $\frac{1}{4}$  пациентов с ишемическим инсультом и у 5% асимптомных индивидов

пожилого возраста. Микрогеморрагии отражают наличие отложений гемосидерина, а их гистопатологическим коррелятом является произошедшая ранее экставазация крови. Они могут быть проявлениями геморрагической ангиопатии и указывать на повышенную вероятность развития геморрагической трансформации на фоне антикоагулянтной, антитромботической и тромболитической терапии.

Последовательности градиентного эха, ЭПВ и ДВИ чувствительны к паренхиматозным геморрагиям (первичное внутримозговое кровоизлияние и геморрагическая трансформация) в сверхострой фазе (первые несколько часов), в то время как рутинное МРТ в T1- и T2ВИ-режимах позволяет выявлять кровоизлияния в подострой и хронической фазах. Последовательность FLAIR может оказаться полезной в диагностике экстрааксиальных скоплений крови (субдуральные гематомы). Согласно вышеизложенному, в современных клинических руководствах не рекомендуется заменять компьютерную томографию МРТ для отбора пациентов для проведения тромболиза.

### **Осложнения**

Различные осложнения могут развиваться у пациентов, у которых имеются металлические имплантаты (перегрев, дисфункция водителя ритма и т.п.). Поэтому необходимо помнить об этом и уточнять МР-совместимость имплантатов у их производителей. Если пациент страдает клаустрофобией, то может применяться легкая седация или визуализация при помощи сканеров с открытым контуром. Однако большинство таких аппаратов позволяют получать снимки более низкого качества. В редких случаях отмечаются аллергические реакции на введение контрастного вещества для МРТ.

### **Особые соображения**

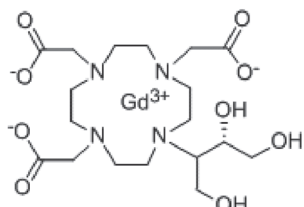
Некоторым пациентам (в критическом состоянии и тем, которым недавно был проведен тромболизис) применение МРТ не вполне подходит, так как во время проведения исследования нет возможности оценки их клинического состояния. Если МРТ все же крайне необходима, то ее проводят с минимальным необходимым для установления диагноза набором последовательностей, например T1, T2, ДВИ или ПВИ и МР-ангиография. Во многих клиниках разработаны специальные протоколы по ОИИ, направленные на минимизацию длительности обследования. Пациентов, которым планируется проведение МРТ, следует оценивать на предмет наличия противопоказаний, таких как клаустрофобия, металлические имплантаты, водители ритма и МР-несовместимые искусственные сердечные клапаны.

<http://emedicine.medscape.com/article/1155506-overview>  
Статья печатается в сокращении.

Перевод подготовил К. Кремец.

## Наша справка

В настоящее время магнитно-резонансная терапия (МРТ), бесспорно, является основным методом нейровизуализации. При этом показано, что лучшее качество нейровизуализации достигается при применении одномолярных контрастных веществ, нежели полумолярных. На сегодня в Украине единственным представителем группы одномолярных контрастов для выполнения краниальной и



спинальной МРТ является препарат Гадовист, на протяжении многих лет широко применяющийся во всем мире при МР-исследованиях нервной системы. Действующее

вещество препарата — гадобутрол — представляет собой одномолярный нейтральный комплекс гадолиния (III) с макроциклическим лигандом (бутролом).

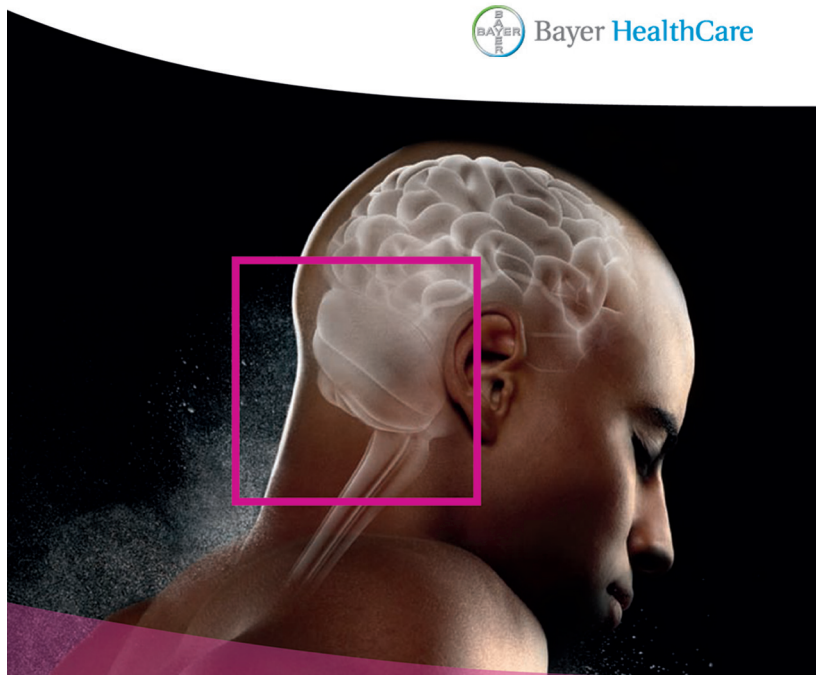
Следует отметить, что именно благодаря макроциклической структуре молекулы гадобутрола, Гадовист характеризуется большей стабильностью и более высоким профилем безопасности, чем другие препараты этой группы (в частности, более низким риском развития нефрогенного системного фиброза).

*Гадовист — представитель нового поколения контрастных средств, содержащих гадолиний. В 1 ммоль гадобутрола концентрация гадолиния в 2 раза выше, чем в других препаратах этой группы; это позволяет усилить сигнал и таким образом еще больше повысить контрастность изображения, а значит — и разрешающую способность МР-изображения без увеличения объема вводимого вещества.*

Помимо уникально высокой концентрации, Гадовист имеет более высокую релаксирующую активность, чем другие контрастные вещества, что приводит к значительному снижению времени релаксации T1 на единицу объема, и обеспечивает лучшее контрастное усиление даже при применении препарата в невысоких концентрациях. Это означает, что можно ввести в два раза меньший объем препарата для получения такого же или лучшего контрастного усиления, чем при применении полумолярных контрастов.

Таким образом, Гадовист обладает особыми преимуществами при наличии показаний к применению МР контрастных средств в высоких дозах, например, в случаях, когда выявление или исключение дополнительных очагов поражения может повлиять на проводимое лечение или врачебную тактику, а также при выявлении мелких повреждений и для визуализации поражений, трудно контрастируемых обычными средствами. Гадовист показан также для перфузионных исследований (при диагностике инсульта, распознавании очаговой ишемии мозга и оценке кровоснабжения опухоли).

[www.angio.health-ua.com](http://www.angio.health-ua.com)



**Забезпечення високоякісної візуалізації структур ЦНС\* при діагностиці розсіяного склерозу**

**Гадовіст 1,0**

гадобутрол ммоль/мл

- **Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного та спинного мозку є найбільш інформативним і необхідним методом для підтвердження діагнозу розсіяного склерозу (РС)<sup>8</sup>**
- **Рекомендується проведення МРТ з обов'язковим введенням контрастного засобу (КЗ)<sup>8</sup>**
- **Оптимальним КЗ при діагностиці РС є гадобутрол, який є першим і єдиним у світі одномолярним контрастним засобом для МРТ<sup>8</sup>**
- **Гадовіст 1,0-гадобутрол — представник класу препаратів, що містить гадоліній та має макроциклічну структуру із найвищою стабільністю<sup>3-5</sup>**
- **Гадовіст характеризується хорошою переносимістю<sup>6,7</sup>**
- **Гадовіст має найвищий показник скорочення періоду релаксації T1<sup>1,2</sup>**
- **Гадовіст забезпечує високу діагностичну ефективність**

\*Центральна нервова система

1. Based on Port M, et al. Invest Radiol 2005; 40: 565-573. 2. Based on Rohrer M, et al. Invest Radiol 2005; 40: 715-724. 3. Frenzel T, et al. Invest Radiol 2008; 43: 817-828. 4. Sieber MA, et al. Eur Radiol 2008; 18: 2164-2173. 5. Schmitt-Willich H. Br J Radiol 2007; 80: 581-583. 6. Forsting M. Neuroradiology 2006; 48 (Suppl2): 87. 7. Balzer JO, et al. Eur Radiol 2003; 13: 2067-2074. 8. Н.П. Волошина та ін. Розсіяний склероз: актуальність проблеми в Україні, сучасні аспекти імунопатогенезу, клініки, діагностики та лікування. Газета «Здоров'я України», №4, лютий 2007.

Р.п. № UA/6664/01/01 від 11.07.2007 р.

ТОВ «Байер», 04071,  
м. Київ, вул. Верхній Вал, 46  
Тел.: (044) 220-33-00; факс: 220-33-01  
[www.bayer.ua](http://www.bayer.ua)

# Дисгрэн (трифлузал) — дезагрегант с нейропротективным эффектом

По материалам XIX Европейской конференции «Инсульт» (27.05.2010 г.),  
Барселона, Испания

*Дисгрэн — высокоселективный дезагрегант, соответствующий требованиям современной медицины: мультимодальность механизма действия и плейотропных эффектов существенно выделяет его среди других дезагрегантов.*

*В 2008 г. Дисгрэн рекомендован к применению Европейской организацией по борьбе с инсультом (класс доказательности I, уровень A).*

*На последней XIX Европейской конференции «Инсульт» (27.05.2010 г.) на основании научно-исследовательских работ сообщалось о дополнительных преимуществах Дисгрена.*

Джоан Монтанер,  
Нейроваскулярная научно-исследовательская лаборатория, отдел неврологии  
госпиталя Валл де Хеврон, Барселона, Испания

## Воспаление нервной ткани и его значение при остром ишемическом инсульте и болезни Альцгеймера

### Ингибиторы агрегации тромбоцитов и биомаркеры воспаления в острой фазе инсульта

Инсульт является одной из наиболее распространенных причин перманентной инвалидности и смертности во всем мире. К сожалению, многие нейропротекторные препараты, которые, как было показано, эффективны в лечении инсульта у экспериментальных животных, оказались не столь эффективными при клиническом применении. В настоящее время единственным препаратом, одобренным для применения при ишемическом инсульте, является активатор тканевого плазминогена (АТП). Несмотря на свою высокую эффективность, имеются некоторые ограничения: его следует вводить в течение 4,5 ч после появления симптомов, а также существует риск геморрагической трансформации после применения АТП.

Воспаление нервной ткани является одним из наиболее важных патофизиологических механизмов острой фазы инсульта. На основании, преимущественно, экспериментальных исследований появляется все больше доказательств повреждающего влияния воспалительных процессов при инсульте, которые в условиях острой ишемии способствуют вторичному повреждению нейронов. При развитии реперфузии происходит экспрессия воспалительных цитокинов, стимулирующая сложный каскад реакций с участием местных эндотелиальных клеток, нейронов, астроцитов и периваскулярных клеток.

Дисгрэн (трифлузал) является дезагрегантом, который в структурном отношении подобен аспирину, однако имеет значительные фармакологические, биохимические и клинические отличия. В крупных клинических исследованиях было показано, что Дисгрэн (трифлузал) является таким же эффективным



# Дисгрэн

Трифлузал



Доказанная антиагрегантная активность / низкий риск кровотечений / сохраняет простаглицлин / рекомендован Европейской Организацией по борьбе с Инсультом ESO 2008... **Обоснованный выбор**



для вторичной профилактики инсульта, инфаркта миокарда, стенокардии, после операции аортокоронарного шунтирования



**Рекомендованная доза:**  
600 мг в сутки

За дополнительной информацией обращаться:  
ООО «Би-фарма» 04050, г. Киев, ул. Майбороды, 8,  
тел./факс 0 (44) 501 69 79

Grupo  Uriach

средством вторичной профилактики ишемических эпизодов, как и аспирин, но на фоне терапии отмечается значительное снижение частоты церебральных и системных кровотечений.

Недавние экспериментальные данные указывают на его возможные нейропротективные эффекты, которые реализуются посредством ингибирования воспалительных реакций. Таким образом, целью данного исследования было изучение влияния трифлузала на эти пути на экспериментальной модели ишемии.

Для этой цели в экспериментальном исследовании оценивалась динамика изменений концентрации нескольких маркеров воспаления (провоспалительных биомаркеров, биомаркеров, связанных с апоптозом ангиогенезом, молекул адгезии, хемокинов и металлопротеиназ) и неврологического статуса. 30 пациентов были случайным образом распределены на группы с тем, чтобы получать трифлузал или аспирин.

Было показано, что Дисгрэн (трифлузал) влияет на некоторые механизмы, которые не связаны с действием аспирина (провоспалительный путь IL-6 и хемокинов MIP-1 и MCP-1), которые могут быть свя-

заны с процессом ишемического повреждения, развивающийся в связи с острым инсультом. Экспериментальные данные показали, что окклюзия средней мозговой артерии у крыс, получавших трифлузал, сопровождалась статистически значимым уменьшением зоны поражения через 48 ч после реперфузии по сравнению с группой, получавшей только референтное средство. Более того, лечение Дисгрэном (трифлузалом) сопровождалось уменьшением общего объема инфарктов мозга и зоны отека последнего. Обсуждается применение трифлузала наряду с терапией АТП в лечении острого инсульта.

Проводилось рандомизированное многоцентровое исследование, в котором изучались показатели толщины комплекса интима-медиа (2275 пациентов), в котором 71% пациентов получали фибринолитическую терапию АТП. В подгруппе альтеплазы прием Дисгрэна (трифлузала) по сравнению с ацетилсалициловой кислотой был связан с достоверно меньшим количеством случаев инсульта (0,5 vs 2,3%:  $p = 0,03$ ), что является результатом достоверного уменьшения количества геморрагических инсультов.

*Берта Гонсалес,*

*Отдел клеточной биологии, физиологии и иммунологии, Институт нейронаук,  
Автономный университет Барселоны, Испания*

## Подобная ишемии нейродегенерация, микроглиальные клетки и противовоспалительное лечение

Инсульт — одна из основных причин инвалидности и смертности во всем мире. Хотя в процессе нейродегенерации, индуцированной ишемией, принимает участие целый ряд механизмов, воспалительные реакции играют очень важную роль в прогрессировании и исходе поражения. Микроглиальные клетки — иммунные клетки, расположенные в центральной нервной системе, являются ключевыми звеньями в процессе воспаления нервной ткани. После развития ишемии головного мозга, клетки микроглии активируются, размножаются и мигрируют, накапливаясь на участке, где произошло повреждение тканей. В активированных клетках микроглии происходят значительные изменения профиля экспрессии генов. Воспалительные реакции микроглии частично регулируются активированными факторами транскрипции, такими как нуклеарный фактор карра В (NF-κB) и STAT-3, которые активируются сигналами, обусловленными повреждением. Эти факторы транскрипции регулируют экспрессию генов, определяющих окончательную распространенность тканевого повреждения.

Дисгрэн (трифлузал) является дезагрегантом; он подобен салицилатам и применяется в клинической практике для предотвращения и/или лечения сосудистой тромбоэмболии. В предыдущих исследованиях на моделях животных эксайтотоксичности было по-

казано, что трифлузал может оказывать нейропротекторное действие.

Недавно проведенные исследования также показали, что Дисгрэн (трифлузал) может эффективно предотвращать гибель нейронов в органотипических культурах срезов гиппокампа мыши и что это нейропротекторное действие коррелирует с сокращением активации NF-κB. Кроме того, нейропротекторное действие Дисгрэна оказалось более выраженным, когда трифлузал вводили при поражении, обусловленном нехваткой кислорода и глюкозы (OGD). На культурах, из которых были удалены микроглиальные клетки, была показана интенсификация OGD-индуцированной дегенерации CA1-пирамидных клеток и зернистых зубчатых клеток. Поскольку трифлузал предотвращал интенсификацию OGD-индуцированной гибели нейронов в культурах без микроглии, исследователи пришли к выводу, что нейропротекторное влияние Дисгрэна в значительной степени не зависит от микроглии.

Таким образом, нейропротекторное действие трифлузала связано с уменьшением выраженности эффектов медиаторов воспаления, и поэтому препарат может быть хорошим терапевтическим средством при патологических состояниях, при которых регуляция воспалительных генов является важным этапом прогрессирования нейродегенеративных процессов.

Тереза Гомес-Исла,  
Неврологическое отделение госпиталя Массачусетса, Бостон, Массачусетс, США  
Неврологическое отделение госпиталя Санта Креу Сан Пау, Барселона, Испания

## Воспаление нервной ткани как терапевтическая мишень при болезни Альцгеймера

Воспаление связано с двумя классическими поражениями при болезни Альцгеймера (БА) — депонированием амилоида и образованием нейрофибриллярных клубков. Новые данные свидетельствуют о том, что трифлузал, благодаря своему мощному противовоспалительному действию, может замедлять процесс прогрессирования легких когнитивных нарушений в состоянии установившейся деменции. В этой статье выполнен обзор двух исследований, в которых подход к этому вопросу осуществляется с разных точек зрения.

В одном из них на трансгенных моделях мышей с БА (Tg2576) изучалось влияние трифлузала на процесс накопления амилоида в мозговой ткани, процессы воспаления и когнитивные функции. Лечение трифлузалом не приводило к изменению общего накопления Аβ, однако оказывало благоприятное влияние на структуру бляшки и процесс глиальной клеточной пролиферации, приводило к снижению уровней провоспалительных цитокинов и выраженности когнитивных нарушений у мышей Tg2576. Поведенческие преимущества были связаны с повышенной экспрессией C-FOS и нейротрофического фактора головного мозга (BDNF), гены которых регулируются белком, связывающимся с цАМФ-зависимым элементом (CREB). Эти результаты поддерживают данные до-

клинических исследований, свидетельствуя о потенциально положительном действии Дисгрена (трифлузала) при БА.

Второе исследование по дизайну было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым; в нем трифлузал назначали пациентам с умеренными когнитивными нарушениями. Основной конечной точкой являлось изменение балла по когнитивному разделу оценочной шкалы БА (ADAS); прогрессирование до деменции было вторичной конечной точкой. По причине слишком медленного процесса набора пациентов исследование было преждевременно остановлено. Было отобрано 257 больных, средний период наблюдения составил 13 мес. Достоверные показатели не были получены, хотя отмечалась тенденция в пользу трифлузала. Тем не менее была отмечена существенная разница в вероятностных показателях прогрессирования деменции Альцгеймеровского типа с более низким показателем в группе трифлузала по сравнению с плацебо (соотношение рисков: 2,10; 95% ДИ 1,10–4,01,  $p = 0,024$ ).

В заключение, во втором исследовании лечение Дисгреном (трифлузалом) было связано с более низким по сравнению с плацебо показателем конверсии в деменцию, что может быть клинически значимым.

\*\*\*

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

### Предложен новый автоматизированный метод выявления микрогеморрагий на стандартных МР-томограммах

Церебральные микрогеморрагии, визуализируемые на T2-взвешенных МР-томограммах в режиме «градирентного эхо», вызывают все больший интерес исследователей и клиницистов как нейровизуализационный маркер заболеваний мелких сосудов, связанный с риском развития внутричерепных кровоизлияний или церебральной дисфункции. Неавтоматизированные методы оценки томограмм, выполняемые врачом вручную, характеризуются значительными временными затратами и ограниченной надежностью. Для того чтобы качественно улучшить выявление микрогеморрагий на МР-томограммах, ученые из Института неврологии Университетского колледжа Лондона (Великобритания) разработали новый автоматизированный метод, получивший название MIDAS (Microbleed Detection Using Automated Segmentation), и сравнили его с проверенной системой визуальной оценки. С целью выявления геморрагий специалистом, прошедшим курс специального обучения, обычным способом изучались стандартные T2-взвешенные МР-томограммы 30 пациентов с инсультом. После пространственной нормализации томограмм в стандартном стереотаксическом пространстве цереб-

ральные микрогеморрагии выявляли при помощи автоматизированного алгоритма MIDAS, в котором была введена переменная, обозначающая «патологическую» ткань. Совпадение между данными обычного («ручного») и автоматизированного методов оценивали с использованием межклассового коэффициента корреляции (МКК) и каппа-статистики. Авторы исследования показали, что алгоритм MIDAS в целом характеризуется хорошим совпадением данных с таковыми при использовании обычного референтного метода при наличии лобарных микрогеморрагий (каппа = 0,43, улучшенное до 0,65 после исключения явных артефактов). Совпадение по количеству выявленных микрогеморрагий было очень хорошим при их лобарной локализации (МКК = 0,71, улучшенный до 0,87). С помощью алгоритма MIDAS у всех пациентов были успешно выявлены множественные ( $\geq 2$ ) лобарные микрогеморрагии. Таким образом, предложенный автоматизированный метод MIDAS может быть полезным для скрининга пациентов на предмет множественных лобарных микрогеморрагий.

Seghier M.L. et al., *PLoS One*, March 2011 23; 6 (3): e17547.

## Диференційна діагностика підтипів ішемічного інсульту

До найпоширеніших хвороб в Україні сьогодні належать неврологічні захворювання, розповсюдженість яких за останні роки значно зростає. Така ж тенденція до підвищення відзначається і в інших країнах світу. У 2009 р., за даними офіційної статистики, неврологічна патологія спостерігається у 11% населення України. Перше місце серед неврологічних захворювань посідають цереброваскулярні хвороби, серед яких найбільш тяжким вважається мозковий інсульт (МІ). У 2009 р. уперше захворіли на МІ 105 836 жителів України, 35,5% яких — працездатного віку [11]. Якщо не змінити ситуацію на краще, кожен п'ятий із жителів нашої країни помере від інсульту, а також кожен п'ятий пацієнт, який переніс інсульт, стане залежним від сторонньої допомоги [3, 10].

Багато хворих (15,6%) помирає внаслідок неуточненого інсульту. Цей діагноз ставлять у тому випадку, коли хворим не проводять нейровізуалізацію або їх не оглядає невролог. Однією з важливих причин, що впливає на смертність та інвалідизацію внаслідок МІ, є недостатня інформованість лікарів-неврологів, терапевтів, сімейних лікарів щодо симптомів інсульту і необхідності термінової допомоги. Працівники швидкої медичної допомоги затримують першочергову госпіталізацію пацієнтів до стаціонару, а частина хворих залишається вдома без належної допомоги [11].

За останні роки змінилися погляди на стратегію та тактику ведення хворих з гострими ішемічними порушеннями мозкового кровообігу. Це зумовлено розвитком концепції гетерогенності мозкового інсульту, появою нових даних про патофізіологію гострого періоду інсульту [14, 16], які з'явилися завдяки застосуванню сучасних методів нейровізуалізації (комп'ютерна (КТ), магнітно-резонансна (МРТ) та позитронно-емісійна томографія) та можливості прижиттєвого дослідження судинної системи мозку (МР/КТ-ангіографія, ультразвукова доплерографія, церебральна ангіографія) та біохімічного моніторингу церебрального метаболізму тощо [15]. Захворювання, лікування якого раніше було проблематичним, тепер потребує тісної співпраці фахівців із невідкладної допомоги, неврологів, нейрохірургів, кардіологів, реабілітологів та інших спеціалістів [21].

Встановлено, що основними причинами розвитку ішемічного інсульту є:

- 1) артеріо-артеріальні емболії з тромботичних нашарувань на поверхні атеросклеротичної бляшки або внаслідок її розпаду, що призводить до оклюзії інтракраніальних артерій атероматозними емболами;
- 2) кардіогенні емболії (при наявності штучних клапанів серця, фібриляції передсердь, інфаркту міокарда, дилатаційної кардіоміопатії тощо);
- 3) різке зниження артеріального тиску (АТ) на фоні тяжкого, в основному атеросклеротичного, стенозу (як правило більше 70% просвіту) великих артерій голови або шиї;
- 4) ліпогіаліноз дрібних артерій, що призводить до розвитку мікроангіопатії і формування лакунарних інфарктів мозку;
- 5) гемореологічні зміни крові;
- 6) розшарування стінок магістральних артерій шиї.

Такі патогенетичні механізми стали основою для виділення наступних підтипів ішемічного інсульту: атеротромботичний, емболічний, гемодинамічний, лакунарний, гемореологічної мікрооклюзії. Виділення підтипів ішемічного інсульту має суттєве значення для вибору стратегії лікування та вторинної профілактики ішемічного інсульту. Невролог повинен з'ясувати причину розвитку церебральної катастрофи, тому що в іншому випадку лікування не буде ефективним [8, 13].

Для встановлення підтипу ішемічного інсульту необхідно провести [22]:

- неврологічне обстеження — для виявлення неврологічних проявів інсульту або інших захворювань;
- загально-клінічне обстеження — для виявлення захворювань, що можуть бути причинами інсульту або факторами, які обтяжують його перебіг;
- нейровізуалізаційні обстеження головного мозку (рентгівська КТ, МРТ) для визначення типу, локалізації та поширеності інсульту;
- дослідження, що дають змогу оцінити збереженість чи порушення кровотоку в тому чи іншому басейні (ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій, ангіографія);
- дослідження, спрямовані на виявлення гемокоагуляційних порушень;

- електрокардіографія (ЕКГ) або УЗД серця (ехокардіографія (ехоКГ)) для виявлення серцевих джерел тромбів;

- визначення факторів ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет, тютюнопаління тощо).

Клінічно ішемічний інсульт характеризується раптовою появою стійкої (більше 24 год) осередкової неврологічної симптоматики відповідно до ураженого судинного басейну, а саме:

- парезами м'язів рук, ніг, обличчя, особливо на одному боці тіла (геміпарез, геміплегія);
- раповим розвитком сліпоти на одне око;
- порушеннями мови;
- порушеннями чутливості;
- гомонічними дефектами поля зору;
- нейропсихологічними порушеннями (такими як афазія, апраксія, агнозія тощо);
- запамороченням;
- порушенням рівноваги і координації рухів тощо.

Також можливий розвиток помірно вираженої загально мозкової симптоматики (головного болю, запаморочення, пригнічення свідомості).

**Атеротромботичний ішемічний інсульт** серед усіх інших підтипів ішемічного інсульту відзначається в 40–60% випадків [9, 20] і виникає внаслідок атеросклеротичного ураження прецеребральної або великої церебральної артерії. Частіше хворіють особи віком старше 60–65 років. Нерідко задовго до інсульту спостерігаються передвісники у формі транзиторних ішемічних атак (ТІА) зі скороминушими запамороченнями, парезами, розладами мови. Однак за своєю топічною характеристикою ТІА не завжди відповідають басейну, в якому формується інфаркт. До передвісників також належать одиничні або повторні епізоди глобальної амнезії — раптове дезорієнтування в просторі, погана пам'ять на попередні події тривалістю від кількох годин до доби. Збереженість свідомості і критики до свого стану відрізняють ці епізоди від присмеркових розладів свідомості іншого генезу.

Неврологічні порушення розвиваються при тромбозі поступово, протягом кількох годин або діб. Тромбування частіше відбувається вночі або рано вранці (у 40–50% випадків). При огляді хворого часто відзначають блідість шкіри; пульс м'який, частий. Коливання АТ можливі у вигляді як гіпо-, так і гіпертензії. Порушення свідомості розвивається поступово, корелює з наростанням осередкової симптоматики.

Характер осередкових неврологічних симптомів залежить від ураження того або іншого судинного басейну і розвитку колатерального кровообігу. При порушенні кровообігу в басейні внутрішньої сонної артерії частіше розвиваються геміпарез і гемігіпестезія, які більше виражені в руці, а при ураженні домінантної півкулі — розлади мови (афазія — моторна, сенсорна або тотальна). Можливе виникнення порушень зору на боці тромбозу (альтернувальний офтальмопірамідний синдром).

Порушення кровообігу в басейні передньої мозкової артерії супроводжується геміпарезом і гемігіпестезією переважно в протилежній вогнищу нозі. Нерідко виникають порушення функцій лобових часток у вигляді

апатико-абулічного синдрому, недостатньої критики до свого стану, ейфорії, неадекватної поведінки.

Порушення кровообігу у вертебробазиллярному басейні супроводжується ураженням переважно стовбурових структур і проявляється різними альтернувальними синдромами, пірамідною недостатністю, геміанопсією, окоруховими, вегетативними порушеннями, також розладами пам'яті, свідомості та вітальних функцій тощо.

При аналізі даних КТ і МРТ може виявлятися кіркове або підкіркове півкульове, мозочкове або стовбурове вогнище. Діагноз підтверджують шум над сонною артерією або зниження її пульсації, а також результати доплерографії, МР- або контрастної ангіографії, які виявляють з боку інфаркту значний стеноз (> 50%) або оклюзію великої церебральної судини, або атеросклеротичну бляшку. Діагностичні дослідження (ехоКГ) повинні виключити потенційні джерела кардіогенної емболії. Діагноз інсульту, спричиненого атеросклерозом великої артерії, не може бути встановлений, якщо ультразвукове дуплексне дослідження або ангіографія не виявляють змін або виявляють мінімальні зміни судин.

При дослідженні гемокоагуляції в гострий період більш характерним є зменшення часу кровотечі й згортання крові, підвищення фібриногену, протромбіну та толерантності плазми крові до гепарину, зміни активованого часткового тромбoplastинового часу, підвищення адгезії та агрегації тромбоцитів, зниження еластичності мембран еритроцитів.

**Емболічний ішемічний інсульт** частіше виникає у пацієнтів віком 50–65 років. Джерелом емболів можуть бути пристінкові тромби, атеросклеротичні бляшки на стінках аорти і магістральних судин голови, тромботичні нашарування на клапанах серця у хворих із фібриляцією передсердь, вадами мітрального або аортального клапанів, після інфаркту міокарда, а також при ендокардиті [17]. Емболії інколи виникають під час операцій на серці та великих судинах. За даними досліджень, емболія є атерогенною приблизно у 50% випадків, і ще в 20% — кардіогенною [20].

Частота ішемічного інсульту в каротидному басейні в 3–4 рази вища, ніж у вертебробазиллярному, що зумовлено анатомічними та фізіологічними особливостями. Артерії лівої півкулі головного мозку уражуються частіше внаслідок емболії, ніж правої, особливо — ліва середня мозкова артерія. Спостерігається також одночасне ураження декількох басейнів [1, 16].

Інколи джерелом емболів є змінені внаслідок тромбозу вени нижніх кінцівок, вени черевної порожнини та малого таза. При цьому емболи проникають у велике коло кровообігу через незарощений овальний отвір міжпередсердної перегородки. Бактеріальна емболія виникає при септичному ендокардиті, абсцесах легень і інших органів. Інфіковані емболи можуть бути причиною абсцесів мозку або менінгіту. Емболізація мозкових артерій фрагментами злоякісних новоутворень із внутрішніх органів може призводити до формування метастазів мозку. Повітряна емболія судин головного мозку може спостерігатися при пневмотораксі, операціях на легенях, відкритому серці, на органах грудної порожнини тощо. Жирова емболія зазвичай виникає при

множинних травмах із переломами кісток. Клінічні прояви жирової емболії розвиваються через 4–5 год або через 1–2 дні після травми.

Інсульт унаслідок емболії, як правило, носить ішемічний характер, але іноді набуває риси геморагічного або змішаного. Подібні зміни зазвичай виникають на фоні вираженої АГ. Характерним є наявність середнього (< 3 см) або великого (> 3 см) осередку інфаркту, ураження кори головного мозку, ідентифікація джерела емболів у серці, відсутність гемодинамічно значущого стенозу церебральних артерій.

Неврологічні симптоми частіше розвиваються миттєво під час вираженого фізичного напруження, різкої зміни положення тіла або внаслідок сильного хвилювання і, як правило, не мають тенденції наростання в часі. Характерним є симптоми подразнення у формі загальних або локальних судом, інколи з'являються менінгеальні симптоми, різкий головний біль. Інколи виникає втрата свідомості та частіше вона є більш короткочасною, ніж при геморагічному інсульті. Характер осередкових симптомів залежить від басейну ураження, калібру ураженої судини і ступеня набряку.

При дослідженні (ЕКГ, холтеровське моніторування, ехоКГ) виявляється кардіальна патологія — джерело емболії. Характерним є відсутність грубого атеросклеротичного ураження судини проксимально відносно до закупорки інтракраніальної артерії (що діагностується за допомогою ультразвукових методів або при ангіографії), а також симптом «зникаючої оклюзії» (регрес стенозу артерії при повторному дослідженні через деякий час) при ангіографічному дослідженні в динаміці.

**Гемодинамічний ішемічний інсульт** серед усіх інших підтипів ішемічного інсульту становить від 8 до 53% [12]. Він виникає на фоні грубого стенозуючого ураження магістральних артерій за умови різкого зниження системного АТ внаслідок таких причин, як: ортостатична гіпотензія, глибокий сон, фізичне навантаження, кашель, гіпервентиляція, передозування антигіпертензивних препаратів, інфаркт міокарда, порушення ритму серця, гіповолемія, суттєве зменшення хвилинного об'єму серця тощо. Ризик інсульту безпосередньо зростає залежно від ступеня стенозування артерії і особливо високий при стенозі 70% просвіту артерії і більше (що в середньому відповідає діаметру просвіту судини 2 мм).

Осередки інфаркту частіше локалізуються в найбільш віддалених («водорозподільних») зонах, що знаходяться на межі судинних басейнів. Зокрема, двобічні інфаркти в тім'яно-потиличний ділянці (зона суміжного кровопостачання середньої та задньої мозкових артерій), проявляються кірковою сліпотою, зоровою агнозією й амнезією; інфаркт у лобно-парасагітальній ділянці (зона суміжного кровопостачання передньої та середньої мозкових артерій) може призвести до контралатерального парезу і гіпестезії ноги в поєднанні (у випадку ураження домінантної півкулі) з афазією. Інфаркт суміжної зони може виникати і за відсутності ураження великих артерій — при гіпоксії, пов'язаній із зупинкою кровообігу.

Діагноз підтверджують: анамнестична вказівка на можливе різке зниження АТ, наявність патології пре-

церебральних або церебральних артерій, особливо множинне і двобічне, аномалії судинної системи мозку (відокремлення вілізівського кола, гіпоплазія артерій), локалізація інфаркту в кіркових або підкіркових зонах суміжного кровопостачання — за даними КТ і МРТ.

**Лакунарний інсульт** серед усіх інших підтипів ішемічного інсульту становить від 14 до 40% [5]. Зазвичай він спричинюється оклюзією дрібних пенетруючих гілок мозкових артерій, які кровопостачають глибинні відділи мозку. Відповідно його розміри не перевищують 2 см, а локалізація обмежена базальними гангліями, внутрішньою капсулою, таламусом, семіовальним центром, мостом, мозочком. Найчастіша причина лакунарних інфарктів — АГ (ізолювана або поєднана з цукровим діабетом), що спричинює гіпертонічну церебральну мікроангіопатію [7].

Клінічно часто спостерігається поступове наростання симптоматики від кількох годин до діб. У літературі описано більше 25 синдромів, при яких діагностуються лакунарні інфаркти, однак у більшості хворих виявляються 5 із них (тільки руховий інсульт, тільки сенсорний інсульт, сенсомоторний інсульт, синдром дизартрії — незграбна рука й атактичний геміпарез). Ознаки дисфункції кори, загально мозкова симптоматика зазвичай відсутні. Лакунарний інсульт, як правило, протікає легко, але це не завжди так. Він, зокрема, може супроводжуватися грубим моторним дефіцитом, що пов'язаний з локалізацією осередків в ділянці внутрішньої капсули, там, де волокна пірамідного шляху найбільш наближені [23].

Потенційне кардіальне джерело емболії має бути відсутнім, а при дослідженні великих екстракраніальних судин не повинен виявлятися стеноз більше 50% в іпсилатеральній артерії [19]. Слід підкреслити, що вказівка у формулюванні діагнозу — «лакунарний інфаркт» — коректна лише в разі його верифікації за допомогою нейровізуалізаційних методів.

**Ішемічний інсульт за типом гемореологічної мікрооклюзії** серед усіх інших підтипів ішемічного інсульту становить близько 2% [6]. Характерним є формування множинних дрібних інфарктів мозку та відсутність або мінімальна вираженість судинного захворювання (такого як атеросклероз, артеріальна гіпертонія, васкуліт, васкулопатія, кардіальна, у тому числі коронарна патологія). Інсульт розвивається на фоні виражених гемореологічних змін, порушень в системі гемостазу і фібринолізу. Найчастішими захворюваннями, які можуть призвести до гіперкоагуляції і підвищеної в'язкості крові, є: еритремія (у 10–20% хворих виникає МІ), тромбоцитопенічна пурпура, різні типи диспротеїнемії (макроглобулінемія, кріоглобулінемія, множинна мієлома), утворення антифосфоліпідних антитіл, включаючи вовчаковий антикоагулянт і антикардіоліпінові антитіла (антифосфоліпідний синдром), лейкоемія, синдром дисемінованого внутрішньосудинного зсідання крові тощо [2].

Як правило спостерігається виражена дисоціація між клінічною картиною (помірний неврологічний дефіцит, невеликий розмір осередку) і значними гемореологічними порушеннями. Така оклюзія зазвичай має перебіг

за типом «малого інсульту» з відсутністю загально-мозкових проявів.

**Інсульт, що зумовлений розшаруванням (диссекцією) сонних або хребтових артерій**, серед усіх інших підтипів ішемічного інсульту становить менше 1% випадків [6]. Розвивається, як правило, в результаті гіперекстензійної («хлистової») травми шийної ділянки хребта, АГ, ангіопатії (синдром Марфана, фібром'язова дисплазія) або рідко під час маніпуляцій на шийній ділянці при мануальній терапії. Спостерігається частіше в осіб молодого і середнього віку. При травмі артерії формується інтрамуральна гематома в просвіті між інтимою і середнім шаром судини, у результаті чого розвивається, як правило, стеноз або оклюзія просвіту артерії, а також спостерігається ріст тромбу або артеріо-артеріальна емболія з розвитком інфаркту мозку.

Для розшарування сонної артерії характерним є поява одностороннього болю в шиї, висковий ділянці, ділянці очної ямки або верхнього відділу грудної клітки; синдром Горнера (птоз, міоз, енофтальм); інколи пульсуючий шум у вухах тощо. Дисекція хребцевої артерії може викликати іпсилатеральний біль в потиличній ділянці, шиї з іррадіацією в руку з розвитком інсульту у вертебробазиллярній системі.

На сьогодні немає золотого стандарту, який би дав змогу виявити причину гострого ішемічного інсульту в кожному випадку [18]. Ось чому приблизно в 20–30% випадків інсульту його безпосередню причину або не вдається виявити (**криптогенний інсульт**), або виявляються дві і більше потенційні причини МІ, вибрати провідну з яких не вдається (у цьому випадку при формулюванні діагнозу мають бути згадані всі потенційні причини ішемічного інсульту) [13].

Інколи при інсультах в одному і тому ж осередку ураження виявляються ділянки розм'якшення і просочення кров'ю. Геморагії можуть виникати по всьому вогнищу або тільки по його краях. Такого типу інсульт часто називають «змішаний». Також запропоновані терміни «геморагічний інфаркт», «крововилив в розм'якшену тканину», «інфаркт із геморагічним компонентом». Варіант геморагічної трансформації інфаркту мозку в 90–95% випадків пов'язаний з кардіогенною емболією. Ключовим моментом є фібриноліз емболу, що призводить до реперфузії тканини мозку в зоні інфаркту з відновленням кровотоку по ураженим ішемією артеріям і капілярам і подальшим розвитком діapedезних крововиливів у зоні інфаркту.

За даними деяких авторів, змішаний інсульт виявляється у 5,2% хворих, які були госпіталізовані в стаціонар, і у 14,2% померлих [4]. Такі хворі помирають, як правило, протягом перших 3 днів із моменту захворювання. Прижиттєва діагностика на основі аналізу результатів клініко-лікворологічного дослідження дуже важка. Використання КТ і МРТ дає можливість діагностувати геморагічні інфаркти в першу добу у 95% хворих.

Ризик геморагічної трансформації залежить від об'єму інфаркту — якщо він перевищує 50 мл, ризик крововиливу в зону некрозу підвищується в 5 разів, а при великих інфарктах із мас-ефектом — у 20 разів. Близько 50% геморагічних осередків є петехіальними

і локалізуються переважно в корі головного мозку. Близько 25% — гематоми невеликого об'єму, частіше в ділянці базальних гангліїв.

Відповідно морфологічній характеристиці клінічна картина змішаних інсультів досить поліморфна. У більшості випадків спочатку захворювання протікає як кардіоемболічний ішемічний інсульт, однак надалі неврологічна симптоматика поступово наростає. Свідомість не змінена або порушена за типом оглушення. Вираженість порушень життєво важливих функцій на цьому етапі незначна. Поряд з розладами моторики і чутливості, спостерігаються порушення кіркових функцій у формі агнозії, апраксії, змін пам'яті. Загально-мозкові симптоми виражені нерізно і характеризуються в основному головним болем, нудотою, інколи блюванням. Менінгеальні симптоми в перші дні відсутні. На 2–3-ю добу з моменту захворювання на фоні підвищення АТ або використання антикоагулянтів стан хворих погіршується — поглиблюється зміна свідомості до ступеня сопору або коми, розвивається руховий неспокій, з'являються менінгеальні і бульбарні симптоми.

Другий варіант перебігу змішаних інсультів характеризується гострим початком; свідомість пригнічена. Виявляються виражені загально-мозкові та осередкові симптоми, зокрема бульбарні. У більшості хворих через деякий час стан стабілізується або дещо покращується з частковим регресом симптоматики і проясненням свідомості. Після такого «світлого проміжку», що триває зазвичай 3–4 дні, стан хворих знову погіршується. У переважній більшості випадків це відбувається на фоні підвищення АТ. У спинномозковій рідині виявляється ксантохромія.

Третій варіант перебігу змішаних інсультів розвивається апоплектиформно. Надзвичайно швидко визначається коматозний стан, виражені оболонкові симптоми і різкі порушення життєво важливих функцій. Смерть настає протягом першої доби від початку захворювання.

Зважаючи на все вищесказане, слід зауважити, що антикоагулянти в гострий період МІ можуть призначатися в найбільш ранні строки з моменту розвитку інсульту тільки після проведення КТ з метою виключення геморагій. Враховуючи найвищу частоту появи геморагічної трансформації (2-га–4-та доба), у випадку погіршення стану хворих у ці строки показаним є повторне томографічне обстеження, яке може діагностувати формування геморагічного інфаркту.

**Поєднаний інсульт** — поєднання ішемічних змін в одній ділянці мозку з крововиливом в іншій (виявляється у 3–23% померлих унаслідок гострих порушень мозкового кровообігу) [1].

Основними причинами розвитку поєданого інсульту є:

1) виражений ангіоспазм, що спостерігається при субарахноїдальних крововиливах і приводить до формування «відстрочених» інфарктів в басейні пошкодженої артерії;

2) вторинний стовбуровий синдром — дрібні геморагії в стовбурі мозку, що виникають при великих півкульових інфарктах із перифокальним набряком;

3) швидке формування поширених інфарктів (частіше всього при емболічній оклюзії внутрішньої сонної артерії або середньої мозкової артерії на фоні високого АТ), що призводить до розвитку геморагічних осередків в ураженій, або навіть в протилежній півкулі.

Найбільш ефективними методами діагностики зазначеної патології є рентгенівська КТ або МРТ.

Окрім класифікації інсульту за різними патогенетичними механізмами, можливий і інший підхід до оцінки стану хворих — визначення варіантів перебігу захворювання. Найбільш виправдано з практичної точки зору виділення трьох варіантів — прогресивного, регресивного і рецидивуючого [1].

Прогресивний тип характеризується неухильним пригніченням життєво важливих функцій, поглибленням порушень свідомості, стабільністю або наростанням вираженості неврологічного дефіциту, раннім розвитком ускладнень. Прогресивний тип перебігу має місце найчастіше при тромбозі основної артерії, обширних півкульових інфарктах, що супроводжуються набряком мозку і швидким розвитком порушень ліквороциркуляції. Цей варіант частіше спостерігається у хворих старшого віку після повторних інсультів — особливо у випадках пізньої госпіталізації і як правило закінчується летально.

Регресивний тип перебігу має місце переважно при нерізкому, нетривалому пригніченні свідомості або при розвитку неврологічного дефіциту без втрати свідомості. На початковому етапі порушення життєво важливих функцій відсутні або піддаються швидкій корекції. Симптоми випадіння виражені відносно нерізно. Регресивний тип перебігу, як правило, спостерігається при обмежених інфарктах, зумовлених емболією або тромбуванням кінцевих гілок передньої, середньої або задньої мозкових артерій, а також при невеликих за об'ємом ішемічних вогнищах в стовбурі мозку. Частково регресуючий перебіг пов'язаний з спонтанною реканалізацією тромбованих артерій, що нерідко виникає. Симптоматика, зумовлена інфарктами, які локалізуються в правій півкулі, як правило, регресує за інших рівних умов повільніше і меншою мірою.

Рецидивуючий тип перебігу характеризується погіршенням стану, що виникає на фоні регресу симптомів, що виникли безпосередньо після розвитку інсульту. Рецидиви можуть виникати в різні терміни і зумовлені багатьма причинами. У деяких випадках має місце рецидив церебральної ішемії внаслідок повторної кардіальної або артеріо-артеріальної емболії, а також тромбозу, що знову виник, або розвитку «змішаного» інфаркту, тобто приєднання геморагії. В інших випадках виникнення або поглиблення зниження свідомості і збільшення вираженості неврологічного дефіциту є результатом ускладнень, які поглиблюють гіпоксичне ушкодження мозкових структур (пневмонія, гнійний трахеобронхіт, декомпенсація серцево-судинної недостатності, аритмія тощо).

Підсумовуючи, слід зазначити, що не дивлячись на розвиток фундаментальних досліджень і впровадження в практику сучасних високоінформативних діагностичних технологій, летальність до кінця місяця з моменту

захворювання при всіх формах і варіантах ішемічного інсульту становить близько 20–30%, а стійка інвалідизація спостерігається в 40–50% хворих. Помилки в діагностиці уражень нервової системи все ще відзначають досить часто. Інколи вони визначаються об'єктивними труднощами внаслідок атиповості проявів і перебігу захворювання. Однак часто вони є наслідком недостатньо ретельного огляду, індивідуальних особливостей пацієнта, недооцінки результатів додаткових методів дослідження.

## Література

1. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. — СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. — 512 с.
2. Грем Дж. Хенки. Инсульт. — Будапешт, 2005. — 381 с.
3. Гуляев Д.В. «Инсульгомор»: мысли вслух о политике здравоохранения в борьбе против инсульта в Украине // Therapia. — 2007; 3: 78–81.
4. Дифференциальная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей / Под ред. Г.А. Акимова, М.М. Одинакова. — Изд. 2-е, испр. и дополн. — СПб.: Гиппократ, 2001. — 664 с.
5. Дубенко О.Е., Костюковская А.Е., Костюковский С.Л. Причины и последствия лакунарных инсультов головного мозга // Український неврологічний журнал. — 2007; 1: 9–13.
6. Евтушенко С.К. Взаимоотношение кардионеврологии и нейркардиологии на клинической модели кардиоэмболического инсульта // Міжнародний неврологічний журнал. — 2010; 6: 7–16.
7. Зозуля І.С., Мошенська О.П., Камінський А.О. Фатальний ішемічний інсульт // Український неврологічний журнал. — 2010; 3: 45–50.
8. Золотарев О.В., Луцкий М.А. Анализ течения различных подтипов ишемических инсультов // Инсульт (приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). — 2007; спецвыпуск: 264.
9. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных / Под ред. Ч.П. Ворлоу. — Политехника, 2001. — 629 с.
10. Кузнецова С.М., Кузнецов В.В., Воробей М.В. Влияние тиоцетата на функциональное состояние ЦНС у больных, перенесших ишемический инсульт // Новости медицины и фармации. — 2008; 254: 7–11.
11. Міщенко Т.С. Проблема патології нервової системи в Україні та стан вітчизняної неврологічної служби на межі десятиріччя // Здоров'я України. — 2010; 3 (14): 3–4.
12. Симоненко В.Б., Широков Е.А. Гемодинамический инсульт // Клиническая медицина. — 1999; 6: 4–9.
13. Справочник по формулированию клинического диагноза болезней нервной системы / Под ред. В.Н. Штока, О.С. Левина. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. — 520 с.
14. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь // Инсульт (приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова). — 2007; спецвыпуск: 36–37.
15. Сучасні принципи діагностики та лікування хворих із гострими порушеннями мозкового кровообігу / Методичні рекомендації. — Харків, 2007. — 64 с.
16. Тул Дж.Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: Пер. с англ. / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 6-е изд. — 608 с.
17. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Кардиальные аспекты патогенеза ишемических инсультов // Міжнародний неврологічний журнал. — 2006; 3: 14–19.
18. Яворская В.А., Бондарь О.Б., Фломин Ю.В. Патогенетическая классификация острого ишемического инсульта // Український неврологічний журнал. — 2008; 1: 5–11.
19. Adams H.P. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke // Stroke. — 2000; 247 (4): 280–285.
20. Caplan L. Caplan's Stroke: a clinical approach. — 3rd ed. — Butterworth-Heinemann, 2000. — 568 p.
21. Khaja A.M., Grotta J.C. Established treatments for acute stroke // Lancet. — 2007; 369: 319–330.
22. Kolominsky-Rabas P.L., Weber M., Gafeller O. et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study // Stroke. — 2001; 32: 2735–2740.
23. Steinke W., Ley S.C. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits // Stroke. — 2002; 33: 1510–1516.



А.М. Харламова, Е.В. Лазарева, Е.Л. Чепига, Г.А. Городник,  
Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

# Применение препарата Диалипон® «Фармак» в комплексной терапии у пациентов с острой церебральной недостаточностью

## Актуальность темы

Основными причинами, вызывающими острую церебральную недостаточность (ОЦН), является тяжелая черепно-мозговая травма (ЧМТ) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Это очень распространенная и тяжелая патология, которая сопровождается высокой летальностью и требует незамедлительного проведения комплекса экстренных мероприятий. Проблема лечения больных с ОЦН, находящихся в критическом состоянии, остается одной из наиболее актуальных и сложных в современной интенсивной терапии (ИТ). Это объясняется возрастающей распространенностью такой патологии, высоким процентом инвалидизации и значительной смертностью. Инсульт — одна из основных причин инвалидности взрослого трудоспособного населения, а к работе возвращается не более 10% больных, перенесших инсульт. В настоящее время 1/3 пациентов с инсультом составляют лица трудоспособного возраста. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт является основной причиной инвалидизации оставшихся в живых пациентов.

Все это обосновывает необходимость поиска новых методов лечения. Современный подход к ИТ предусматривает применение первичной и вторичной церебропротекции. К методам первичной церебропротекции относят стабилизацию гемодинамики, адекватную оксигенацию (искусственная вентиляция легких), адекватную перфузию как головного мозга, так и тканей организма (реперфузия зоны ишемии и обеспечение адекватной перфузии других тканей). К методам вторичной церебропротекции относят препараты, улучшающие энергетический обмен клеток, обладающие метаболическим, трофическим, антиоксидантным и антигипоксикантным действием. К таким соединениям относится альфа-

липоевая кислота, которая является коэнзимом в процессе окислительного декарбоксилирования альфа-кетокислот и играет важную роль в энергетическом обмене клетки. В амидной форме (липоамид) является эссенциальным кофактором мультиэнзимных комплексов, катализирующих декарбоксилирование альфа-кетокислот в цикле Кребса. Альфа-липоевой кислоте присущи антиоксидантные и антиоксидантные свойства, она также способна восстанавливать другие антиоксиданты. Альфа-липоевая кислота оказывает влияние на обмен холестерина, принимает участие в регуляции липидного и углеводного обмена, улучшает трофику нейронов вследствие антиоксидантного, дезинтоксикационного и гепатопротекторного действия.

**Целью** нашего исследования было изучение эффективности препарата Диалипон («Фармак», Украина) в комплексной ИТ больных с ОНМК.

## Материалы и методы

Под наблюдением находилось 78 больных в острый период ишемического инсульта в возрасте от 40 до 75 лет. Все пациенты были разделены на две группы. Контрольную группу составили 30 больных в возрасте от 40 до 75 лет (12 женщин, из которых 10 — в возрасте 60–75 лет и 2 — в возрасте 40–59 лет; и 18 мужчин, из которых 15 — в возрасте 40–59 лет и 3 — в возрасте 60–75 лет). Полушарные инсульты перенесли 20 больных, стволовые — 10. ИТ проводилась по протоколу, включающему сосудистые (кавинтон, сермион, трентал), антиагрегантные (аспекард, низкомолекулярные гепарины и др.), противоотечные (диуретики, альбумин), ингибиторы протеолитических ферментов (контрикал, гордокс), нейротрофические (актовегин, церебролизин, цераксон и др.), блокаторы Ca<sup>2+</sup> каналов, ноотропы (тиоцетам, ноотропил). Пациенты основной группы — 48 больных

(22 женщины, из которых 10 — в возрасте 40–59 лет и 12 — в возрасте 60–75 лет; 26 мужчин, из которых 16 — в возрасте 40–59 лет и 8 — в возрасте 60–75 лет). Полушарные инсульты перенесли 28 человек, стволые — 20. Пациенты основной группы, кроме базовой терапии, получали Диалипон в дозе 600 мг/сут (20 мл Диалипона смешивают с 200–250 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в течение 20–30 мин внутривенно капельно, не более 50 мг/мин). Флаконы с инфузионными растворами вводят, прикрывая светозащитными экранами. Курс лечения составляет 2 нед.

Всем больным было проведено клинично-неврологическое обследование, включавшее определение степени нарушения сознания (шкала комы Глазго (ШКГ)), электроэнцефалографию (ЭЭГ), реоэнцефалографию (РЭГ), транскраниальную ультразвуковую доплерографию (ТКУЗДГ), осмотр окулиста до начала применения Диалипона и после, компьютерную томографию (КТ) головного мозга (проводилась 15 больным, у которых неврологический дефицит полностью регрессировал, КТ в динамике не изучалась), мониторинг основных витальных показателей (электрокардиография, частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура, функция внешнего дыхания).

Сравнительный анализ проводился до и после лечения.

## Результаты и обсуждение

После проведения курса лечения у пациентов обеих групп летальность составила: в контрольной группе — 27%, в основной — 25%. У остальных больных в обеих группах отмечены положительные изменения в неврологическом статусе в виде восстановления сознания у подавляющего большинства больных (40 пациентов), уменьшения мнестических нарушений, увеличения объема оперативной памяти, регресса неврологического дефицита (улучшение двигательной активности, восстановление речевых нарушений, глотания). Больные основной группы (53% пациентов) были переведены в неврологическое отделение со значительным регрессом неврологической симптоматики и восстановлением уровня сознания с дальнейшим переходом на прием Диалипона в таблетках.

У больных основной группы регресс очаговой неврологической симптоматики проходил значительно быстрее, чем в контрольной группе (в среднем в 1,4 раза). У 9 больных, ранее перенесших полушарные инсульты, отмечался полный регресс двигательных симптомов. У 23 больных выявлено хорошее восстановление функций (значительное уменьшение выраженности гемипареза при полу-

шарных инсультах и уменьшение головокружения, регресс бульбарного синдрома при стволовых инсультах), у 7 больных отмечены минимальные улучшения в неврологическом и нейропсихологическом статусах.

У большей части больных (23 пациента) положительный эффект развивался постепенно на 2–4-е сутки на фоне комплексной терапии Диалипоном и выражался в уменьшении спастики, умеренном нарастании силы в пораженных конечностях и в частичном регрессе двигательных и чувствительных расстройств. Положительная динамика обычно нарастала в течение 2 нед и затем устойчиво сохранялась. У пациентов с афатическими нарушениями (12 больных) также наблюдался выраженный регресс афазии.

У 5 больных положительная динамика развивалась в первые сутки: несколько уменьшилась спастика и регрессировали чувствительные нарушения. В течение последующей недели позитивные изменения наблюдались в двигательной и вегетативной сферах, в течение этого же времени уменьшалась выраженность афатических расстройств.

По данным ЭЭГ отмечено уменьшение выраженности изменений биоэлектрической активности мозга, дисфункции стволовых структур, снижение мощности медленноволновой активности. Менее отчетливая положительная динамика прослеживается по данным РЭГ и УЗДГ. По данным КТ головного мозга, положительная динамика в виде уменьшения очага ишемического инсульта отмечалась у всех больных с инсультами в каротидном бассейне (в контрольной группе на основании данных КТ, проведенной в те же сроки, положительная динамика отмечалась лишь у 78% больных).

При применении Диалипона ни у одного больного не наблюдалось нежелательных побочных эффектов, непереносимости или других лекарственных взаимодействий.

## Выводы

Таким образом, применение Диалипона в комплексном лечении больных с ОЦН является эффективным, так как ускоряет восстановление при неврологических расстройствах, уменьшает период госпитализации, улучшает качество жизни и снижает летальность.

Применение Диалипона безопасно, он хорошо сочетается с другими методами терапии, не обладает выраженными лекарственными взаимодействиями и может быть рекомендован к включению в протокол базовой терапии лечения ОЦН.

\*\*\*

# Діаліпон®

МЕГЛЮМІНОВА СІЛЬ  $\alpha$ -ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ

## Відчуй життя КОЖНОЮ КЛІТИНОЮ

- відновлення функції нервової тканини
- зняття болю, печіння, заніміння при полінейропатії різного генезу
- безпека застосування



РПМ № UA/0794/01/01 та UA/0794/02/01 видрані Державним фармацевтичним МОЗУ у м. Києві 7.04.2004 та 1.10.2004



Україна, 04080,  
м. Київ, вул. Фрунзе, 63.  
Тел.: (044) 531 9676, 239 1944  
[www.farmak.ua](http://www.farmak.ua)

## Концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности у пациентов пожилого возраста с нарушениями мозгового кровообращения: возможности нейропротекторных препаратов

Сосудистые заболевания головного мозга остаются одной из острейших медико-социальных проблем, наносящих огромный экономический ущерб обществу. Особое место среди них занимает церебральный инсульт, в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией пациентов [1, 2]. По данным ВОЗ, в прошедшем десятилетии от церебрального инсульта умерли более 5 млн человек, а из 15 млн выживших более 80% остались инвалидами. В России каждые 1,5 мин констатируется инсульт, ежегодно регистрируется около 450 тыс. случаев этого заболевания. В Москве в течение 1 мес госпитализируют более 2 тыс. больных с инсультом, что примерно вдвое больше количества пациентов с инфарктом миокарда. Инсульт вдвое повышает риск заболеваемости деменцией у больных пожилого возраста. В настоящее время примерно 12–15% населения составляют лица в возрасте старше 65 лет, причем к 2020 г. их численность возрастет, по меньшей мере в 2 раза [3]. Многие врачи-клиницисты считают, что острые цереброваскулярные заболевания пациентов пожилого возраста клинически и этиопатогенетически мало чем отличаются от переносимых в более молодом возрасте, а порой не отличаются совсем. Однако эти процессы имеют различия.

Современная концепция инсульта рассматривает его как клинический синдром острого сосудистого поражения мозга. Инсульт является исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения сосудов, сердца, крови. При этом проявляется его гетерогенность — многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития, что обуславливает выраженный полиморфизм клинической картины [4]. В структуре ишемического

инсульта (ИИ) выделяют следующие подтипы: атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический, гемореологической окклюзии.

Также выделяются две формы течения ИИ — с регрессирующим течением и с осложнениями [5]. Осложненной формой являются варианты, когда развитию инсульта (преимущественно у больных в возрасте старше 70 лет) способствует неблагоприятный соматический фон (артериальная гипертензия (АГ), атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия, сахарный диабет) или инсульт осложняется экстракраниальными патологическими процессами (пневмония, инфаркт миокарда, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА)). Спорность такой концепции обусловлена тем обстоятельством, что упомянутый авторами «неблагоприятный фон» является этиологической причиной любой формы церебрального инсульта, а не только осложненной. Геморрагические варианты инсультов (ГИ) у лиц пожилого и престарелого возраста отмечаются нечасто по сравнению с пациентами молодого и среднего возраста, хотя первые чаще страдают гипертонической болезнью. Вероятно, сосудистые мальформации, аневризмы являются чаще всего источниками внутримозговых кровоизлияний в молодом возрасте, нежели в возрасте 60 лет и старше. По утверждению Н.Н. Яхно и соавторов (1995), клиника гематом у больных престарелого возраста менее тяжелая, реже возникает окклюзивная гидроцефалия. Это связано с увеличением ликворных пространств у лиц пожилого и старческого возраста.

Кровоизлияния часто ограничиваются только желудочком, гематомы небольших объемов располагаются в паренхиме головного мозга. Проникновение крови в желудочек мозга может иметь позитивное

значение, так как при этом снижается риск дислокации ствола мозга [6].

Относительно невысокую летальность у лиц пожилого и престарелого возраста со спонтанными паренхиматозными внутримозговыми кровоизлияниями и прорывом крови в желудочки мозга отмечал R. Jayakumar и соавторы (1989), которые только в 46% случаев описали смертельный исход. Временной интервал между кровоизлиянием и смертью составил от 14 ч до 13 сут, между кровоизлиянием и клинической стабилизацией — от 5 до 20 дней. Среди больных, у которых артериальное давление при поступлении в стационар было выше 200/110 мм рт. ст., летальность составила 100% [7].

В.М. Габашвили [8] указывает, что по мере старения убывает количество ГИ. У лиц молодого возраста ГИ характеризуются более бурным течением и частыми осложнениями, худшими исходами, чем у больных пожилого и старческого. Этот факт объясняется патогенетической ролью вторичного ангиоспазма у лиц молодого возраста [8, 9].

Есть и другая точка зрения: ГИ значительно тяжелее протекают у больных в возрасте старше 70 лет, чем у пациентов в возрасте до 50 лет.

Г.С. Зенкевич (1978) описал 8 случаев паренхиматозно-субарахноидальных кровоизлияний у больных в возрасте от 61 года до 83 лет.

Все больные умерли, и при вскрытии выявлены обширные кровоизлияния в мягкие мозговые оболочки с вовлечением паренхимы мозга. При гистологическом исследовании в сосудах мягких мозговых оболочек наблюдали изменения, характерные для так называемой конгофильной ангиопатии. Аморфную конгофильную массу отмечали в мышечной оболочке и часто в адвентиции мелких, средних артерий и вен.

Конгофильную ангиопатию большинство исследователей считают проявлением амилоидоза, изменения наблюдают у лиц пожилого и старческого возраста, страдающих болезнью Альцгеймера или сосудистой формой пресенильной деменции. Клинические проявления субарахноидально-паренхиматозных кровоизлияний при конгофильной ангиопатии могут быть разными. В одних случаях — это эпизоды нарушения мозгового кровообращения на фоне первично-атрофического процесса. Отдельные случаи, очевидно, следует выделять как особую форму пресенильной деменции, и наконец, обширные кровоизлияния могут определять клиническую картину с преобладанием неврологической симптоматики. Причинами ГИ у лиц пожилого и старческого возраста могут быть не только прогрессирующий атеросклероз, гипертоническая болезнь, мальформации, аневризмы, но и проявления локального амилоидоза [10].

Как правило, развитию ИИ у больных пожилого и престарелого возраста предшествуют повторные транзиторные ишемические атаки (ТИА) и гипертонические кризы, диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) часто основывается на анамнезе и анализе субъективной картины болезни [11–13]. С. Weiller (1989) рассматривает мигрени и ги-

пертонические кризы как редкие причины инфарктов мозга. В.С. Мякотных и соавторы (1996) считают, что гипертонические кризы в качестве варианта ишемии далеко не всегда могут стать непосредственной причиной ИИ. Даже ТИА происходят у них зачастую вне гипертонического криза, а причины подобных атак крайне разнообразны, хотя в основном укладываются в концепцию возникающих при старении нарушений кровообращения в целом, развития хронической сердечно-сосудистой недостаточности, нарастающего атеросклеротического процесса [15]. Следует помнить о том, что не так уж редко под маской ТИА у лиц пожилого возраста протекают «полноценные» ИИ. К. Murtos и соавторы (1989) провели компьютерную томографию (КТ) головного мозга у 284 больных, перенесших ТИА, и в 34 (12%) наблюдениях выявили супратенториальные инфаркты мозга. Таким образом, больные с ТИА, у которых выявляют инфаркт мозга, не отличаются по факторам риска от больных с ТИА, у которых он не выявлен [16].

Акцентируется внимание на «доинсультном состоянии», то есть уже имевшемся до заболевания функциональном дефекте [17, 18]. Авторы пришли к заключению, что у пациентов пожилого и старческого возраста инсульты протекают менее благоприятно, чем у лиц более молодого возраста вследствие «прединсультной отягощенности». Сторона патологического очага не влияет на исходы. Так, через 6 мес с момента заболевания умерли 28% больных в возрасте до 65 лет, 35% больных в возрасте 65–74 года и 57% больных в возрасте старше 75 лет. Высказано мнение о доминирующей роли в течение и исходах инсультов степени дезорганизации коагуляционного статуса у возрастных пациентов [19].

Зафиксирован тот факт, что психические нарушения у больных пожилого и старческого возраста более выражены, чем неврологический дефицит.

У лиц пожилого и старческого возраста нередко наблюдаются множественность и повторяемость острых ИИ.

Это определяется нарастающими проявлениями общей ишемии головного мозга, хронической сосудистой церебральной недостаточности и синдромами обкрадывания. В целом среди больных всех возрастных групп повторные ОНМК отмечаются не так часто. G. Petty и соавторы (1990) в ходе 3-летнего ретроспективного исследования выявили, что среди 578 больных, госпитализированных в связи с нарушениями мозгового кровообращения, у 1% развились повторные инсульты.

Их отмечали в течение 4–9 сут после первого ОНМК. Повторные инсульты характеризовались внезапным началом, как правило, в утренние часы, с быстрым развитием нарушений сознания и летальным исходом в 5 из 6 наблюдений [20].

Среди гериатрических больных эпизоды повторных ИИ, происходящие буквально один за другим, отмечают редко. Значительно чаще (до 17–20% наблюдений) повторные ОНМК развиваются спустя несколько лет после первого инсульта. Неврологическая

симптоматика и результаты обследований в подобных случаях подтверждают наличие нескольких инфарктных очагов. В.В. Разуваева и П.С. Бабкин (1990) приводят сведения о частоте повторных инсультов у лиц разного возраста [21]. Из общего количества повторных инсультов 11,5% развились у лиц в возрасте до 45 лет, 42,6% — в возрасте 45–49 лет, 45,9% — в возрасте 60 лет и старше. Группа американских неврологов наблюдала повторные инсульты в 22% случаев [22]. По данным Л.А. Матвеевой и соавторов (1995), риск развития повторных ОНМК, значительно ухудшающих течение цереброваскулярной недостаточности, повышается у пациентов с поражением магистральных артерий головы и повышенной агрегацией тромбоцитов, недостаточным ответом на антиагрегантную терапию [23]. Для пациентов с инсультом в анамнезе характерны изменения в системе гемостаза, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий. По данным А.Ю. Алемасовой и Е.М. Аграновой (1990), у 130 из 150 больных с дисциркуляторной энцефалопатией, вошедших в это исследование, в анамнезе отмечались ТИА или инсульты.

Частыми причинами ИИ у пациентов пожилого возраста являются тромбоэмболии сердечного происхождения. В этой связи Л.Г. Ерохина и соавторы (1990) обратили внимание на роль ревматизма в развитии мозговых инсультов у представителей старших возрастных групп. Известно, что ревматизм и вызываемые им поражения клапанов сердца являются частой причиной церебральных тромбоэмболий у лиц молодого возраста.

Но у пациентов пожилого и старческого возраста ревматизм протекает латентно и доброкачественно. Обусловленная им ишемия головного мозга протекает с менее выраженной общемозговой, очаговой и вторично-стволовой симптоматикой, на фоне снижения общей реактивности организма, увеличения субарахноидальных пространств [24].

Другим вариантом эмболии, ставшей причиной развития ИИ у больных старшего возраста, является холестериновая эмболия. Наиболее частый источник — дуга аорты, проксимальные участки крупных ветвей дуги аорты, где атеросклероз нередко достигает стадии некроза атеросклеротических бляшек. Даже при интенсивном лечении таких больных трудно получить положительные сдвиги в состоянии пациента. Описан случай холестериновой эмболии: у больного в возрасте 75 лет заболевание проявилось внезапным развитием амавроза слева. Методом ультразвуковой доплерографии установлены атеросклеротическое поражение стенок сонных и основных артерий, а также аневризма брюшной аорты.

У 25–30% больных после перенесенного инсульта (даже нетяжелого) в течение года развивается деменция, а через 25 лет это наблюдается у 48% пациентов. При этом 30–70% лиц, перенесших инсульт, страдают умеренными когнитивными расстройствами. Принято разделять сосудистые когнитивные нарушения на два типа: сосудистые нарушения при поражении крупных сосудов и сосудистые когнитивные нарушения при

патологии мелких сосудов. Как известно, патология крупных церебральных артерий приводит к крупноочаговым инфарктам мозга корковой локализации. Поскольку когнитивные функции обеспечиваются интегративной деятельностью всего головного мозга, они могут возникать при различной локализации ишемического очага. При этом характер когнитивных нарушений напрямую зависит от зоны инфаркта мозга, а выраженность — от его размера. Таким образом, при патологии крупных церебральных артерий они представляют собой разнородную по характеру и выраженности группу нейропсихологических синдромов.

Сосудистые когнитивные нарушения при патологии мелких сосудов головного мозга по клинической картине являются более однородными. Самой частой причиной поражения мелких сосудов является АГ. Анатомические особенности кровоснабжения головного мозга таковы, что при неконтролируемой АГ в первую очередь страдают глубинные отделы белого вещества головного мозга и подкорковые базальные ядра. Указанные отделы головного мозга являются «излюбленным» местом лакунарных инфарктов. Отражением хронической ишемии головного мозга являются изменения белого вещества (так называемый лейкоареоз), прежде всего в глубинных отделах мозга.

Выяснение причины деменции после инсульта у пациентов пожилого возраста показывает, что когнитивный дефицит обусловлен не только самим возникновением инсульта, но он усугубляет уже имеющиеся нарушения дегенеративного характера, то есть это два одновременно протекающих и усиливающих друг друга процесса. На сегодня нет четкого взгляда на природу и причины возникновения постинсультной деменции. Частота невыясненных случаев ее возникновения колеблется от 40 до 60%. При исследовании больных с постинсультной деменцией выяснено, что они чаще имеют заболевание сердечно-сосудистой системы, низкий уровень образования, большой объем поражения структур головного мозга по сравнению с больными, не имеющими нейропсихологических дефектов.

Клиническое течение заболевания вариабельно и может характеризоваться как продолжительными периодами прогрессирования когнитивного дефицита, так и длительными периодами стабилизации и даже обратного развития, что зачастую ошибочно расценивается как положительный эффект от стандартной «сосудистой» терапии.

Результаты исследования А.В. Артамонова и соавторов (1995) свидетельствуют о том, что для больных пожилого и старческого возраста характерно вовлечение в патологический процесс нескольких органов и систем, что может проявляться широким спектром неврологических и соматических нарушений [26]. При этом лица старших возрастных групп часто имеют от четырех до десяти заболеваний. Рассматривая патогенез церебральных нарушений у пациентов с соматической отягощенностью, Л.Г. Ерохина и соавторы (1990) отмечают возможность уменьшения неврологических

нарушений при адекватно и своевременно проведенной терапии, направленной на коррекцию расстройств со стороны внутренних органов [27]. И.В. Дамулин и Е.П. Снеткова (1995) показали, что у пациентов старшего возраста соматические заболевания нередко протекают атипично, а потому правильный диагноз ставится не сразу и не сразу начинается адекватная терапия. В связи с этим они изучили псевдоинсультные состояния у лиц в возрасте старше 60 лет, когда у больных наблюдается выраженная неврологическая симптоматика, расцениваемая как проявление ОНМК, а на аутопсии в мозге не выявляют изменений, свойственных инсульту.

Авторы выделили следующие причины смерти больных, у которых наблюдали псевдоинсультное состояние: инфаркт миокарда, ТЭЛА, пневмония, почечная недостаточность, интоксикации различного генеза. Ю.С. Мартынов (1998) возникновение неврологических нарушений на фоне тяжелой соматической патологии связывает с ишемией, нередко с декомпенсацией «старого» очага. К дифференциально-диагностическим признакам псевдоинсультного состояния относят лабильность неврологической симптоматики и ее зависимость от декомпенсации соматической патологии, а также выявляют некоторые особенности клинической картины и патогенеза псевдоинсультного состояния в зависимости от соматических расстройств [29]. Следовательно, одной из задач, которую приходится решать как неврологам, так и специалистам по лучевой диагностике, имеющим дело с пациентами старших возрастных групп, является разграничение изменений головного мозга инволюционного характера, обусловленных старением, и изменений, вызванных нейрогерiatricкими заболеваниями [30, 31].

Наиболее часто выявляемые при КТ головного мозга изменения у пациентов неврологического стационара — это церебральная атрофия. Атрофические изменения головного мозга при нормальном старении отмечаются уже в возрасте старше 40 лет у мужчин и 50 лет у женщин [32]. Как известно, в основе развития цереброваскулярных заболеваний лежат возрастные изменения сосудов мозга (артерий, вен, капилляров), метаболизма и трофики нейронов, нейромедиаторных систем и т.д. Именно нарушения метаболических и белоксинтетических процессов в сосудистой стенке и нейронах лежат в основе последующих морфологических повреждений — атеросклеротического либо нейродегенеративного поражения, являющихся фундаментом дальнейшего развития и манифестации того или иного заболевания. Однако не меньшее значение имеет и нарушение процессов нейрогуморальной регуляции, в частности сосудистого тонуса и адаптационных возможностей сосудистого русла. Сочетание морфологического и функционального компонентов, их выраженность, соотношение и региональная специфичность определяют предрасположенность к тому или иному заболеванию (например болезнь Альцгеймера). Основным признаком, отличающим сосудистые изменения у лиц пожилого возраста от первично-дегенеративных, является локальность.

При наличии сосудистого процесса локальность изменений определяется как по данным клинического осмотра, так и по результатам КТ, электроэнцефалографии и т.д.

Часто, особенно на фоне клинической картины острого церебрального патологического процесса, необходимо выяснить характер сосудистого поражения (ишемический, геморрагический), а также локализацию и распространенность структурно-морфологических изменений. У лиц пожилого и престарелого возраста при наличии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания возможно сочетание ишемии с геморрагическим компонентом, что еще более усложняет диагностику. Но даже при ишемическом поражении вещества мозга отмечаются трудности при КТ, магнитно-резонансной томографии, особенно в первые дни, часы инфаркта.

Инсульт является не одномоментным событием, а процессом, развивающимся во времени и пространстве, с эволюцией церебральной ишемии от незначительных функциональных изменений до необратимого структурного поражения мозга — некроза. На этой основе базируется концепция «окна терапевтических возможностей»: периода времени, непосредственно следующего за возникновением инсульта, в течение которого проведение адекватной терапии может снизить степень повреждения мозга и улучшить исход инсульта.

Ишемическое повреждение нейронов — активный биохимический процесс. Развитие острой церебральной ишемии запускает патобиохимические каскадные реакции, вызывающие изменения нейронального пула, астроцитоз, микроглиальную активацию и сочетанную с ними дисфункцию трофического обеспечения клетки. Каждый этап каскада является своеобразной мишенью для терапевтического воздействия. Чем раньше прерывается каскад, тем больший эффект можно ожидать от терапии. Согласно этому, ключевыми задачами при лечении ИИ являются восстановление нарушенного мозгового кровотока, то есть реперфузия, и поддержание метаболизма мозга на уровне, достаточном для защиты от структурных повреждений. Понимание патофизиологических и патобиохимических механизмов является ключом к созданию новых стратегий лечения ОНМК. У пациентов пожилого возраста особую значимость приобретают процессы нейропластичности и нейротрофики. Нейропластичность характеризуется постоянными процессами регенерации в случаях естественных либо патологических повреждений [34]. Нейротрофичность — естественный процесс, который выражается в пролиферации, миграции, дифференциации и выживании нервных клеток. С возрастом описанные механизмы наиболее уязвимы. В условиях ишемии происходит не только повреждение и гибель нейронов, но и болезнь головного мозга в целом. Поэтому концепция терапии должна состоять в защите не только нейронов, но и астроцитов, олигодендроцитов, микроглии и всех реакций, нарушающихся при ишемии. Особое внимание заслуживают изменения не только в сером, но и

белом веществе головного мозга, эндотелиоцитах. A. Young, C. Ali, A. Duretete (2007) указывают на необходимость адаптации не столько нейронов, сколько условной нейроваскулярной единицы, составляющей единый структурно-функциональный элемент ткани головного мозга.

Необходимо включение новых механизмов, направленных на предотвращение распространения необратимого ишемического повреждения. Этот процесс получил название «нейропротекция». Ее определяют как непрерывную адаптацию нейроваскулярной единицы к новым функциональным условиям.

Нейропротекция представляет собой сумму всех механизмов, направленных против повреждающих факторов. Она действует на уровне молекулярного каскада, обуславливающего дисфункцию и смерть нейронов [35–37]. Выделяют:

1. Первичную нейропротекцию, прерывающую быстрые реакции глутамат кальциевого каскада.

2. Вторичную нейропротекцию, направленную на снижение степени выраженности отдаленных последствий ишемии: блокаду провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии, торможение прооксидантных ферментов, усиление трофического обеспечения, прерывание апоптоза.

Первый тип определяет механизмы, вызывающие активацию ДНК и проявляющиеся усилением репаративного белкового синтеза, второй — механизмы, вызывающие в итоге преимущественную активацию процессов в мембранах, цитозоле и цитоплазматических органеллах, блокирующих клеточную смерть и параллельно имеющих возможность индуцировать появление репаративных молекул.

Первичная нейропротекция преимущественно связана с нейротрофическими факторами и нейротрофно-подобными молекулами, а вторичная — с блокаторами ионных каналов, агонистами и антагонистами определенных рецепторов, «ловушками» свободных радикалов, хелаторами металлов и др. Все защитные механизмы могут быть естественными или фармакологически активированными. Они переплетены между собой и сочетанно вызывают комплекс процессов, таких как сохранение и регенерацию нервной ткани.

У лиц старших возрастных групп темп и объем восстановления утраченных функций значительно хуже.

Менее благоприятные функциональные исходы объясняются значительным количеством и выраженностью соматических заболеваний в прединсультный период. Часто инсульт развивается на фоне хронической ишемии, которая проявляется в той или иной степени выраженными дисмнестическим, псевдобульбарным, пирамидным и экстрапирамидным синдромами [38]. С этими данными коррелируют сведения относительно различий восстановления высших мозговых функций у пациентов, перенесших инсульт в возрасте до 70 лет и старше. У лиц, заболевших в более раннем возрасте, в той или иной степени восстанавливаются практически все нарушенные функции, а у больных старшего возраста наблюдается определенная положительная динамика лишь тех

психических функций, которые были связаны с очагом поражения; остальные нейропсихологические нарушения диффузного характера либо сохраняются, либо восстанавливаются крайне незначительно [39].

Современная терапевтическая стратегия нарушения мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста основана главным образом на коррекции клинических симптомов. В то же время нейропротекция должна начинаться до появления клинической картины, поскольку нейрональную гибель необходимо останавливать на ранних стадиях развития патологических изменений. Следует подчеркнуть, что запоздалая фармакотерапия острой стадии инсульта, а также лечение уже выраженных форм энцефалопатий и деменций не способны устранить необратимые изменения ткани мозга у возрастных больных. Поэтому все большую актуальность приобретают поиск и разработка путей ранней медикаментозной терапии и профилактики отмеченных форм патологии, тесно связанных с проблемой старения.

С возрастом происходит замедление фармакокинетических процессов всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, что обусловлено в том числе более низкой активностью секреторной и моторной функций желудочно-кишечного тракта, снижением кислотности, уменьшением поверхности всасывания вследствие атрофических изменений эпителия желудка, снижением скорости опорожнения желудка, уменьшением кровотока в желудке и кишечнике.

Придается большое значение уменьшению массы тела, увеличению относительной массы жировой ткани и уменьшению жидкости в организме. В этих условиях в сочетании с ухудшением тканевой проницаемости и снижением уровня кровотока повышается концентрация в крови лекарственных средств, более растворимых в воде, чем в жирах. Жирорастворимые препараты кумулируются в жировых тканях, что приводит к пролонгированию их фармакологической активности. Распределение, концентрация лекарственных средств в организме и их метаболизм у лиц пожилого и старческого возраста нарушаются из-за снижения активности ферментов печени и снижения уровня кровотока в печени. Вследствие дезорганизации ферментативных процессов препараты содержатся в плазме крови в высоких концентрациях и сохраняются в крови дольше. Снижается способность связывания ряда лекарственных средств с белками плазмы крови, ухудшается тканевая проницаемость препаратов, а также утрачивается должная функциональная активность рецепторов — элементов клетки, непосредственно реагирующих на вводимый препарат.

Эти патофизиологические изменения также приводят к более высокой концентрации лекарственных средств в крови и внеклеточном пространстве, чем непосредственно в клеточных структурах, которые в фармакологии принято считать «мишенью», на которую непосредственно нацелена активность препаратов. Образование «депо» лекарственных средств, уменьшение периода их полувыведения, а также накопления не подвергшихся полной биотрансформации



метаболитов лекарственных препаратов создают два негативных феномена — нежелательную кумуляцию, которая может приводить к лекарственной интоксикации и побочным действиям, а также инвертированное действие препаратов, особенно, как это обычно практикуется, при одновременном назначении нескольких лекарственных средств [40].

Таким образом, концепция патогенетического воздействия на процессы нейропластичности и нейротрофичности в геронтологической практике должна содержать следующее:

- 1) коррекция соматических заболеваний как этиологических факторов ОНМК;
- 2) необходимость фармакологической активации защитных свойств клеток и тканей организма;
- 3) стабилизация «прединсультных» состояний, диффузных и локальных повреждений вещества головного мозга;
- 4) воздействие на нейропсихологический статус пациентов;
- 5) применение лекарственных средств, максимально адаптированных к организму больных пожилого возраста, полимодальных по механизму действия, воздействующих как на процессы нейропротекции, так и на нейропластичность и нейротрофику.

Хорошо известно, что нейропротекторные препараты — лекарственные средства, оказывающие активизирующее действие на церебральный метаболизм и высшие психические функции [41]. Для них характерно метаболическое и нейротрофическое действие, которое приводит к процессам улучшения окислительно-восстановительных реакций, снижения агрессивного действия продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), позитивного влияния на нейротрансмиссию.

Кроме того, препараты этого ряда оказывают вазоактивное и мягкое антиагрегантное действие — снижают агрегацию тромбоцитов, снижают адгезию эритроцитов с поверхности эндотелия, уменьшают вязкость крови. Благодаря этим свойствам, эту группу часто называют «нейрометаболические церебропротекторы», что характеризует общее свойство данных препаратов стимулировать обменные процессы в нервной ткани, оптимизируя уровень обмена веществ. В результате многочисленных клинических и экспериментальных исследований определены основные механизмы действия этих препаратов [42–44]:

1. Ускорение проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер и ускорение метаболизма клетками головного мозга, особенно в коре больших полушарий.
2. Усиление проведения холинергических импульсов в центральной нервной системе.
3. Повышение синтеза фосфолипидов и белков в нервных клетках и эритроцитах (стабилизация клеточных мембран), нормализация жидкостных свойств мембран.
4. Ингибирование лизосомальных ферментов и удаление свободных радикалов.
5. Активация церебральной микроциркуляции за счет улучшения деформированности эритроцитов и предупреждения агрегации тромбоцитов.

6. Улучшение кортикально-субкортикального взаимодействия.

7. Нормализация нейротрансмиттерных нарушений.

8. Активизирующее воздействие на высшие психические функции (память, способность к обучению и т.д.).

Список лекарственных средств значительно расширяется, однако сложность и многокомпонентность нарушений мозгового метаболизма у пациентов пожилого возраста, а также ограничение экстраполяции экспериментальных данных в клиническую практику обуславливают неоднозначность мнений о нейропротекторной и метаболически активной терапии [45, 46]. Продолжительность жизни постоянно увеличивается, причем наиболее быстро растет часть общей популяции, которая состоит из лиц в возрасте старше 65 лет. Частота заболеваний, ассоциирующихся с возрастом, таких как деменция и др., значительно возрастает. Таким образом, основным вопросом медицинской практики становится необходимость соблюдения требований для применения того или иного препарата, а именно:

- воздействие на все патогенетические механизмы;
- современность, наличие доказательной базы;
- безопасность при длительном применении;
- влияние на качество жизни — приверженность пациентов терапии;
- отсутствие лекарственного взаимодействия.

Известно, что совокупность пептидов организма является основой многоуровневой регуляции всех функций организма, в том числе и процессов, обеспечивающих нейропротекторный эффект [47]. В связи с выше изложенным, особого внимания заслуживают препараты пептидной структуры. Несмотря на разнообразие, их объединяет ряд общих характеристик: низкая дозировка, возможность у многих из них внутримышечного, а не только внутривенного пути введения, отсутствие выраженных токсических эффектов, мягкость и пролонгированность действия. Пептиды являются универсальным «языком», понятным и естественным для живых организмов как на системном, так и на клеточном уровне. Это обеспечивает вектор саногенеза живого организма.

Одним из хорошо изученных пептидов является Кортексин — отечественный препарат с доказанной эффективностью на клиническом, биологическом, клеточном, генетическом и молекулярном уровнях [48]. Основной мишенью препарата при ИИ и ГИ являются нейроны в зоне пенумбры. От эффективности терапевтических мероприятий в этот период зависит дальнейшее развитие болезни: либо подавление апоптоза и некроза, восстановление их жизнеспособности и остановка каскада патологических реакций, либо расширение очага поражения, замещение погибших нейронов глиальными клетками и, как следствие, существенный неврологический дефицит и сложности в реабилитации пациента [49]. Кортексин воздействует на все этапы патологической цепи молекулярных событий, приводящих к гибели нейронов.

Центральным звеном всех патологических процессов, протекающих в головном мозге на фоне гипоксии, является снижение содержания аденозинтрифосфата (АТФ) в нейронах мозга. Снижение синтеза, увеличение расхода АТФ доказано сразу после стимуляции глутаматных рецепторов токсическими концентрациями глутамата [50]. Известно, что снижение концентрации АТФ в нейронах во время гиперстимуляции глутаматных рецепторов может нарушить систему внутри- и межклеточной сигнализации в нейронах мозга, в частности ионный гомеостаз, активность ферментов гликолиза и окислительного фосфорилирования, захват  $Ca^{2+}$  митохондриями и синтез белков. Эти процессы могут лежать в основе гибели нейронов после гипоксии и токсического действия избыточно присутствующего в синаптической щели глутамата. В недавних исследованиях [48, 50] показано, что Кортиксин способен восстанавливать содержание АТФ после действия токсических концентраций глутамата в молодых и старых нейронах. Фармакологическое действие способно расширять «терапевтическое окно» при ишемическом поражении нервной ткани. Пептиды Кортиксина оказывают прямое и опосредованное нейротрофическое действие на клетки (например, стимулируя рост нейритов или снижая гибель нейронов, культивируемых в среде, лишенной факторов роста). Основные механизмы этого влияния, вероятно, базируются на изменении экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов, таких как мозговой нейротрофический фактор (BDNF) и фактор роста нервов (NGF). Многочисленные независимые исследования убедительно доказывают наличие у Кортиксина множественных эффектов, затрагивающих каскадную регуляцию апоптоза, экспрессию нейротрофических факторов, энергетическое обеспечение нервной клетки и митохондриальный потенциал, функционирование рецепторов глутамата и регулирование концентрации кальция в клетке, что выражается в нейропротекторном и нейротрофическом действии препарата [22–25, 48, 50, 51]. Через систему противовоспалительных цитокинов он улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов.

Представленные новые данные о механизме действия Кортиксина объясняют его терапевтическую эффективность у пациентов с различными поражениями головного мозга с первых дней жизни до старческого возраста. Сбалансированность пептидов Кортиксина, многоплановость тонких механизмов действия объясняют не только терапевтическую эффективность, но и отсутствие побочного действия препарата.

Последнее обстоятельство заметно выделяет Кортиксин из всего списка ноотропов и нейропротекторов.

Суммируя, можно утверждать, что применение препарата является патогенетически обоснованным у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ОНМК. Наряду с этим, в связи с новыми тенденциями в геронтологии, в настоящее время большое внимание уделяется предотвращению или торможению перехода

организма из состояния «предболезни» в болезнь. Фармакологическое действие может быть особенно эффективным, когда накопление нарушений в деятельности органов и систем на молекулярном и биохимическом уровнях в результате воздействия процесса старения, стресса или патологического фактора (например атеросклероза) еще не проявилось в виде заболевания, но для этого уже созданы все предпосылки. Применение Кортиксина может служить эффективным путем предупреждения прогрессирования возрастных изменений мозга, то есть трансформации «физиологического» старения в «патологическое».

## Литература

1. Алиев А.А., Кабанов А.А., Тлапшков М.Х. Особенности церебральной гемодинамики у больных старческого возраста в остром периоде ишемического инсульта. В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). — Н. Новгород, 1995. — С. 234.
2. Алиев А.А., Скворцова В.И., Тлапшков М.Х. Особенности церебрального ишемического инсульта у лиц старческого возраста. — Н. Новгород, 1995. — С. 158.
3. Дамулин И.В., Снеткова Е.П. Псевдоинсультные состояния у больных пожилого возраста // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1995; 95 (2): 19–22.
4. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Инсульт: диагностика и интенсивная терапия в остром периоде. В кн.: Неотложные состояния в неврологии России. Ред. Верещагин Н.В., Пирадов М.А. — Орел — Москва: Фаворь, 2002. — С. 109–22.
5. Верещагин Н.В., Варакин Ю.Я. Эпидемиология инсульта в России: результаты и эпидемиологические аспекты проблемы. // Инсульт. Приложение к Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2001; 1: 34–40.
6. Avahami E., Drory V.E., Rabey M.J., Cohn D.F. Generalized epileptic seizures as the presenting symptom of lacunar infarction in the brain // J. Neurol. — 1988; 235 (8): 472–4.
7. Johansson T. Cerebral infarction with negative CTscans // Eur. Neurol. — 1984; 23 (2): 124–31.
8. Габашвили В.М. Клинико-патогенетические корреляции при острых цереброваскулярных поражениях в возрастном аспекте // Журн. невропатол. и психиат. — 1978; 9: 1281–7.
9. Василенко Ф.И., Равелин Э.Э., Бельская Г.Н., Печеркин В.Ф. Осложненные формы церебрального инсульта у лиц пожилого возраста / В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). Н. Новгород, 1995. — С. 158.
10. Зенкевич Г.С. О роли конгофильной ангиопатии в генезе субарахноидально-паренхиматозных у лиц пожилого и старческого возраста // Журн. невропатол. и психиат. — 1987; 1: 52–6.
11. Казаков Я.Е. Состояние мозгового кровообращения у больных ишемической болезнью сердца в пожилом и старческом возрасте / Дис... канд. мед. наук. Екатеринбург. — 2000. — С. 155.
12. Новикова С.Н., Богатская Л.Н., Котко Д.Н. Дислипидопротеидемия у больных ИБС пожилого и старческого возраста // В кн.: Ишемическая болезнь сердца и мозга, психические заболевания в гериатрической практике (тезисы). — Иркутск, 1990. — С. 44–5.
13. Слезкина Л.А., Белякова Н.А. Резервы мозгового кровообращения у больных с постинфарктным кардиосклерозом // В кн.: VII Всероссийский съезд неврологов (тезисы докладов). — Н. Новгород, 1995. — С. 296.
14. Василенко Ф.И., Равелин Э.Э., Бельская Г.Н., Печеркин В.Ф. Осложненные формы церебрального инсульта у лиц пожилого возраста. — Н. Новгород, 1995. — С. 158.

*Полный список литературы, включающий 50 пунктов, находится в редакции.  
Статья печатается в сокращении.  
Впервые опубликована в журнале Consilium Medicum,  
Т. 11, № 9, с. 6–12.*

\*\*\*

С.М. Стаднік,  
Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

## Клінічні особливості перебігу кардіоеMBOLІЧНОГО інсульту у хворих із кардіальною патологією

**Н**а сьогодні значно розширені і поглиблені уявлення про тісний взаємозв'язок між кардіальною і церебральною патологією, що виникає на фоні різних захворювань серцево-судинної системи. Тому всебічне дослідження стану серцево-судинної системи пацієнта, який переніс інсульт або страждає хронічними формами судинної мозкової патології, є переконливою необхідністю [2].

Проблема кардіоеMBOLІЧНОГО інсульту (КЕІ), який за оцінкою різних авторів становить близько 18–20% від загальної кількості інсультів, вважається однією з актуальних у кардіоневрології.

КЕІ має більш тяжкий перебіг і частіше призводить до летального наслідку порівняно з атеротромботичним і лакунарним підтипами [5]. Критерії встановлення діагнозу КЕІ у зв'язку із впровадженням нових ультразвукових методів дослідження змінилися. Одним з основних критеріїв вважається наявність потенційного емболічного джерела в серці за відсутності ознак стенозуючого ураження екстра- та інтракраніальних артерій або інших етіологічних чинників [2].

Серед причин виникнення КЕІ провідне місце посідає пароксизмальна форма фібриляції передсердь, помітно випереджаючи постінфарктні зміни, ревматичні вади і постійну форму фібриляції передсердь. Проте встановлено, що серед хворих, які перенесли інсульт, вищий показник смертності визначається при постійній формі фібриляції передсердь [1].

Таким чином, виявлення особливостей перебігу ішемічного інсульту у хворих із різними типами кардіальної патології, передусім з порушеннями ритму, може відігравати головну роль у прогнозуванні наслідків й тактиці лікування цього захворювання.

Мета дослідження — провести порівняльний аналіз клінічних особливостей перебігу КЕІ залежно від локалізації ішемічного ушкодження і виду супутньої кардіальної патології.

### Матеріали та методи

У дослідження включений 61 хворий, що були госпіталізовані в нейрореанімаційне відділення Військово-

медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів) в період з листопада 2010 р. по січень 2011 р. в гострій фазі ішемічного інсульту. З них 48 (78,7%) чоловіків і 13 (21,3%) жінок. Вік пацієнтів варіював від 48 до 89 років і в середньому становив 70,5 року.

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, що включало збір анамнезу із особливою увагою щодо чинників ризику виникнення інсульту; облік часу появи і динаміку перших симптомів захворювання; об'єктивну оцінку ступеня порушення свідомості за шкалою Глазго; визначення ступеня тяжкості інсульту за шкалою NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, США, (1994)) на 1-шу, 3-тю і 10-ту добу захворювання. Ступінь тяжкості неврологічного дефіциту вважався легким при сумі балів менше 9, помірним — при сумі від 9 до 12 балів, вираженим — більше 12 балів. Проводилося кардіологічне обстеження: електрокардіографія в динаміці на 1-шу, 3-тю, 10-ту добу після інсульту, ехокардіографія, огляд кардіолога; дуплексне сканування магістральних артерій голови та шиї. Згідно з рекомендаціями ВОЗ, критеріями встановлення діагнозу ішемічного інсульту були: раптова (впродовж хвилини, годин) поява вогнищевої неврологічної або загальномошкової симптоматики, яка зберігалася більше 24 год або призводила до смерті хворого в коротший період часу.

Усім хворим проводилася комп'ютерна томографія голови (мультиспіральний комп'ютерний томограф «Asteion-4» мод. TSX-021B (Японія)) на 1–2-гу добу захворювання. Критеріями встановлення діагнозу КЕІ були: особливості початку захворювання (раптова поява максимально вираженого неврологічного дефіциту на початку захворювання, супутня кардіальна патологія з високим ризиком емболічних ускладнень, відсутність стенозуючого процесу в інтра- та екстракраніальних артеріях [2] (критерій, врахований тільки у ряді випадків через обмеження використання дуплексного сканування МАГ як обов'язкового методу дослідження).

## Результати та обговорення

До 1-ї групи (табл. 1) увійшли пацієнти з КЕІ — 45 (73,7%) осіб, середній вік становив  $72,6 \pm 9,4$  року ( $p < 0,104$ ). У 2-гу (контрольну) — 16 (26,3%) осіб — хворі з ішемічним інсультом без супутньої кардіальної патології, у тому числі з повторним порушенням мозкового кровообігу (7 осіб, 43,8%). Середній вік хворих 2-ї групи був нижчий порівняно з 1-ю і становив  $68,2 \pm 10,8$  року.

За статевим складом в обох групах спостерігалися відмінності, а саме: в 1-й групі було 37 (82,2%) чоловіків і 8 (17,8%) жінок; у 2-й групі: чоловіків — 8 (17,8%), жінок — 5 (31,3%). З кардіальної патології розглядалися випадки з ішемічною хворобою серця (ІХС), зокрема стенокардією напруги — 16 (35,6%) осіб; хворі з фібриляцією передсердь — 29 (64,4%): постійна форма фібриляції передсердь — у 19 (65,5%) хворих, з них 2 випадки з ревматичною вадою серця; пароксизмальна форма — у 10 (34,5%).

У проведеному дослідженні достовірних відмінностей стосовно локалізації ішемічного вогнища в обох групах не виявлено. У групі хворих з кардіальною патологією локалізація ішемічного ушкодження спостерігалася у басейні лівої середньої мозкової артерії (ЛСМА) у 20 (44,4%) пацієнтів, у 2-й групі у басейні правої середньої мозкової артерії (ПСМА) у 9 (56,3%) осіб.

За оцінкою ступеня тяжкості ішемічного інсульту в 1-шу добу захворювання були достовірні відмінності ( $p < 0,05$ ) між групами. У 1-й групі пацієнтів у найгострішу фазу інсульту спостерігався більш виражений неврологічний дефіцит —  $14,2 \pm 4,8$  бала порівняно з 2-ю —  $11,9 \pm 3,8$  бала. На 3-тю ( $13,8 \pm 4,3$  бала) і 10-ту добу ( $13 \pm 4,4$  бала) у пацієнтів з кардіальною патологією зберігався виражений неврологічний дефіцит. У пацієнтів з ішемічним інсультом без кардіальної патології в наступну добу неврологічний дефіцит був помірно виражений та становив на 3-тю добу  $11,5 \pm 3,6$  бала, на 10-ту —  $10,8 \pm 3,9$  бала.

У пацієнтів 1-ї групи з фібриляцією передсердь в 1-шу добу від початку захворювання виявлена залежність ступеня тяжкості інсульту від локалізації ішемічного ураження. Максимально виражений неврологічний дефіцит зареєстрований у хворих із порушенням кровообігу у басейні ЛСМА, який за шкалою NIHSS становив у середньому  $16,2 \pm 4,7$  бала, у басейні ПСМА —  $14,4 \pm 4,6$ , у вертебрально-базиллярному басейні (ВББ) — 8,0 балів ( $p < 0,05$ ) (рисунок).

У 2-й групі пацієнтів, так само як і в 1-й, найбільш виражений ступінь тяжкості інсульту проявився у хворих, що перенесли інсульт у басейні ЛСМА, і становив у середньому  $15,0 \pm 4,7$  бала ( $p = 0,01$ ); 2-ге місце на відміну від 1-ї групи без істотної різниці між собою посідають ВББ —  $10,8 \pm 2,8$  бала і ПСМА —  $10,2 \pm 3,4$  бала.

При оцінці розмірів вогнища ураження за допомогою методів нейровізуалізації достовірних відмінностей між двома групами не виявлено, вони становили у 1-й групі  $6,6 \pm 1,9$  см, у 2-й —  $6,1 \pm 3,8$  см ( $p = 0,76$ ).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих з ішемічним інсультом у поєднанні із кардіальною патологією (1-ша група) та іншими ішемічними інсультами (2-га група)

Характеристика ознаки	1-ша група (n = 45)	2-га група (n = 16)
Середній вік, років	$72,6 \pm 9,4$	$68,2 \pm 10,8$
Стать:		
чоловіки, абс. (%)	37 (82,2)	11 (68,7)
жінки, абс. (%)	8 (17,8)	5 (31,3)
Локалізація судинного ушкодження, басейни, абс. (%):		
ЛСМА	20 (44,4)	4 (25)
ПСМА	16 (35,6)	9 (56,3)
ВББ	9 (20)	3 (18,7)
Ступінь тяжкості інсульту за шкалою NIHSS, балів:		
1-ша доба	$14,2 \pm 4,8^*$	$11,9 \pm 3,8^*$
3-тя доба	$13,8 \pm 4,3^*$	$11,5 \pm 3,6^*$
10-та доба	$13 \pm 4,4^*$	$10,8 \pm 3,9^*$

Примітка: \* $p < 0,05$  при порівнянні показників між групами.

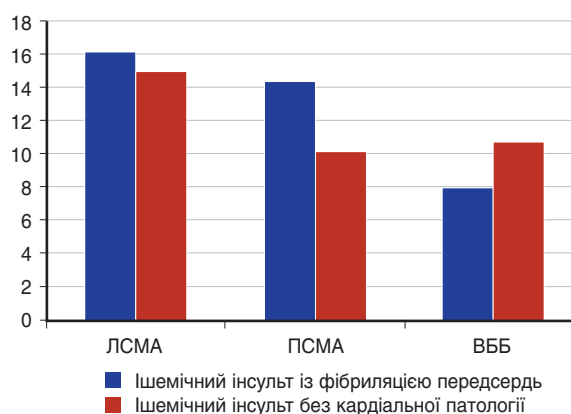


Рисунок. Ступінь вираженості неврологічного дефіциту у хворих обох груп залежно від локалізації ішемічного ушкодження

Таблиця 2. Оцінка ступеня тяжкості перебігу інсульту за шкалою NIHSS у пацієнтів з кардіальною патологією в найгостріший період інсульту, абс. (%)

Вид кардіальної патології	Ступінь тяжкості інсульту		
	< 9 балів	9–12 балів	> 12 балів
Пароксизмальна форма фібриляції передсердь	1 (10,0)	4 (40,0)	5 (50,0)
Постійна форма фібриляції передсердь	–	8 (43,1)	11 (57,9)
ІХС, стенокардія напруги	–	8 (50,0)	8 (50,0)

З наведених даних (табл. 2) видно, що за ступенем тяжкості перебігу інсульту постійна форма фібриляції передсердь перевищує за своїми значеннями на 7,9% інші види кардіальної патології. Таким чином, цей вид аритмії є прогностично несприятливішим у перебігу КЕІ.

При аналізі результатів дослідження виявлено, що з віком вірогідність виникнення КЕІ у хворого зростає, оскільки середній вік пацієнтів становив у середньому 72,6 року, що перевищувало вік контрольної групи в середньому на 5 років.

Достовірно ( $p < 0,05$ ) виявлено, що ЛСМА при КЕІ уражається частіше, ніж у хворих без кардіальної патології. Це можна пояснити різними патогенетичними варіантами виникнення КЕІ. Ряд авторів відзначають, що ЛСМА рівномірно емболізується як дрібними, так і великими емболічними фрагментами, тому вогнищеве ураження в її басейні формується відносно частіше, тоді як ПСМА емболізується невеликими емболічними частками [4]. Ймовірно, це пояснює наявність більш вираженого неврологічного дефіциту при локалізації ішемії в цьому басейні, проте істотних відмінностей у розмірах ішемічного вогнища між басейнами середніх мозкових артерій лівої і правої сторін не виявлено.

У той же час відзначають, що ступінь тяжкості КЕІ в 1-шу добу і в подальшому істотно вищий, ніж інсультів без кардіальної патології, що також пояснюється патогенетичним впливом супутньої кардіальної патології на регуляцію мозкового кровообігу. Розвиток кардіальних аритмій і дестабілізація коронарної патології при інсульті в умовах порушеної ауторегуляції мозкового кровотоку може негативно впливати на репаративні процеси в зоні церебральної ішемії [2].

У проведеному дослідженні при порівняльному аналізі найбільш тяжкий перебіг захворювання спостерігався у хворих з постійною формою фібриляції передсердь, хоча позиція пароксизмальної форми у виникненні КЕІ домінує [5].

Очевидно, що серед наявного різноманіття порушень серцевого ритму тільки при фібриляції передсердь створюються умови для тромбоутворення в по-

рожнинах лівого передсердя, пов'язані з надчастим, хаотичним скороченням передсердь [6]. Вищий показник смертності серед хворих, що перенесли інсульт, відзначається при постійній формі фібриляції передсердь, що відповідає даним деяких досліджень [4].

Таким чином, частота КЕІ у міру старіння популяції зростає. Найчастіша локалізація ішемічного вогнища у басейні ЛСМА і наявність порушення серцевого ритму, особливо постійної форми фібриляції передсердь, є прогностично несприятливими чинниками і пов'язані з формуванням глибокого неврологічного дефіциту як на початковій, так і наступних стадіях інсульту. Отримані результати дослідження підкреслюють необхідність і важливу роль детального вивчення стану серцево-судинної системи у хворих із ішемічним інсультом.

### Література

1. Кузнецов А.Л., Фоякин А.В., Суслина З.А. Микроцеребральная эмболия и очаговое поражение головного мозга при кардиоэмболическом инсульте // Неврологический журнал. — 2002; 3: 10–12.
2. Суслина З.А. Очерки ангионеврологии / З.А. Суслина // М.: Атмосфера, 2005. — С. 108–116.
3. Табашникова Ю.В. Инфаркт мозга при хронических формах кардиальной патологии атеросклеротического генеза: клинически-биохимическое сопоставление. / А.; Н. Новгород, 2005. — С. 10–13.
4. Фоякин А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л.А. Гераскина // С-Пб.: ИНКАРТ, 2005. — С. 128–140.
5. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Стратификация причин кардиоэмболического инсульта // Неврологический журнал. — 2002; 2: 8–12.

## АНОНС

### УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе XIII Международной конференции на тему:

## «Актуальные направления в неврологии»,

которая состоится 27–29 апреля 2011 года в г. Судак, АР Крым

С 1998 года Академия медицинских наук Украины совместно в Российской Академии медицинских наук проводит ежегодные Международные конференции по актуальным вопросам неврологии.

#### Основные научные направления, обсуждаемые на секционных заседаниях конференции

- Факторы риска, патогенез цереброваскулярных заболеваний, роль кардиальной патологии в развитии инсульта
- Ведение и лечение острого инсульта, реабилитация, первичная и вторичная профилактика инсульта
- Патология психоэмоциональной и мнестической сферы
- Заболевания периферической нервной системы, рассеянный склероз

Значительное внимание будет уделено новым диагностическим и лечебным технологиям, а также вопросам патогенеза, клинической картины и лечения нейроинфекций, заболеваний экстрапирамидной нервной системы.

#### За дополнительной информацией обращаться в оргкомитет:

04114, Украина, г. Киев, ул. Вышгородская, 67, ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»; тел./факс: (044) 430-40-27;

e-mail: [stroke@geront.kiev.ua](mailto:stroke@geront.kiev.ua) или [stroke\\_kiev@mail.ru](mailto:stroke_kiev@mail.ru)

Секретарь — Шульженко Дина Владимировна, тел.: (044) 431-05-47; моб.: +380679940573

И.В. Юров, А.А. Маковецкая, О.Н. Слободчикова, О.В. Касьянова, Е.А. Забудская, В.В. Исаева,  
Городская больница № 9 Медико-санитарной части Департамента Морского флота, г. Мариуполь

## Результаты наблюдения за пациентами в острейший и острый периоды ишемического инсульта, а также за больными с хроническим нарушением мозгового кровообращения, получавшими в комплексной терапии препарат Цитофлавин

**Ц**ереброваскулярные заболевания являются одной из важнейших медико-социальных проблем современности, что обусловлено интенсивным повышением распространенности и заболеваемости инсультом, высоким уровнем инвалидизации пациентов, перенесших инсульт; кроме этого, хроническое нарушение мозгового кровообращения (дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ)) приводит к утрате трудоспособности, снижению качества жизни и социальной дезадаптации на поздних стадиях болезни [3, 5–16, 24–29]. В виду того, что головной мозг обладает низкой резистентностью к гипоксии и ишемии, обуславливающих активацию свободнорадикальных реакций, применение препаратов, фармакологические свойства которых направлены на коррекцию этих негативных процессов, является обоснованным (так как это ограничивает зону пенумбры, стимулирует репаративные процессы, что в конечном итоге приводит к снижению летальности и улучшению клинических исходов заболевания) [1, 2, 4, 17–23].

Цель нашей работы — изучение влияния препарата Цитофлавин (стерильный раствор для внутривенных (в/в) инфузий в ампулах по 10 мл, содержащий сбалансированный комплекс янтарной кислоты, рибоксина, рибофлавина мононуклеотида и никотинамида) на клиническую, и в частности, неврологическую симптоматику у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

### Материалы и методы исследования

Для решения поставленной задачи с 01.11.09 г. по 01.12.10 г. обследовали 42 ( $n_1$ ) пациента, перенесших различные варианты инсультов (атеротромботиче-

ский — 37%, кардиоэмболический — 29%, гемодинамический — 14%, лакунарный — 20%), и 72 ( $n_2$ ) пациента с ДЭ II ст. (атеросклеротического (43%) и гипертонического (57%) генеза). Возраст отобранных пациентов в основной и контрольной группах составил  $59,5 \pm 2,5$  года. В контрольную группу было включено 44 больных ( $n^1$ ) с ишемическим инсультом и 69 пациентов ( $n^2$ ) с ДЭ. Они получали гипотензивную терапию (по показаниям), статины, антиагреганты, нейропротекторы. Всем больным проводили клиничко-неврологическое, нейропсихологическое обследование, электрокардиографию, мониторинг профиля артериального давления, ультразвуковую доплерографию (Medison SA 8000 EX), спиральную компьютерную томографию (СКТ) или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (Toshiba 0,2 Тл).

Математическая обработка проводилась с помощью методов вариационной статистики с использованием программ Microsoft Office 2008, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof (расчетные и табличные критерии Фишера — Снедекора для 12 степеней свободы выборок у данных больных, а также интеграл вероятности (функция Лапласа)). Моделирование производилось в Microsoft Excel, используя встроенную таблицу квазислучайных чисел пакет (Statistica 6.0).

### Результаты и обсуждение

У пациентов с разными вариантами ишемического инсульта и ДЭ стенозирующие процессы магистральных артерий и шеи были выявлены в 93% случаев. При проведении СКТ или МРТ инфаркты головного мозга были визуализированы: в бассейне правой средней мозговой артерии у 10 (23,8%) больных,

Таблица 1. Анализ показателей по шкале комы Глазго у пациентов в острейший период ишемического инсульта на фоне применения препарата Цитофлавин

Баллы по шкале комы Глазго	Первичный осмотр		Осмотр через 24 ч		Осмотр через 72 ч	
	n <sub>1</sub> = 42	n <sup>1</sup> = 44	n <sub>1</sub> = 42	n <sup>1</sup> = 44	n <sub>1</sub> = 42	n <sup>1</sup> = 44
Ясное сознание — 15	4	3	10	4	18	10
Оглушение — 13–14	18	9	13	14	16	16
Сопор — 9–12	9	16	11	12	6	11
Кома — 3–8	11	16	6	14	2	7

Таблица 2. Анализ показателей шкалы NIHSS у пациентов в острейший период ишемического инсульта на фоне применения препарата Цитофлавин

Первичный осмотр				Осмотр через 24 ч				Осмотр через 72 ч			
Балл по шкале NIHSS	n <sub>1</sub> = 42	Балл по шкале NIHSS	n <sup>1</sup> = 44	Балл по шкале NIHSS	n <sub>1</sub> = 42	Балл по шкале NIHSS	n <sup>1</sup> = 44	Балл по шкале NIHSS	n <sub>1</sub> = 42	Балл по шкале NIHSS	n <sup>1</sup> = 44
9	4	9	3	7	10	7	4	7	18	7	10
19	18	19	9	16	13	19	14	14	16	16	16
26	9	26	16	24	11	26	26	24	8	24	11
28	11	28	16	26	6	26	26	24	8	26	7

в бассейне левой средней мозговой артерии — у 21 (50%), в бассейне передней мозговой артерии — у 4 (9,52%), в области кровоснабжения нижней задней мозжечковой артерии — у 5 (11,9%), в области кровоснабжения нижней передней мозжечковой артерии — у 2 (4,76%); лакуны были выявлены у 32 (44,44%), признаки внутренней и наружной гидроцефалии наблюдались у 27 (37,5%), субатрофия коры головного мозга и мозжечка отмечалась у 23 (23%) пациентов с ДЭ II ст.

При проведении первичного осмотра и на фоне постоянного динамического наблюдения за пациентами с ишемическим инсультом были получены следующие результаты (табл. 1–5).

На фоне применения Цитофлавина в комплексной терапии ишемического инсульта (10,0 в/в на 100,0 физиологического раствора × 2 раза в сутки (инфузия не менее 60 мин, № 10–15) ясное сознание у больных основной и контрольной групп через 24 и 72 ч было соответственно у 10 (23,8%), 18 (42,9%), 4 (9,09%) и 10 (22,7%). Кома наблюдалась у 6 (14,3%), 2 (4,8%) больных в основной группе и в 14 (31,8%), 7 (15,9%) соответственно в контрольной. Минимальная сумма баллов (7) по шкале NIHSS отмечалась в основной группе через 24 и 72 ч у 10 и 18 больных соответственно, а в контрольной группе минимальная сумма баллов наблюдалась у 4 и 10 больных соответственно. Индекс активности Бартела на 21-й день лечения составил в основной группе 85 ± 5, в контрольной — 65 ± 5 (p < 0,01). При анализе показателей модифицированной шкалы Рэнкина, 1 балл в основной группе наблюдения набрали 18 пациентов, в контрольной — 10 пациентов; 3 балла — 7 и 17 пациентов соответственно.

При оценке когнитивных функций с помощью шкалы краткого исследования психологического статуса (MMSE) 72 пациента основной группы наблюдения с ДЭ набрали 24 балла, при использовании теста рисования часов 57 больных набрали 8 баллов, 14 па-

Таблица 3. Анализ индекса активности в повседневной жизни (индекс Бартела) (Barthel ADL index) у пациентов в острейший период ишемического инсульта на фоне применения препарата Цитофлавин

Индекс активности Бартела	Группы наблюдения	
	основная (n <sub>1</sub> = 42)	контрольная (n <sup>1</sup> = 44)
Баллы	85 ± 5	65 ± 5

Таблица 4. Анализ показателей модифицированной шкалы Рэнкина (mRS) у пациентов в острейший период ишемического инсульта на фоне применения препарата Цитофлавин

Модифицированная шкала Рэнкина, баллов	Группы наблюдения	
	основная (n <sub>1</sub> = 42)	контрольная (n <sup>1</sup> = 44)
1	18	10
2	17	14
3	7	17
4	0	3
5	0	0

Таблица 5. Оценка когнитивных функций пациентов с ДЭ с помощью шкалы MMSE на фоне приема препарата Цитофлавин

Группы наблюдения	MMSE, баллы	
	до начала терапии	через 21 день
Основная (n <sub>2</sub> = 72)	24 ± 0,5	28 ± 0,5
Контрольная (n <sup>2</sup> = 69)	24 ± 0,5	26 ± 0,5

циентов — 7 баллов. Через 21 день от начала приема препарата Цитофлавин когнитивные функции пациентов значительно улучшились: балл по шкале MMSE — 28 ± 0,5 (p < 0,01), при проведении теста часов суммарный балл составил 9–10 (p < 0,01).

## Выводы

1. Предполагается, что назначение препаратов со свойствами антигипоксантов и антиоксидантов корректирует функции дыхательной цепи, способствуя таким образом снижению интенсивности перекисного окисления липидов и активации антиоксидантной системы.
2. Применение препарата является обоснованным ввиду его мультимодального влияния на процессы ишемического каскада: энергопротективный эффект (1, 2, 3), антиоксидантный и антигипоксанта́ный (4, 5), репаративный эффект (6, 7); а также по результатам фармакоэкономического анализа назначенной терапии (в том числе приобретения лекарственного препарата большим максимально быстро и в адекватной дозе).
3. Применение Цитофлавина в комплексной схеме назначений 10,0 в/в на 100,0 физиологического раствора × 2 раза в сутки (инфузия не менее 60 мин, № 10–15) позволяет уменьшить выраженность неврологической симптоматики, снизить летальность, улучшить исходы инсультов (Barthel ADL index, mRS) и когнитивно-мнестические функции у пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения (ДЭ).
4. Результаты проведенного исследования позволяют рекомендовать к применению препарат Цитофлавин как средство комплексной терапии у пациентов с разными вариантами ишемического инсульта и хроническими нарушениями мозгового кровообращения на догоспитальном и госпитальном этапах ведения пациентов.

## Литература

1. Афанасьев В.В. Цитофлавин в интенсивной терапии. Пособие для врачей. СПб, 2005. — 36 с.
2. Беловол А.Н., Князькова И.И. Перспективы фармакологической коррекции гипоксии в кардионеврологии и неврологии // Ліки України. — 2009; 2 (128): 65–72.
3. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике // Альманах № 1. Академия инсульта. — 2006: 4–7.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В. и др. Проблема инсульта в Российской Федерации // Медицина: Инсулт. — 2006; 2 (13): 10–14.
5. Дубенко О.Е., Ракова И.А. Нейрокардиальные изменения у больных в острый период различных типов мозгового инсульта // Актуальні напрямки в неврології: сьогодні та майбутнє. Матеріали XII Міжнар. конф. — Судак, 2010. — С. 33–38.
6. Евтушенко С.К. Ишемические (кардиогенные) инфаркты мозга или актуальные вопросы кардионеврологии. Учебное пособие. — Донецк, 1998. — 54 с.
7. Евтушенко С.К. Введение в кардионеврологию // Нейронауки. — 2005; 1: 88–94.
8. Евтушенко С.К. От этиологии подвидов инсультов у лиц молодого возраста — к их эффективному лечению и профилактике // Матеріали XII міжнародної конференції «Актуальні напрямки в неврології: сьогодні та майбутнє». — Судак, 2010. — С. 12–18.
9. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте: Методическое пособие для врачей. — М., 2005. — 70 с.
10. Зверева З.Ф. Клинические и нейрофизиологические показатели у больных с дисциркуляторной энцефалопатией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2010; 2: 15–18.
11. Зозуля І.С., Мошенська О.П. Гострий період ішемічного інсульту: сучасний погляд на проблему // Український медичний часопис. — 2009; 4: 67–73.
12. Камчатнов П.Р. Хронические расстройства мозгового кровообращения возможности метаболической терапии // Пособие. М., 2008. — 39 с.
13. Локшина А.Б., Захаров В.В. Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // Неврологический журнал. — 2006; 11 (прил. 1): 57–64.
14. Мищенко Т.С., Шестопалова Л.Ф., Крыженко Т.В. и др. Клинико-патогенетические особенности хронических ишемических нарушений мозгового кровообращения и программа реабилитации // Український вісник психоневрології. — 2002; 2 (31): 63–65.
15. Мищенко Т.С. Современные подходы к лечению больных дисциркуляторной энцефалопатией // Неврология и психиатрия. — 2007: 5–21.
16. Ошепкова Е.В. Гипертоническая энцефалопатия // Внутрішня медицина. — 2007; 1: 48–53.
17. Румянцева С.А., Федин А.И., Афанасьев В.В. и др. Алгоритм терапии острого инсульта // Новости медицины и фармации. Спецвыпуск «Неврология». — 2010; 328: 25–30.
18. Скворцова В.И., Ефремова Н.В., Шамалов Н.А. и др. Церебральная ишемия и нейропротекция // Медицина: Инсулт. — 2006; 2 (13): 35–42.
19. Суслина З.А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде // Альманах № 1. Академия инсульта. — 2006: 22–44.
20. Трещинская М.А. Артериальная гипертензия и цереброваскулярная патология // Новости медицины и фармации. — 2009; спецвыпуск: 30–35.
21. Федин А.И., Румянцева С.А., Кузнецов О.Р. и др. Антиоксидантная и энергопротекторная терапия ишемического инсульта: Методическое пособие. — М., 2004. — 48 с.
22. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Эффективность нейрометаболического протектора Цитофлавина при инфарктах мозга // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. — 2005; 1: 13–19.
23. Федин А.И., Румянцева С.А., Пирадов М.А. и др. Клиническая эффективность Цитофлавина у больных с хронической ишемией головного мозга (многоцентровое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование // Врач. — 2006; 13: 52–58.
24. Фломин Ю.В., Бондарь О.Б., Войнилович Л.В. Патологические основы и принципы диагностики атеросклеротических и кардиоэмболических инсультов // Судинні захворювання головного мозку. — 2008; 3: 2–12.
25. Argentine C., Prencipe M. The burden of stroke: a need for prevention // Prevention of Ischemic stroke. — L.: Martin Dunitz, 2006: 1–5.
26. Doufekias E., Segal A., Kizer J. Cardiogenic and aortogenic brain embolism // J. Am. Cardiol. — 2008; 51: 1049–59.
27. Henriques I.E., Barata S., Gondar P. et al. Stroke as first as manifestation of cardiac disease // Cerebrovasc. Dis. — 2008; 13 (Suppl. 3): 34–44.
28. Manica G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension // Clin. Ther. — 2004; 26 (5): 631–648.
29. Sarti C., Rastenyte D., Cepaitis Z. et al. International trends in mortality from stroke, 1968–1994 // Stroke. — 2000; 31: 1588–1601.

\*\*\*



М.М. Гуйтур, Н.М. Гуйтур, А.А. Макаренко,  
Запорожский государственный медицинский университет

## Дифференциальная диагностика геморрагических и ишемических инсультов в острый период заболевания и рекомендации по ее улучшению путем комплексного ликворологического и ликвородинамического обследования

**Т**рудности в диагностике мозговых инсультов могут быть поделены как минимум на две основные группы: топическая диагностика очага, образовавшегося вследствие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), и диагностика характера ОНМК.

Важно отметить, что если ошибки по первой группе, как правило, минимальны или незначительно влияют на тактику лечения и исход заболевания, то ошибки в диагностике характера ОНМК опасны выбором неправильной тактики лечения и применением противопоказанных лекарственных средств, что может быть одной из причин летального исхода и предметом судебных исков к медикам со стороны родственников пациента. Таким образом, очевидна актуальность проблемы совершенствования диагностики характера ОНМК и прежде всего — отличия ишемического характера мозгового инсульта (ИМИ) от геморрагического (ГМИ) в острый период заболевания. Особую актуальность эта проблема приобретает в настоящее время, когда доказано, что применение новых тромболитических лекарственных средств (в первые 3 ч и ранее от начала заболевания) способно предотвратить возникновение или существенно уменьшить размеры необратимого повреждения мозговой ткани при ИМИ, как атеротромботических, так и тромбоэмболических.

Диагностика характера очага мозговых инсультов в острый период заболевания чрезвычайно сложна и затруднительна, несмотря на несомненные успехи в разработке в последние годы принципиально новых по своей сущности диагностических методов исследования и лечения. Значимость более ранних комплексных и вместе с тем дифференцированных

терапевтических мероприятий определяется тем, что уже через 3,5 ч от момента возникновения мозгового инсульта могут отмечаться необратимые изменения в ткани мозга. Объективную актуальность данной проблемы подчеркивают расхождения клинического и патоморфологического диагнозов характера очага при мозговых инсультах, о которых сообщают В.С. Виленский и Н.Н. Аносов (1980): так, ошибки при диагностике ГМИ допускались в 29% наблюдений, а ИМИ — в 42,4%. В специализированных нейрососудистых отделениях ошибки составляют 24,7%, в неврологических отделениях общего типа — 25,9%, в нейрохирургических центрах, где широко применяется ангиография, — 14,9%. Только в специализированных клиниках институтов такие расхождения диагнозов у умерших в течение первых суток с момента заболевания составляют 4,4%. Еще больше подчеркивают сложности дифференциальной диагностики ИМИ и ГМИ данные K.G. Kjellin, С.Е. Soderstrom, S. Cronqvist (1976), сравнивших возможности компьютерной томографии (КТ) и ликворологического обследования у больных и установивших, что правильная диагностика характера очага у больных с мозговыми инсультами, по данным аксиальной КТ головы, возможна в 76%, по данным анализа ликвора — в 92%, а при сочетанном применении этих методов — в 98% наблюдений. Вышеприведенные данные убедительно показывают, что одним из наиболее информативных в установлении характера мозгового инсульта является исследование цереброспинальной жидкости (ЦСЖ). К тому же у данного метода нет конкурентов по рентабельности и доступности, и он заслужено применяется как в общеневрологических стационарах и центральных районных больницах, так

и в специализированных ангиоцеребральных центрах. В то же время ряд вопросов оценки результатов ликворологического исследования еще полностью не разрешен: нет надежных объективных методик различия патологической примеси крови в кровянистом ликворе от артефактной в период «терапевтического окна», то есть в первые 3 ч от начала возникновения заболевания; не разработаны тесты, объективизирующие дефект проведения поясничного прокола, обуславливающего путевую (артефактную) примесь крови к ЦСЖ; недостаточно изучены клиничко-ликворологические корреляции в острый период мозгового инсульта, что не способствует широкому внедрению ликворологического метода в повседневную врачебную практику.

Таким образом, очевидна необходимость комплексного применения как известных, так и поиск дополнительных критериев, с помощью которых можно было бы облегчить дифференциальный диагноз между внутримозговым кровоизлиянием и ишемическим «размягчением мозга» в первые часы и дни развития церебральной сосудистой катастрофы.

С целью уточнения эффективности ранней предварительной диагностики характера мозгового инсульта в острый период заболевания изучалась и была подтверждена математически достоверная значимость:

а) ряда клинических симптомов (темп и время развития болезни, состояние сознания, цвет кожных покровов лица, менингеальные феномены, горметония, высота систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД)) в предварительной диагностике характера очага мозгового инсульта в острый период заболевания;

б) эхоэнцефалоскопии (эхоЭС);

в) офтальмоскопического исследования;

г) показателей гемограммы (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, индекс Кребса).

С целью поиска дополнительных критериев, с помощью которых можно было бы облегчить окончательное проведение дифференциальной диагностики между ГМИ и ИМИ в первые часы и дни развития церебральной сосудистой катастрофы (что позволило бы чаще применять тромболитис во врачебной практике в первые 2–3 ч от начала заболевания не только в специализированных центрах, но и в центральных районных больницах), изучили и подтвердили математически достоверную значимость ряда показателей ликворного давления (ЛД) и ЦСЖ, получаемых при ликворологическом обследовании путем проведения люмбальной пункции, и возможность их применения для разрешения поставленной задачи при комплексном подходе к интерпретации:

а) исследовали ЦСЖ и изучили изменение показателей ликворологического обследования: уровень ЛД; показатели изменения ЛД при проведении ликвородинамических проб Стуккея и Квеккенштедта; цвет ликвора и его центрифугата в первой и третьей последовательно извлеченных порциях ликвора; содержание общего белка в первой и третьей последовательно извлеченных порциях ликвора; концентрации эритроцитов в первой и третьей последовательно извлеченных

порциях ликвора; результаты установления бензидиновой пробы (БП) в первой и третьей последовательно извлеченных порциях ликвора с его центрифугатом; результаты выявления карбоангидразы (КА) в центрифугате ликвора;

б) создали, апробировали и внедрили новые тесты ликворологической диагностики, объективизирующие технический дефект проведения люмбальной пункции и тем самым улучшающие интерпретацию результатов анализа ликвора при дифференциальной диагностике ИМИ и ГМИ в острый период заболевания;

в) создали, апробировали и внедрили новые тесты ликворологической диагностики, объективизирующие характер примеси крови в кровянистой ЦСЖ, дееспособные в отличие от известных в первые 1,5–3,0 ч от начала заболевания для отличия артефактной (в результате технического дефекта при проведении люмбальной пункции) примеси крови в ЦСЖ у больных с ИМИ от патологической примеси крови в ЦСЖ (в результате кровоизлияния в вещество и ликвор-содержащие пространства головного мозга) у больных с ГМИ;

г) разработали новый тест ликвородинамического обследования — «Щадящий комбинированный абдоминально-югулярный компрессионный тест» для исследования проходимости спинального субарахноидального пространства и повышения безопасности ликворологического обследования пациентов, требующих проведения диагностически лечебной люмбальной пункции;

д) проанализировали клиничко-ликворологические соотношения в острый период мозгового инсульта, что позволило сформулировать практические рекомендации, повышающие эффективность дифференциальной диагностики ГМИ и ИМИ в острый период заболевания.

## Объект и методы исследования

Было проведено клиничко-инструментально-ликворологическое обследование в острый период мозгового инсульта у 120 больных в возрасте от 25 до 80 лет (у 68 диагностировали внутримозговое кровоизлияние и у 52 — ишемический инфаркт мозга). Изучали клиничческие проявления заболевания, показатели гемограммы, результаты эхоЭС и данных офтальмоскопических исследований. Ликворологическое обследование проводили в различные периоды от начала заболевания (в первые 1,5–6 ч — у 58 больных, от 6 ч до окончания первых суток — у 26 больных, на вторые сутки — у 22 больных, на 3–7-е сутки — у 28 больных). Для решения вопроса об особенностях ликворограмм при артефактной примеси крови в кровянистом ликворе вследствие технического дефекта проведения люмбальной пункции был проведен анализ результатов ликворологического обследования еще у 100 больных с нарушениями мозгового кровообращения ишемического характера (мозговые инфаркты и преходящие нарушения мозгового кровообращения), где в ЦСЖ достоверно выявляли артефактную примесь крови. Эти наблюдения отображены

из 2023 историй болезни, где анализ ЦСЖ проводился по разработанной нами методике, позволяющей сопоставлять результаты исследования ЦСЖ в первой и третьей пробирке, куда последовательно извлекались примерно одинаковые объемы ликвора (0,5–1,0–1,5 мл). Во всех 100 наблюдениях отмечали окрашивание кровью первой порции ЦСЖ и бесцветный ликвор в третьей порции одномоментно последовательно извлеченной ЦСЖ. Ликвородинамические пробы Стуккея и Квеккенштета и др. проведены у 82 больных, из них у 50 — с ГМИ и 32 — с ИМИ в возрасте от 35 до 80 лет. В 37 наблюдениях ГМИ и в 9 наблюдениях ИМИ диагноз подтвержден патоморфологическим исследованием, результаты обработаны методами вариационной статистики.

### Результаты исследований и их обсуждение

Ведущими клиническими симптомами, позволяющими предположительно диагностировать характер мозгового инсульта, являются:

- глубокое нарушение сознания (кома, заторможенное), наблюдавшееся у  $54,4 \pm 6,4\%$  больных с внутримозговыми кровоизлияниями, тогда как у больных с ишемическими инфарктами мозга — только у  $25,0 \pm 6,01\%$  ( $p < 0,001$ );
- темп развития заболевания (острое развитие заболевания отмечено при геморрагиях в  $88,24 \pm 3,91\%$  наблюдений и в  $63,46 \pm 6,67\%$  при ишемических инфарктах мозга ( $p < 0,05$ ), тогда как постепенное развитие заболевания отмечали у  $11,76 \pm 3,91\%$  при ГМИ и в  $36,54 \pm 6,67\%$  ( $p < 0,01$ ) при ишемических инфарктах мозга);
- наличие или отсутствие менингеальных феноменов, которые часто выявляют при внутримозговых кровоизлияниях ( $53,35 \pm 6,00\%$ ) и значительно реже при ишемических церебральных инфарктах ( $30,77 \pm 6,4\%$ ) ( $p < 0,01$ );
- высокие показатели САД  $\geq 210$  мм рт. ст. и ДАД  $\geq 110$  мм рт. ст., значимые для диагностики кровоизлияния, при которых их отмечали в  $57,35 \pm 5,99\%$  наблюдений, тогда как при ишемических инфарктах мозга — в  $19,23 \pm 5,46\%$  и  $66,17 \pm 5,74\%$ , и  $28,85 \pm 6,28\%$  ( $p < 0,001$ ). САД  $\leq 160$  мм рт. ст. и ДАД  $\leq 90$  мм рт. ст. имеет значение в диагностике ишемических инфарктов мозга, где приведенный выше показатель САД отмечался в  $50,0 \pm 6,93\%$ , тогда как при геморрагиях в  $23,53 \pm 5,14\%$  ( $p < 0,01$ ) и ДАД —  $50,00 \pm 6,93\%$  и  $17,65 \pm 4,62\%$  ( $p < 0,001$ ).

Изучение показателей гемограммы, наличия кровоизлияний на глазном дне и отека дисков зрительных нервов и смещения М-эхо позволило прийти к выводу о том, что несмотря на то что нет ни одного признака строго специфичного для ГМИ или ИМИ, уровень лейкоцитов ( $11,30 \pm 0,31 \times 10^9/\text{л}$ ), показатель количества палочкоядерных лейкоцитов ( $7,45 \pm 0,44\% — 9,31 \pm 1,18\%$ ); индекс Кребса (в пределах  $5,77 \pm 0,25$ ), смещение М-эхо ( $2,35 \pm 0,02$  мм —  $4,32 \pm 0,68$  мм) все же более значимы для диагностики ГМИ в острый период. Для диагностики ишемического ин-

фаркта мозга были характерны следующие показатели: уровень лейкоцитоза ( $9,81 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ ), показатель количества палочкоядерных лейкоцитов ( $5,31 \pm 0,61\% 6,27 \pm 0,34\%$ ); индекс Кребса ( $4,27 \pm 0,20$ ), смещение М-эхо ( $0,72 \pm 0,22 — 1,96 \pm 0,54$  мм).

Необходимо подчеркнуть, что:

- 1) в первые 1,5–6 ч от начала заболевания различия показателей гемограммы при ГМИ и ИМИ математически недостоверны, что снижает эффективность их использования в этот период времени;
- 2) кровоизлияния на глазном дне и нечеткость дисков зрительных нервов можно наблюдать как при ГМИ ( $22,81 \pm 5,56\%$ ,  $29,82 \pm 6,06\%$ ), так и при ИМИ (соответственно  $13,33 \pm 5,07$  и  $17,78 \pm 5,70\%$ );
- 3) при мозговых инсультах в бассейне вертебральной системы как при ГМИ, так и при ИМИ смещения М-эхо не наблюдаются.

**Ликвородинамические пробы.** Величина ЛД имеет значение в дифференциальной диагностике характера мозгового инсульта. При внутримозговых кровоизлияниях показатель ЛД достоверно ( $p < 0,001$ ) выше, чем при ишемических инфарктах мозга, и составляет  $278,64 \pm 16,32$  мм вод. ст. и  $186,19 \pm 10,08$  мм вод. ст. соответственно в первые 7 сут от начала заболевания. Показатель ЛД может быть использован для ранней диагностики характера мозгового инсульта, а именно в первые 6 ч от начала заболевания и в первые сутки, потому что выявлена математически достоверная ( $p < 0,05$ ) разница величин ЛД при внутримозговых кровоизлияниях и ишемических инфарктах мозга в наблюдениях, где характер очага инсульта подтвержден патоморфологическим исследованием ( $308,50 \pm 26,5$  мм вод. ст. и  $225,00 \pm 24,33$  мм вод. ст.;  $298,14 \pm 25,70$  мм вод. ст. и  $220,41 \pm 20,73$  мм вод. ст. соответственно). В то же время величина ЛД, по нашим данным, не оказывает влияния на исход заболевания, потому что выявляются примерно одинаковые его показатели как в группах умерших, так и в группах выживших больных (соответственно, показатель при кровоизлияниях составляет  $273,47 \pm 20,13$  мм вод. ст. и  $292,44 \pm 16,47$  мм вод. ст., а при ишемических инфарктах мозга —  $194,6 \pm 16,55$  мм вод. ст. и  $181,96 \pm 13,40$  мм вод. ст.).

### Ликвородинамические пробы

1. При ИМИ, при которых отмечали неблагоприятный исход, повышение показателя ЛД в ответ на компрессию югулярных вен составил  $275,0 + 25,6$  мм вод. ст., при начальном ЛД —  $176,1 + 28,2$  мм вод. ст., тогда как в аналогичной группе больных с ГМИ:  $305,5 + 25,4$  мм вод. ст. и  $285,5 + 25,7$  мм вод. ст. соответственно. Разница в уровне повышения показателя ЛД в ответ на компрессию югулярных вен относительно к начальному ЛД математически достоверна ( $p < 0,05$ ) в группе больных с ИМИ, в отличие от больных с ГМИ.

2. Если у больных с мозговым инсультом в ответ на компрессию югулярных вен отмечают незначительное повышение уровня ЛД (до 50 мм вод. ст. от исходного) или повышение уровня ЛД в ответ на компрессию

югулярных вен вообще отсутствует, то данный признак является прогностически неблагоприятным, что в наших наблюдениях отмечали при ГМИ.

3. Выявление частичного блока спинального субарахноидального пространства по признаку незначительного повышения уровня ЛД в ответ на компрессию югулярных вен при необходимости проведения исследования ликвора требует медленного забора минимальных объемов ЦСЖ (не более чем по 0,5 мл на одну порцию в течении 2–3 мин) под контролем уровня ЛД (без снижения исходного).

4. Выявление полного блока спинального субарахноидального пространства по признаку отсутствия повышения уровня ЛД в ответ на компрессию югулярных вен является противопоказанием к забору ликвора с целью профилактики осложнений.

5. *Щадящий комбинированный абдоминально-югулярный компрессионный тест (ЩКАЮТ)* на проходимость спинального субарахноидального пространства разработан с целью проведения ликвородинамического обследования на предмет выявления проходимости спинального субарахноидального пространства, в том числе у контингента больных в самом тяжелом состоянии, у которых проведение пробы Квеккенштедта противопоказано.

ЩКАЮТ заключается в проведении абдоминальной компрессии (5–10 с) и регистрации уровня повышения показателя ЛД от исходного; не прекращая абдоминальной компрессии, проводят наклон головы к груди, как при проверке ригидности затылочных мышц (5–7 с) и регистрируют наличие и уровень повышения ЛД в ответ на эту манипуляцию; после возврата головы в исходное положение регистрируют наличие и уровень снижения ЛД; затем абдоминальную компрессию прекращают и регистрируют наличие и уровень снижения ЛД.

В норме: повышение уровня ЛД в ответ на абдоминальную компрессию (п. 1) —  $\geq 50$ –100 мм вод. ст.; (п. 2) —  $\geq 75$ –150 мм вод. ст.

Возврат в исходный уровень ЛД после прекращения той или иной (п. 3–4) манипуляции происходит в течение 2–5 с и колебания ЛД не превышают соответствующего исходного уровня ЛД более чем на 5–15 мм вод. ст.

6. Данные ликвородинамического обследования (как составляющей комплексного ликворологического обследования) позволяют более точно судить о характере заболевания и прогнозировать его исходы.

*Цвет ЦСЖ.* По данным исследования бесцветный ликвор как в первой, так и в третьей порции ЦСЖ был выявлен у  $10,29 \pm 3,68\%$  больных с ГМИ, кровянистый ликвор отмечен у  $63,24 \pm 5,84\%$  больных этой группы в первой порции ЦСЖ и у  $60,29 \pm 5,93\%$  больных в третьей порции, а при ИМИ окрашенный ликвор выявляли у  $15,38 \pm 5,00\%$  больных (как правило, в первой порции ЦСЖ). Таким образом, симптом эритрохромии ЦСЖ имеет значение в диагностике внутримозговых кровоизлияний при условии сохранения окрашивания первой и третьей после-

довательно извлеченных порций ликвора и при условии сохранения интенсивности окрашивания в порциях.

*Цвет центрифугата ЦСЖ.* По данным исследования ксантохромное окрашивание центрифугата ЦСЖ выявляли и при ишемических инфарктах мозга в  $3,85 \pm 2,66\%$  наблюдений, преимущественно в первой порции ликвора, а при внутримозговых кровоизлияниях окрашенный центрифугат отмечали только в  $2/3$  наблюдений (но окрашивание отмечали как в первой, так и в третьей порции, соответственно  $57,35 \pm 6,00$  и  $55,88 \pm 6,02\%$ ). Симптом ксантохромии центрифугата ЦСЖ имеет значение в диагностике внутримозговых кровоизлияний при условии сохранения окрашивания в первой и третьей последовательно извлеченных порциях ликвора. Бесцветный центрифугат ликвора не исключает ГМИ.

### Тест двойной макроскопической оценки центрифугата ликвора

Изучение цвета центрифугата ликвора в первой и третьей последовательно извлеченных порциях у больных с ишемическими инфарктами мозга и преобладающими нарушениями мозгового кровообращения (ПНМК) (100 наблюдений), у которых вследствие технического дефекта проведения люмбальной пункции и извлечения ЦСЖ достоверно отмечали артефактную примесь крови в ликворе — в  $20,00 \pm 4,00\%$  наблюдений выявлен окрашенный центрифугат в первой порции ликвора, причем центрифугат третьей порции во всех наблюдениях был прозрачен и бесцветен. Это позволило предложить нам двойной макроскопической оценки центрифугата ликвора тест (ДМОЦЛТ) для идентификации технического дефекта проведения поясничного прокола и извлечения ликвора. Этот тест подтверждает технический дефект проведения люмбальной пункции при выявлении окрашивания центрифугата первой порции ликвора и бесцветного центрифугата в третьей порции ликвора. Использование ДМОЦЛТ позволяет более правильно интерпретировать результаты анализа ЦСЖ с примесью крови, что снижает вероятность неправильной диагностики характера инсульта.

*Эритроциты в ЦСЖ.* Анализ результатов количественного исследования эритроцитов в ЦСЖ при мозговых инсультах позволил выявить при внутримозговых кровоизлияниях практически идентичное количество клеток в первой и третьей порциях последовательно извлеченного ликвора во все периоды обследования, причем наибольшее их количество отмечали в первые 1,5–6 ч и к концу первых суток от начала заболевания, (соответственно  $202 129 \pm 65 315$  и  $198 416 \pm 66 770$  в  $1 \text{ мм}^3$ ,  $208 046 \pm 150 458$  и  $189 442 \pm 126 191$  в  $1 \text{ мм}^3$ ). При ишемических инфарктах мозга выявлены не только значительно более низкие количества эритроцитов, но и математически достоверная разница ( $p < 0,001$ ) уровня этого показателя в первой ( $388 \pm 27$  в  $1 \text{ мм}^3$ ) и третьей ( $107 \pm 8$  в  $1 \text{ мм}^3$ ) порциях ЦСЖ в первые 1,5–6 ч от начала заболевания, а также

от 6 ч до конца первых суток (соответственно  $746 \pm 175$  и  $167 \pm 24$  в  $1 \text{ мм}^3$ ) ( $p < 0,001$ ).

### Двойной эритроцито-ликворный коэффициент

В связи с тем что до настоящего времени не было разработано конкретной количественной характеристики степени уменьшения количества эритроцитов в каждой последующей извлекаемой порции ЦСЖ по сравнению с первой, чтобы отличить артефактную примесь крови в ликворе от патологической был разработан «двойной эритроцито-ликворный коэффициент», позволяющий вычислить процентное содержание эритроцитов в третьей порции относительно их количеству в первой порции, которое в каждом отдельном наблюдении принимается за 100%. Двойной эритроцито-ликворный коэффициент (ДЭЛК) вычисляется по формуле:

$$\text{ДЭЛК} = (X_3 : X_1) \times 100,$$

где  $X_3$  — количество эритроцитов в  $1 \text{ мл}^3$  ЦСЖ в третьей порции, а  $X_1$  — в первой порции ЦСЖ. Показатель ДЭЛК позволяет с высокой достоверностью сравнить отличия полученных величин ( $p < 0,001$ ) при внутримозговых кровоизлияниях ( $95,92 \pm 0,73\%$ ) и ишемических инфарктах мозга — ( $32,16 \pm 0,54\%$ ) в первые 1,5–6 ч от начала заболевания, которые составили  $92,95 \pm 1,30\%$  и  $32,24 \pm 1,57\%$  соответственно ( $p < 0,001$ ), а также в период времени от 6 ч до окончания первых суток от начала заболевания —  $90,27 \pm 2,185$  и  $44,23 \pm 1,63\%$  ( $p < 0,001$ ); на вторые сутки —  $88,97 \pm 4,46\%$  и  $35,22 \pm 5,48\%$  ( $p < 0,001$ ); на 3–7-е сутки —  $118-125 \pm 0,73\%$  и  $32,16 \pm 0,54\%$ . Исходя из вышеизложенного и учитывая границы доверительных интервалов показателей ДЭЛК, полученных в различные периоды обследования больных с внутримозговыми кровоизлияниями и ишемическими инфарктами мозга, представляется возможным подчеркнуть ценность данного показателя для отличия артефактной и патологической примеси крови в ЦСЖ у больных с мозговыми инсультами.

Показатели ДЭЛК у больных с внутримозговыми кровоизлияниями в первые сутки от начала заболевания колеблются от  $90,63 \pm 1,65\%$  до  $98,74 \pm 3,23\%$  (наблюдения внутримозговых кровоизлияний, где характер очага подтвержден патоморфологическим исследованием), в то время как при ишемических инфарктах мозга в аналогичной группе больных они колеблются от  $30,40 \pm 2,75\%$  до  $44,63 \pm 5,49\%$  ( $p < 0,001$ ). На основании приведенных данных, предложено учитывать показатель ДЭЛК  $\geq 85\%$  как тест, подтверждающий наличие патологической примеси крови в кровянистом ликворе, а показатель ДЭЛК  $\leq 65\%$  — как тест, подтверждающий наличие артефактной примеси крови в кровянистом ликворе.

**Общий белок в ЦСЖ.** Анализ уровня общего белка в ЦСЖ у больных с внутримозговыми кровоизлияниями и ишемическими мозговыми инфарктами показал, что отмечается существенное различие содержания общего белка в группе больных с ГМИ и ИМИ (соответственно  $3,36 \pm 0,39$  г/л и  $0,35 \pm 0,03$  г/л) ( $p < 0,001$ ).

Важно, что разница полученных величин математически достоверна во все периоды обследования, включая первые 1,5–6 ч от начала заболевания ( $3,59 \pm 0,55$  г/л и  $0,34 \pm 0,03$  г/л). Следовательно, данный показатель является значимым для дифференциальной диагностики характера мозгового инсульта, в том числе и в ранние сроки от начала заболевания. В результате изучения полученных данных оказалось, что гиперпротеиноракия в определенной мере является неблагоприятной для больных с внутримозговыми кровоизлияниями (так, в группе геморагии с летальным исходом отмечали более высокое содержание белка в ЦСЖ до  $3,82 \pm 0,49$  г/л, чем при благоприятных исходах  $1,44 \pm 0,38$  г/л).

Было изучено содержание общего белка в первой и третьей порциях последовательно извлеченного ликвора у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, где характер очага был подтвержден патоморфологическим исследованием и выявили практически идентичные показатели в первые сутки заболевания в первой порции ЦСЖ  $3,76 \pm 0,53$  г/л и в третьей —  $3,57 \pm 0,49$  г/л. Изучение же содержания общего белка в группе больных с ишемическими инфарктами мозга и ПНМК (100 наблюдений), где отмечали достоверно артефактную примесь крови в кровянистом ликворе (первая порция ЦСЖ была розового или кровянистого цвета, а третья — бесцветная, прозрачная), выявило математически достоверную разницу показателя общего белка ( $p < 0,001$ ) в первой и третьей порции ликвора (соответственно  $0,49 \pm 0,03$  г/л и  $0,34 \pm 0,02$  г/л). Эти результаты позволили предложить для отличия артефактной примеси крови в ликворе от патологической двойной протеино-ликворный коэффициент (ДПЛК), полученный путем вычисления соотношения процентного содержания общего белка в третьей порции к его содержанию в первой порции, которое в каждом отдельном наблюдении принимается за 100%. ДПЛК вычисляется по формуле:

$$\text{ДПЛК} = (Y_3 : Y_1) \times 100,$$

где  $Y_3$  — содержание общего белка в третьей порции ликвора, а  $Y_1$  — в первой порции ЦСЖ. Показатели ДПЛК выявляют математически достоверную существенность различий полученных величин ( $p < 0,001$ ). При внутримозговых кровоизлияниях, в том числе в первые 1,5–6 ч и первые сутки от начала заболевания, по сравнению с кровянистым ликвором больных с артефактной примесью крови к ЦСЖ ДПЛК в первые 1,5–6 ч составили  $95,13 \pm 2,57\%$ , от 6 ч к окончанию первых суток —  $93,38 \pm 2,11\%$ , на вторые сутки —  $94,69 \pm 2,36\%$ , на 3–7-е сутки —  $96,41 \pm 1,07\%$ . В связи с вышесказанным становится понятной ценность показателя ДПЛК в дифференциальной диагностике характера примеси крови в ранние сроки от начала заболевания, включая первые 1,5–6 ч от его начала при анализе кровянистого ликвора у больных с мозговыми инсультами. Однако необходимо подчеркнуть, что показатель ДПЛК, учитывая границы доверительных интервалов полученных показателей ДПЛК в различные периоды обследования больных с внутримозговыми кровоизлияниями, свидетельствует о

патологической примеси крови к ликвору при его значениях  $\geq 85\%$ , что необходимо учитывать только при анализе кровянистого ликвора, так как при микроскопической примеси крови к ликвору содержание общего белка в первой порции существенно не изменяется.

**Карбоангидраза.** КА выявляли в  $56,14 \pm 6,57\%$  всех наблюдений больных с ГМИ и примерно в таком же количестве в группе умерших —  $56,81 \pm 7,47\%$ , тогда как при ИМИ, в том числе и при наличии артефактной примеси крови в ЦСЖ, ни в одном наблюдении КА не выявляли. Следовательно, отсутствие КА в ЦСЖ свидетельствует об отсутствии гемолизированных эритроцитов, тогда как положительные результаты ее подтверждают наличие продуктов гемолиза эритроцитов в центрифугате ликвора, что позволяет в определенной степени использовать этот тест для ликворологической диагностики характера очага мозговых инсультов, а также в комплексе с другими тестами использовать для отличия артефактной примеси крови от патологической. Карбоангидразный тест ликворологической диагностики, как и БП, имеет определенные ограничения, и это прежде всего возможная несостоятельность этих проб в первые часы от начала заболевания, а также зависимость их результатов от технических дефектов проведения люмбальной пункции и извлечения ликвора, сопровождавшихся гемолизом артефактных эритроцитов.

**Бензидиновая проба.** При изучении результатов БП в первой и третьей последовательно извлеченных порциях ликвора у больных с мозговыми кровоизлияниями положительную БП с центрифугатом ЦСЖ одинаково часто выявляют как в первой ( $56,25 \pm 6,22\%$ ), так и в третьей порции ( $55,38 \pm 6,16\%$ ) всех наблюдений, тогда как при ИМИ БП с центрифугатом ЦСЖ оказалась положительной в значительно меньшем проценте наблюдений  $13,46 \pm 4,73\%$ , причем только в первой порции ЦСЖ.

**Двойной бензидино-ликворный тест.** Выявленные в первой порции положительные результаты БП в центрифугате ликвора и отрицательные результаты в третьей порции у больных с артефактной примесью крови в ЦСЖ в группе наблюдений ишемических инфарктов мозга стали основой разработанного двойного бензидино-ликворного теста (ДБЛТ), позволяющего объективизировать технический дефект проведения поясничного прокола и извлечения ликвора на основании сопоставления результатов БП в первой и третьей порциях последовательно извлеченной ЦСЖ. Так, из 100 наблюдений ишемических инфарктов мозга и ПНМК, где достоверно отмечали артефактную примесь крови в ликворе (первая порция была розового или кровянистого цвета, третья порция последовательно извлеченной ЦСЖ — бесцветна и прозрачна), положительную БП определяли с центрифугатом первой порции ликвора в  $20,00 \pm 4,00\%$  больных и ни в одном из 100 наблюдений третьей порции. Таким образом, ДБЛТ заключается в проведении БП и сопоставления ее результатов с центрифугатом ликвора первой и третьей последовательно извлеченных пор-

ций ликвора. При получении положительных результатов БП с центрифугатом первой порции ликвора и отрицательного результата в третьей порции ЦСЖ есть возможность подтвердить наличие технического дефекта проведения люмбальной пункции и извлечения ликвора. Учет ДБЛТ позволяет более правильно интерпретировать результаты исследования БП в центрифугате ЦСЖ у больных с мозговыми инсультами, что снижает вероятность неправильной диагностики характера очага, что особенно важно при анализе кровянистого ликвора.

Изучение корреляционной связи между такими клиническими проявлениями, как темп, время развития заболевания, выраженность нарушения сознания, цвет кожных покровов лица, менингеальные симптомы, горметонические пароксизмы, кровоизлияния на глазном дне и следующими ликворологическими показателями, уровень ЛД, общий белок ЦСЖ, ДЭЛК, ДПЛК позволяет сделать вывод, что за исключением сочетания симптомов кровоизлияния на глазном дне и уровня ЛД, указанные клинико-ликворологические соотношения не могут быть значимыми при диагностике характера мозгового инсульта. Вычисление коэффициента бисериальной корреляции выявило одинаковую, математически достоверную связь ( $r_{bs} = 0,31$ ) между признаком кровоизлияния на глазном дне и повышенным уровнем ЛД как при ВК/ЛД ( $363,6 \pm 30,6$  мм вод. ст.), так и при ИИ/ЛД ( $238,3 \pm 30,4$  мм вод. ст.), тогда как при отсутствии кровоизлияний на глазном дне уровень ЛД был значительно ниже ( $276,0 \pm 18,7$  мм вод. ст. и  $174,5 \pm 11,2$  мм вод. ст. соответственно), из чего следует, что этот клинический феномен целесообразно использовать для дифференциальной диагностики характера очага мозгового инсульта одновременно с учетом уровня ЛД.

Таким образом, диагностика характера очага мозгового инсульта возможна только при условии анализа клинических признаков и результатов дополнительных методов исследования, среди которых одним из основных является исследование ЦСЖ. Нет клинических симптомов, строго патогномичных ни для ГМИ, ни ИМИ. Более значимыми для предварительной дифференциальной диагностики характера очага мозгового инсульта в первые 7 сут заболевания являются: темп развития заболевания, глубокое нарушение сознания, менингеальные знаки, уровень САД и ДАД, показатели лейкоцитоза крови, палочкоядерных лейкоцитов, индекса Кребса, наличие патологического смещения М-эхо. Анализ результатов ликворологического обследования следует проводить путем суммарной оценки отдельных показателей, из которых наиболее важными при дифференциальной диагностике ГМИ и ИМИ является следующее: уровень ЛД, содержание общего белка, результаты исследования КА и БП, выявление ксантохромии в центрифугате ЦСЖ. Единственным абсолютным показателем ликворологической диагностики, свидетельствующем о ГМИ, является наличие патологической примеси крови в ликворе. В связи с этим при получении ликвора с примесью крови врачу следует

отдифференцировать патологическую примесь крови в ликворе от артефактной, попавшей в ликвор вследствие технических дефектов проведения лечебно-диагностической люмбальной пункции.

Для объективизации технического дефекта проведения люмбальной пункции и извлечения ЦСЖ были предложены тесты двойной макроскопической оценки центрифугата ликвора и двойной бензидино-ликворный тест, заключающиеся в выявлении окрашенного центрифугата и положительной БП в первой порции наряду с бесцветным центрифугатом и отрицательной БП в третьей порции ЦСЖ.

Для отличия патологической примеси крови от артефактной в кровянистом ликворе в острый период мозгового инсульта (прежде всего в первые 1,5–6 ч от начала его развития) предлагаются новые тесты: ДЭЛК и ДПЛК. Тесты основываются на сопоставлении концентрации эритроцитов и общего белка в третьей последовательно извлеченной порции ЦСЖ относительно к первой, где их величины принимаются за 100%. Показатели ДЭЛК и ДПЛК  $\leq 65\%$  свидетельствуют об артефактной примеси крови, а  $\geq 85\%$  — о патологической примеси крови в кровянистом ликворе.

Математически достоверная сильная корреляционная связь отмечается между симптомом кровоизлияния на глазном дне и повышенным уровнем ЛД независимо от характера очага мозгового инсульта.

### Практические рекомендации

1. Для улучшения дифференциальной диагностики характера мозгового инсульта при ликворологическом обследовании больных с мозговыми инсультами необходимо извлекать ЦСЖ примерно одинаковыми порциями (по 0,5–1,0–1,5 мл) и исследовать цвет ЦСЖ и ее центрифугата, количество эритроцитов в  $1 \text{ мм}^3$  ЦСЖ, общий белок и результаты БП в центрифугате первой и третьей последовательно извлеченной порции ликвора и вычислять ДЭЛК, ДПЛК, выявить ДМОЦЛТ и ДБЛТ.
2. Вычисление показателей ДЭЛК и ДПЛК при анализе кровянистого ликвора позволяет идентифицировать патологическую примесь крови к ЦСЖ при их показателях  $\geq 85\%$ , а артефактную примесь крови — при показателях  $\leq 65\%$  с первых часов заболевания.
3. Выявление ДМОЦЛТ и ДБЛТ (по наличию окраски центрифугата ЦСЖ и положительной БП в первой порции ликвора и их отрицательные результаты в бесцветном ликворе третьей порции) объективизирует технический дефект проведения поясничного прокола и позволяет правильно оценить результаты анализа ЦСЖ.
4. Исследование уровня ЛД и проведение ликвородинамических проб при комплексном ликворологическом обследовании улучшает дифференциальную диагностику характера мозгового инсульта. Наиболее приемлемым среди ликвородинамических проб является ЩКАЮТ.

Применение вышеуказанных рекомендаций позволяет улучшить дифференциальную диагностику ИМИ и ГМИ с первых часов заболевания, что делает возможным обоснованное проведение дифференцированной терапии в период «терапевтического окна», то есть в первые 1,5–3 ч от начала заболевания.

### Литература

1. Виленский Б.С., Аносов Н.Н. Инсульт (трудности и ошибки при диагностике и лечении). — Л.: Медицина, 1980. — 272 с.
2. Kjellin K.G., Soderstrom C.E., Cronqvist S. Cerebrospinal Fluid Spectrophotometry and Computerized Transverse Axial Tomography (EMI Scanning) in Cerebrovascular Diseases // *Europ. Neurol.* — 1975; 13 (7): 315–331.
3. Гуйтур М.И., Гуйтур М.М. Двойной протеино-ликворный тест для идентификации артефактной примеси крови в кровянистом ликворе // *Журн. невропат. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* — 1981; Т. 81 (12): 1802–1804.
4. Гуйтур М.М. Показатели гемограммы и глазного дна в дифференциальной диагностике характера мозгового инсульта в остром периоде // Научно-практическая конференция рационализаторов и изобретателей г. Запорожья / Тез. докл. — Запорожье, 1984. — С. 10–11.
5. Гуйтур М.М. Эхо-энцефало-ликвородинамическое обследование в диагностике характера мозгового инсульта / Научно-практическая конференция рационализаторов и изобретателей г. Запорожья (тез. докл.). — Запорожье, 1984. — С. 11–12.
6. Гуйтур М.М. Одномерное ЭХО-ЭГ исследование в диагностике острых на рушений мозгового кровообращения // Тезисы докладов науч.-практ. конф. рационализаторов и изобретателей медучреждений Запорожской области, посвященной 40-летию Великой Победы над германским фашизмом и японским милитаризмом. — Запорожье, 1985. — С. 17–18.
7. Гуйтур М.М., Ярошенко В.В., Шумейко Н.М. Идентификация патологической и артефактной примеси крови в цереброспинальной жидкости. Методические рекомендации — Запорожье, 1985. — 22 с.
8. Гуйтур М.М. Трудности диагностики характера мозгового инсульта в остром периоде заболевания // Межинститутская обл. конф. ученых и специалистов-медиков, 1-я: Тез. докл. — Запорожье, 1985. — С. 32–33.
9. Гуйтур М.М. Способ идентификации технических дефектов проведения люмбальной пункции и забора ликвора по данным бензидиновой пробы (Двойной бензидино-ликворный тест) // Информационное письмо о рацпредложениях медработников Запорожской области. — Запорожье, 1985. — С. 33–34.
10. Гуйтур М.М., Шумейко Н.М. Двойной эритроцитолиторный тест для идентификации характера примеси крови в кровянистом ликворе // Информационное письмо о рацпредложениях медработников Запорожской области. — Запорожье, 1985. — С. 102.
11. Гуйтур М.М. Ликвородинамические критерии диагноза и прогноза исхода заболевания при мозговых инсультах // Информационное письмо о рацпредложениях медработников Запорожской области. — Запорожье, 1985. — С. 35–36.
12. Гуйтур М.М. Способ идентификации технических дефектов проведения люмбальной пункции и забора ликвора (ДМОЦЛТ — двойной макроскопической оценки центрифугата ликвора тест). В кн.: Молодые ученые и специалисты реализации региональных целевых комплексных программ, ускорению научно-технического прогресса. Тезисы докладов 2 обл. научно-технической конференции. — Запорожье, 1986. — С. 199–201.
13. Гудер В.Г., Нарайанан С., Виссер Г., Цавта Б. Пробы: от пациента до лаборатории // *Darmsdadt.* — 2003. — С. 26–27.
14. Долгов В., Морозова В., Марцишевская Р. и др. Клинико-диагностическое значение лабораторных показателей. — М.: Лабинформ «Центр». — 1995. — 224 с.
15. Лабораторная диагностика / Под ред. Долгов В.В., Шевченко О.П. — М., 2005. — С. 253–256.

# Фітокорекція психоемоційних розладів у хворих у постінсультний період

Згідно з сучасними даними, депресію відзначають у 4–5% населення земної кулі, в тому числі у 1–1,5% населення діагностують ендогенну депресію, а у 3–3,5% — невротичну [4, 8, 9, 11, 13]. Встановлено, що клінічну картину депресії спостерігають у 50–65% хворих, які звертаються за допомогою до неврологів та лікарів інших спеціальностей. Проте правильний діагноз встановлюють лише у 0,5–4,5% пацієнтів [14]. Це означає, що невиявлення та несвоєчасне лікування депресії призводить до високих затрат часу та коштів, втрати працездатності, погіршення якості життя хворих.

20–40% пацієнтів кардіологічного, терапевтичного, неврологічного та ревматологічного профілю потребують призначення антидепресантів [3]. З клінічною картиною депресії зіштовхується в своїй діяльності практично кожен невролог. Депресія — частий компонент клінічної картини таких основних неврологічних захворювань, як цереброваскулярна патологія (40%), хвороба Паркінсона (40–90%), розсіяний склероз [8, 9, 11–12]. Депресивні реакції часто відзначають при інсульті; частота постінсультної депресії може становити, за даними різних авторів, від 11 до 68% [12, 13, 15, 16]. Зазвичай супутня депресія при різних формах органічного ураження головного мозку є істотним фактором, який погіршує клінічний перебіг захворювання, спричиняє подальшу інвалідизацію пацієнта, несприятливий прогноз та погіршення якості життя хворого [8]. Тому саме для неврологів важливим завданням є своєчасна діагностика та вміння визначити оптимальну стратегію лікування депресії у пацієнтів неврологічного профілю.

Можна виділити три особливості, які характеризують депресії неспсихотичного характеру:

- переважає тривожний компоненту в клінічній картині хвороби (77% хворих);
- коморбідність (поєднання депресивних і соматичних проявів);
- домінування соматовегетативної складової в симптоматиці [3, 9].

Важливим етіологічним фактором розвитку таких депресій є наявність факторів психічної травматизації, тривалого психоемоційного стресу, причому особ-

ливу роль відіграють соціальні фактори. При цьому важливо знати про можливість:

- розвитку депресії як наслідку особистої реакції пацієнта на неврологічну хворобу (соматогенна депресія);
- соматизації первинного депресивного розладу у вигляді того чи іншого варіанту органного неврозу, соматоформного больового розладу [3].

Причини постінсультної депресії можуть бути сформульовані таким чином:

1) депресія як реакція на хворобу, виражений неврологічний дефіцит та пов'язану з ним безпомічність, які виникли в результаті інсульту, на зміну соціального статусу, втрату працездатності та соціальних контактів і соціальну ізоляцію;

2) депресія може виникати в результаті загострення преморбідних характеристик хворого та таких захворювань, як циклотимія, маніакально-депресивний психоз, інволюційна депресія та ін.

У розвитку депресії певну роль може відігравати локалізація вогнища ураження, яка частіше виникає при локалізації вогнища в передніх відділах мозку, лівій скроневій долі, таламусі.

Також депресивні реакції можуть посилити (а іноді спровокувати) різні лікарські препарати, що приймає пацієнт. До них належать: деякі гіпотензивні препарати (резерпін, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, бета-метилдопа, клофелін); серцеві препарати (на основі дигіталісу); нестероїдні протизапальні засоби; антибіотики і сульфаніламідів; антинеопластичні препарати; деякі неврологічні (мідантан, бромкриптин, баклофен, леводопа, дифенін) і психіатричні (бутифенони, фенотіазини, барбітурати, бензодіазепіни) препарати; кортикостероїди; оральні контрацептиви; антигонотропні (даназол); інгібітори карбоангідази (діакарб) та ін. [4]. Депресія може посилити когнітивні розлади після перенесеного інсульту, включаючи проблеми з орієнтацією в просторі та часі, мовою, зорово-просторовими та моторними функціями [11, 15a].

Депресія в постінсультний період розвивається найчастіше у хворих з різними видами психологічної (сенсорна афазія) і соціальної (самотність, втрата соціальних контактів) ізоляції; у хворих з ураженням



лівої півкулі та стовбура мозку; у хворих, у яких відзначали раніше (в доінсультний період) епізоди депресії.

Головними діагностичними критеріями депресії, за визначенням DSM-IV, є наявність 5 чи більше таких симптомів протягом останніх 2 тиж:

- депресивний (знижений) настрій протягом більшої частини дня;
- втрата інтересу та задоволення у житті;
- зменшення маси тіла;
- безсоння або сонливість;
- психомоторне збудження або загальмованість;
- втомлюваність;
- відчуття власної неповноцінності та відчуття вини;
- тяжкість концентрації думок;
- повторні думки про смерть, суїцидальні ідеї.

Постінсультна депресія часто спостерігається у складі комплексного психопатологічного та астенодепресивного синдромів. Для астенодепресивного синдрому характерне поєднання погіршення настрою зі зниженням рівня активності, підвищеною втомою, виснаженістю, нездатністю до тривалого фізичного чи психічного навантаження. Для таких хворих характерні зниження інтересу до будь-яких видів діяльності, включаючи реабілітаційні заходи (заняття лікувальною фізкультурою, заняття з логопедом-афазіологом), втрата апетиту, порушення сну, подразливість, тривожність, зниження концентрації уваги, наявність суїцидальних думок. Особливо виражені розлади з боку емоційно-вольової сфери при локалізації вогнища ураження в зоровому горбі.

У багатьох хворих у постінсультний період відзначають масковану депресію, коли на перший план виступають соматичні, вегетативні симптоми, астенія, панічні атаки, порушення сну, а також больовий синдром.

У 46% хворих з легкою та помірною депресією, яка виникла відразу після інсульту або протягом перших 2 міс, депресія зберігається і в подальшому ( $\geq 18$  міс). А у хворих, у яких після перенесеного інсульту не відзначали депресивні розлади, вони не виникають і в подальшому [10]. Депресія, що супроводжується астеноією (астенодепресивний синдром), апатією (апатична депресія, часто відзначають при ураженні лобних долей), загальмованістю (адинамічна депресія при ураженні підкіркових утворів), значно знижує психічну та фізичну активність хворих, у тому числі активність, спрямовану на боротьбу з дефектами. Вона несприятливо відзначається на відновленні функцій та пов'язана з поганою психосоціальною адаптацією та низькою якістю життя [10].

У клініці, окрім стандартних підходів до діагностики депресії на основі бесід та спостереження за хворими, використовують психологічні тести: шкалу самооцінки (Спілберга — Ханіна), модифікований опитувальник САН, опитувальник Бека, шкалу депресії Гамільтона.

Необхідність своєчасного лікування депресії у хворих, які перенесли інсульт, важлива ще й тому, що у пацієнтів з постінсультною депресією впродовж 10 років після

[www.angio.health-ua.com](http://www.angio.health-ua.com)

# НЕЙРОПЛАНТ

Таблетки, вкриті оболонкою № 20

*Рослинний антидепресант*



**Одна таблетка містить 300 мг стандартизованого екстракту звіробою WS 5570**

Нейроплант знімає депресивний настрій і відновлює внутрішню енергію.

**Показання до застосування.**

Психовегетативні розлади, депресивні стани, для усунення стану тривоги або постійного нервового напруження.

**Спосіб застосування і дози.**

Дорослі та діти, старші 12 років приймають по 1 таблетці 3 рази на день.

Прийом таблеток не залежить від прийому їжі.

**Категорія відпуску.** Без рецепта.

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/0414/01/01, наказ №751 від 17.12.08

\*\*\*

гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) спостерігається вища смертність порівняно з недепресивними [16]; такі хворі частіше лікуються в стаціонарах і мають низький рівень життєвої активності.

Таким чином, адекватне лікування депресії у пацієнтів, які перенесли інсульт, є одним з важливих заходів у системі постінсультної реабілітації, що значною мірою визначає прогноз хвороби, темп та об'єм відновлення втрачених функцій, виживаність, якість життя.

Основними методами корекції постінсультної депресії [5, 7] є ранній початок реабілітації — кінезотерапія, психолого-корекційні та логопедичні заняття, психотерапія, оптимізація психологічного клімату в сім'ї, медикаментозне лікування — прийом антидепресантів.

Важливу роль у реабілітації хворих в постінсультний період відіграють антидепресанти. Антидепресанти, які застосовують у пацієнтів із судинною патологією головного мозку, повинні відповідати таким вимогам:

- 1) виявляти, окрім антидепресивної та протитризовної дії, певний антиастенічний ефект;
- 2) бути максимально безпечними у застосуванні, не впливати на функцію серцево-судинної системи, не викликати безсоння.

Одним із засобів, які успішно поєднують властивості антидепресанту та антиастенічного препарату, є Нейроплант — лікарський засіб на основі стандартизованого екстракту звіробою (Hypericum perforatum) WS 5570. На сьогодні препарати звіробою в Європі прописують частіше, ніж класичні антидепресанти [1, 2, 20]. Їх популярність зумовлена:

- комплексом механізмів дії та широтою клініко-фармакологічного спектра;
- достатньо високою ефективністю;
- високою безпекою застосування;
- економічною доступністю.

Важливими діючими речовинами в складі стандартизованого екстракту звіробою WS<sup>®</sup> 5570 є гіперіцин (0,1–0,3%) та гіперфорин (3–6%). Унікальною властивістю WS<sup>®</sup> 5570 звіробою є поєднання в дії на центральну нервову систему (ЦНС) властивостей трициклічних антидепресантів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та інгібіторів моноаміноксидази, а саме:

- гальмування активності ферментів катаболізму біогенних амінів — моноаміноксидази, дофамін-бета-гідроксилази і катехол-О-метилтрансферази, тим самим підвищується активність катехоламінергічної нейромедіації в ЦНС;
- блокада зворотного захоплення серотоніну;
- модулюючий вплив на активність постсинаптичних серотонінових рецепторів [1, 17, 20].

Таким чином, препарати звіробою впливають на всі ланки синаптичної регуляції амінергічних процесів у ЦНС. [2, 20].

Крім того, ці препарати мають дофамінові ГАМК-ергічні властивості, а також мембраностабілізуючі ефекти. На практиці це реалізується у комплексі клініко-фармакологічних ефектів:

- антидепресивного (тимоаналептичного);
- тимостабілізуючого;

- психоенергізуючого;
- анксиолітичного;
- антиастенічного;
- вегетостабілізуючого.

Нейроплант не утворює активних метаболітів в організмі, має мінімальний потенціал міжмедикаментозної взаємодії, що дуже важливо для хворих у постінсультний період. Це стало передумовою застосування цього препарату в комплексній терапії для корекції психоемоційного стану в цієї категорії пацієнтів.

## Матеріали та методи

У дослідження було включено 23 хворих віком 57–72 років, які лікувалися з приводу ГПМК. Усі пацієнти, окрім стандартного неврологічного обстеження, отримали консультації психолога. Окрім бесід та спостереження за хворими, застосовували психологічні тести: шкалу самооцінки (Спілберга — Ханіна), опитувальник Бека, шкалу депресії Гамільтона. Як засіб психоемоційної корекції застосовували Нейроплант («Dr Willmar Schwabe», Німеччина) у дозі 900 мг/добу (1 таблетка 3 рази на добу).

## Результати дослідження

У пацієнтів проведено скринінг стосовно психоемоційних депресивних розладів. Виділено основні синдроми: тривожно-депресивний, астенодепресивний та іпохондричний. При астенодепресивному синдромі (52%) відзначали погіршення настрою, переживання щодо неповноцінності внаслідок хвороби та негативні перспективи в майбутньому. Ці думки супроводжувалися слабкістю, втомлюваністю, поганим апетитом, порушенням сну. Хворі з астенодепресивним синдромом були мовчазними, плаксивими, апатичними. При тривожно-депресивному синдромі (43%) у клінічній картині психічних розладів домінували тривожні переживання. Часто спостерігали хвилювання за здоров'я, страх ускладнень, втрату працездатності. Пацієнти тяжко переживали з приводу неповноцінності. Хворі скаржилися на подразливість, втому, слабкість, розлади сну, тривогу, плаксивість, внутрішнє напруження, напади страху. Тривога посилювалася ввечері, особливо, коли хворі залишалися самі. Розлади сну в більшості пацієнтів проявлялися у поганому засинанні. Серед хворих з іпохондричним синдромом (4%) відзначали іпохондричне ставлення до хвороби, тривожні переживання, астенофобічне реагування. Іпохондричні пацієнти були стурбовані станом свого здоров'я, шукали у себе нові хвороби, підозріло ставилися до лікаря та лікування, часто уточнювали правильність призначеного лікування в інших. Ці переживання супроводжувалися подразливістю, слабкістю, тривогою за своє здоров'я, поганим апетитом, внутрішнім напруженням, плаксивістю.

Нейроплант застосовували впродовж місяця. Тимоаналептична дія проявлялася вже до кінця 1-го тижня терапії, через 2–3 тиж — виражена клінічна дія, що об'єктивно позначалося в зниженні показників шкали Гамільтона — Бека. Побічних ефектів у

хворих не спостерігали. Важливо відзначити достовірне зниження реактивної тривожності у пацієнтів за шкалою Спілберга — Ханіна. Хворі, які приймали Нейроплант, стали значно спокійніші, впевненіші, активніші в лікуванні та співпраці з лікарем, настроєні на покращання стану здоров'я. Відзначали поліпшення настрою та активності, відчуття бадьорості, концентрації уваги, значне зменшення астенічної, тривожної та іпохондричної симптоматики.

## Висновки

Фітотерапевтична стратегія лікування депресій не-психотичного генезу набуває в сучасній неврології значну популярність. Оптимізація нейрореабілітації у хворих у постінсультний період повинна включати медикаментозну корекцію психоемоційного стану, оскільки тривожні та депресивні розлади є дуже поширеними у цих хворих. У лікуванні постінсультних депресивних порушень добре зарекомендував себе стандартизований екстракт звіробою WS® 5570 — Нейроплант. Оскільки він виявляє клінічно значимі результати при корекції депресивних станів та тривоги, що дуже важливо для цього контингенту хворих. Препарат на відміну від інших антидепресантів не утворює активних метаболітів в організмі, має мінімальний потенціал міжмедикаментозної взаємодії та не викликає звикання. Подальше застосування Нейропланту може сприяти оптимізації лікування хворих, що перенесли інсульт, поліпшенню їх загального самопочуття та якості життя. Таким чином, Нейроплант практично повністю відповідає критеріям ідеального антидепресанту в неврологічній практиці для лікування депресивних розладів та тривож-

них станів, у тому числі в комплексному лікуванні хворих після ГПМК.

## Література

1. Бурчинский С.Г. Возможности нейрореплетиков в фармакотерапии хронических психогенных болевых синдромов // Здоров'я України. — 2007; 22: 61.
2. Бурчинский С.Г. Антидепрессант + тимостабилизатор: выбор для терапевта // Журнал практического врача. — 2007; 3: 52–56.
3. Доброхотова Т.Д. Эмоциональная патология при очаговом поражении головного мозга. — М., 1974.
4. Дробышев М.Ю. // Consilium Medicum. — 2002; прилож.: 7.
5. Кадьков А.С. Реабилитация после инсульта. — М., 2003.
6. Ковалев Ю.В., Золотухина О.Н. Депрессия. — М., 2001.
7. Корсунская Л.Л., Кушнир Г.М. Депрессия у постинсультных больных // Таврический журнал психиатрии. — 2003; 7 (3): 21–22.
8. Лебедев М.А., Кинкулькина М.А. // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2001; 4: 135.
9. Пальчик А.Б. // Лечение нервных болезней. — 2003; 2: 20.
10. Парфенов В.А. // Атмосфера. Нервные болезни. — 2004; 1: 43.
11. Смулевич А.Б. // Consilium Medicum. — 2002; прилож.: 3.
12. Фокина Н.М., Вейн А.М. // Лечение нервных болезней. — 2003; 4: 19.
13. Berg A. et al. // Stroke. — 2003; 34: 138.
14. Downhill J.E., Robinson R.G. // J. Nerv. Ment. Dis. — 1994; 182: 425.
15. Eastwood M.R. et al. // Br. J. Psychiatry. — 1989; 154: 195.
16. House A. et al. // Br. J. Psychiatry. — 1991; 158: 83.
17. Morris P.L.P. et al. // Amer. J. Psychiatry. — 1993; 150: 124.
18. Price I.R. // Stroke. — 1989; 21 (Suppl. 9): 12.
19. Robinson R.G. et al. // Stroke. — 1987; 15: 837.
20. Kasper S., Gastpar M., Mueller W.E. et al. The treatment of depressive disorders with St. John's wort extract WS 5570. More advantageous for patients and highly effective in daily use // PsychoNeuro. — 2006; 32: 196–205.

\*\*\*

## ШАНОВНІ КОЛЕГИ!

## АНОНС

Запрошуємо вас взяти участь у роботі  
науково-практичної конференції на тему:

**«Актуальні питання сімейної медицини»,**

яка відбудеться

**14 квітня 2011 року в м. Житомирі**

Конференція внесена до Реєстру з'їздів, симпозиумів та конференцій 2011 р.

На конференцію запрошуються: професори, доктори медичних наук, провідні спеціалісти (для читання лекцій майстер-класу), вчені та дисертанти (для наукових доповідей), лікарі загальної практики — сімейної медицини, терапевти, педіатри, практичні лікарі інших спеціальностей. У роботі конференції планується участь фармацевтичних, медико-технічних, медичних та лабораторних фірм, які зорієнтовані на загальну практику — сімейну медицину.

### Оргкомітет та його адреса:

Кафедра внутрішньої та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова  
21050, м. Вінниця, вул. 1 Травня, 44

Усі питання щодо конференції просимо завчасно узгоджувати з оргкомітетом за телефонами:

(0432) 67-16-53 (9:00–17:00); тел./факс: (0432) 67-44-21 (9:00–17:00);

e-mail: pavlovao1963@mail.ru

# Краткий обзор проблемы диагностики и лечения инсульта у младенцев и детей

*Данный обзор представляет собой квинтэссенцию официального отчета специальной группы Американской ассоциации сердца и совета по кардиоваскулярным заболеваниям у пациентов молодого возраста по проблеме лечения инсульта у младенцев и детей (Roach E.S., Golomb M.R., Adams R., Biller J., Daniels S., Deveber G., Ferriero D., Jones B.V., Kirkham F.J., Scott R.M., Smith E.R.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Disease in the Young. Management of stroke in infants and children: a scientific statement from a Special Writing Group of the American Heart Association Stroke Council and the Council on Cardiovascular Disease in the Young. — Stroke, Sep 2008, 39 (9): 2644–91. Epub 2008 Jul 17). В нем рассматриваются основные вопросы, связанные с проблемой: эпидемиология, классификация, причины возникновения, а также диагностика, лечение и профилактика инсультов у детей. В конце каждого из разделов приводятся рекомендации, основанные на доказательствах, относительно обсуждаемой в нем темы.*

**В** последние годы инсульт у детей выявляется все чаще, однако диагностика и лечение этого состояния могут быть сложным ввиду существования большого количества причин и отсутствия общепринятого подхода к лечению. Проявления инсульта у пациентов молодого возраста значительно отличаются от таковых у взрослых, а причины имеют свои особенности в зависимости от возраста. Так, примерно 55% инсультов у детей являются ишемическими (ИИ), а остальные — геморрагическими (ГИ) (у взрослых — 85 и 15% соответственно).

Определение инсульта, предложенное ВОЗ (клинический синдром быстро развивающегося фокального или глобального нарушения функции мозга, длящегося более 24 ч или приводящего к смерти, при отсутствии очевидных несосудистых причин) далеко от идеального относительно применения у детей. Так, у детей с симптомами, характерными для транзиторной ишемической атаки (ТИА), несмотря на преходящую природу симптомов, часто при визуализации выявляются инфаркты мозга. Тромбоз церебральных венозных синусов (ТЦВС) у детей часто проявляется головной болью или судорогами. Инсультоподобные эпизоды могут отмечаться при метаболических забо-

леваниях и мигрени. Ранее перенесенные заболевания не должны препятствовать диагностике (инфекционные, травмы и др.).

## Причины инсультов у детей

Примерно у половины детей, у которых отмечали острый фокальный неврологический дефицит, уже был выявлен фактор риска, а у остальных детей еще один или более фактор риска остается незамеченным. Наиболее типичными сопутствующими состояниями для артериального ИИ являются серповидно-клеточная болезнь (СКБ) и приобретенные или врожденные заболевания сердца. Болезни сердца и хроническая анемия (включая СКБ и талассемию) являются факторами риска ТЦВС, однако также включают целый ряд других состояний, начиная от инфекций области шеи и системных заболеваний (воспалительные поражения кишечника, аутоиммунные заболевания и др.). Травма головы может быть триггерной причиной артериального инсульта, а дегидратация — венозного; в то же время ветряная оспа, менингит, тонзиллит, средний отит и анемия, лейкоцитоз и протромботические состояния являются, вероятно, факторами риска развития обоих упомянутых вариантов инсульта.

Были выявлены различные факторы развития повторного инсульта. Следует помнить, что некоторые артериопатии являются переходящими, а окклюдированные венозные синусы часто реканализируются. Примерно 10% внутричерепных кровоизлияний у пациентов молодого возраста возникают вследствие ТЦВС.

### Эпидемиология

По данным исследования Schoenberg и соавторов, частота инсультов среди детей в возрасте младше 15 лет составляет 2,52 на 100 тыс. детского населения в год (1,89 и 0,63 для ГИ и ИИ соответственно). По другим данным (клиника Мауо), ИИ отмечают чаще. В некоторых публикациях сообщается о частоте инсультов в 2,3 на 100 тыс. Чаще всего ИИ и внутримозговое кровоизлияние отмечают у детей в возрасте до 1 года — это одна треть всех инсультов; примечательно, что субарахноидальное кровоизлияние чаще отмечают у подростков.

По данным Schoenberg, частота перинатальных не-травматических внутримозговых кровоизлияний (ВМК) у новорожденных составляет 1,1 на 1 тыс. живорожденных. Однако исследование проводили до широкого внедрения нейровизуализации и поэтому регистрировали только тяжелые кровоизлияния. По более поздним данным, частота ГИ у новорожденных составляет 6,7 на 100 тыс. в год.

Частота ТЦВС составляет 0,3 на 100 тыс. детей в год (возраст до 18 лет), среди них 43% отмечаются у новорожденных.

### Артериальный ишемический инсульт Перинатальный инсульт

*Определение и факторы риска.* Понятие «неонатальный инсульт» включает ишемические и геморрагические события, развивающиеся в период от ранних сроков гестации до конца первого месяца жизни. Перинатальный период включает промежуток времени с 28-й недели гестации до 7-го дня после рождения. 80% неонатальных инсультов являются ишемическими, а остальные — геморрагическими, либо развиваются вследствие ТЦВС. Факторы риска включают: патологию сердца, нарушение свертываемости крови, инфекции, травмы, воздействие некоторых препаратов, патологию плаценты и перинатальную асфиксию у матери. Факторы риска артериального ИИ со стороны матери включают бесплодие в анамнезе, хориоамнионит, преждевременный разрыв плодных оболочек и преэклампсию.

*Клинические проявления.* Как венозные, так и артериальные неонатальные инсульты обычно проявляют себя фокальными судорожными приступами, которые возникают обычно в одной конечности. До 10% судорог в неонатальный период обусловлены инсультом. У некоторых детей в этот период клиника может отсутствовать; у них состояние может проявляться задержкой умственного развития.

*Диагностическая оценка.* Выбор оптимального метода диагностики в определенной мере зависит от клинического состояния ребенка. Транскраниальная сонография является доступным и безвредным мето-

дом, но при этом можно упустить поверхностные и ишемические поражения. Компьютерная томография (КТ) проводится довольно быстро, хорошо выявляет кровоизлияния и позволяет уточнить локализацию, однако можно упустить ТЦВС и ИИ на ранних стадиях.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) в различных режимах, в частности в сосудистых, позволяет определить участок окклюзии вены или артерии, выявить ассоциированные паренхиматозные нарушения, а также провести дифференциальную диагностику.

КТ-ангиография позволяет с достаточно высокой точностью определить первичные сосудистые патологические образования при геморрагических проявлениях неясного генеза. Выполнение катетерной ангиографии у младенцев — технически трудная задача и ее следует проводить в ситуациях, когда планируется эндоваскулярное вмешательство.

*Остаточные явления перинатального инсульта.* После инсульта у детей часто отмечают тот или иной неврологический дефицит, включая когнитивные и сенсорные нарушения, церебральный паралич, эпилепсию. По данным небольших исследований с достаточно гетерогенной выборкой, частота когнитивных нарушений после перинатального артериального ИИ колеблется от 0 до 55%. По другим данным, поддержку развития после перенесенного ТЦВС отмечают в 28–58% случаев.

У детей тяжело оценить сенсорную функцию. Было выявлено, что у детей, перенесших инсульт в бассейне средней мозговой артерии, отмечается атрофия таламуса, однако не ясно, имеет ли это долгосрочные последствия в плане чувствительной системы.

Данные о частоте церебрального паралича после перинатального инсульта широко варьируют — от 9 до 88% для артериального ИИ до 6–67% для ТЦВС. Моторные исходы инсультов в перинатальный период также различны и колеблются от нормы до легкого гемипареза и тяжелой квадриплегии. Несмотря на это, большинство детей, перенесших в перинатальном периоде артериальный ИИ или ТЦВС, учатся ходить самостоятельно, обычно до возраста 2 лет. Опять же, несмотря на то что у многих новорожденных ИИ, ТЦВС и ВМК проявляются судорожными приступами, в большинстве случаев эпилепсия не развивается. По некоторым оценкам, частота эпилепсии в постнеонатальный период составляет при артериальном ИИ от 0 до 46%, а при ТЦВС — от 6 до 41%. Лишь небольшому количеству детей, перенесших перинатальный инсульт, выполняют хирургические операции по причине тяжелых или некурабельных судорог.

*Исход.* Лишь в небольшом количестве исследований изучался вопрос о частоте повторных инсультов у детей. Факторы, которые связывают с повышенным риском рецидива, включают тромбофилические состояния и наличие дополнительных сопутствующих заболеваний и состояний, таких как сложные врожденные пороки сердца и дегидратация.

Как уже говорилось, у большинства новорожденных, перенесших инсульт, эпилепсия не развивается, но,

если заболевание проявлялось судорожным приступом, то риск патологического умственного развития выше.

Неонатальная энцефалопатия может быть предиктором неблагоприятного исхода артериального ИИ. Подобным образом протромботические состояния могут быть связаны с менее благоприятными исходами. Также не удивительно, что у новорожденных с идиопатическим кровоизлиянием прогноз лучше, чем у тех, у которых состояние развилось вследствие гипоксии и ишемии либо травмы.

### Лечение

**Острый период.** Поддерживающее лечение имеет большое значение при всех типах перинатального инсульта. Есть казуистические сообщения о хирургическом лечении гематом у новорожденных, которые обуславливали значительное повышение внутричерепного давления. Однако не ясно, насколько хирургическое лечение улучшает исход в целом. Адекватным является дренирование желудочков и при необходимости — шунтирующая операция при наличии прогрессирующей гидроцефалии вследствие ВМК.

Оптимальное лечение детей с артериальным ИИ и ТЦВС не определено. Применяли тромболитическую терапию, но реальную оценку ее эффективности и безопасности не проводили. Гепарин и низкомолекулярные гепариноиды также не применяют широко, однако они могут быть эффективны у детей с протромботическими состояниями. В отдельных публикациях сообщалось о применении антитромбинового концентрата и протеина С целью профилактики венозного тромбоза.

Следует корректировать очевидную тромбоцитопению и дефицит факторов свертывания. В ряде ситуаций может потребоваться терапия витамином К в высоких дозах, особенно в случаях коррекции дефицита факторов свертывания, обусловленного медикаментами, которые принимает мать (варфарин, фенитоин, барбитураты и др.).

**Холодный (хронический) период.** Во многих исследованиях сообщается об эффективности реабилитации у детей с церебральным параличом, но в них специфически не описываются дети, перенесшие перинатальный инсульт. Мало данных о долгосрочном профилактическом применении препаратов, таких как низкомолекулярные гепариноиды. Хотя повторный инсульт у детей явление нетипичное, в некоторых ситуациях следует думать о профилактическом лечении, в частности у детей с протромботическими состояниями и другими факторами риска (врожденные сложные пороки сердца, дегидратация, длительное пребывание в положении лежа).

Необходимо назначать фолиевую кислоту и витамины группы В детям с мутантной метилентетрагидрофолатредуктазой с тем, чтобы нормализовать уровень гомоцистеина.

Подобные вышеизложенным неясные моменты отмечены и относительно вопросов долгосрочного лечения неонатального ТЦВС. Необходимо предотвращать дегидратацию и анемию — два известных

предрасполагающих к развитию этого состояния фактора. Пациентам, у которых ВМК развилось вследствие коагулопатии, может потребоваться заместительная терапия факторами свертывания.

### Общие рекомендации по лечению

1. Следует корректировать тромбоцитопению у лиц с ВМК (1, В).
2. Новорожденным, у которых инсульт развился вследствие дефицита факторов свертывания, требуется заместительная терапия соответствующими факторами (1, В).
3. Пациентам с витамин-К-зависимыми нарушениями коагуляции следует назначать витамин К (1, В). Витамин К в более высоких дозах можно назначать детям, у которых дефицит факторов свертывания обусловлен препаратами, которые принимала мать.
4. Пациентам с гидроцефалией вследствие ВМК проводят вентрикулярное дренирование, а затем, если водянка сохраняется, ликворшунтирующую операцию (1, В).
5. У новорожденных необходимо лечить дегидратацию и анемию (2а, С).
6. С целью снижения выраженности неврологической дисфункции у детей, перенесших перинатальный инсульт, следует применять реабилитацию и физиотерапию (2а, В).
7. Пациентам с мутантной метилентетрагидрофолатредуктазой с целью нормализации уровня гомоцистеина следует назначать фолат и витамины группы В (2а, С).
8. С целью снижения резко повышенного внутричерепного давления необходимо удалять внутримозговые гематомы, но не ясно, приводит ли это к улучшению исходов (2а, С).
9. Антикоагулянтную терапию низкомолекулярными гепаринами (НМГ) или нефракционированным гепарином (НФГ) можно применять у некоторых новорожденных при наличии тяжело протекающих тромбофилических состояний, множественной церебральной или системной эмболии или клинических признаков ТЦВС, несмотря на проводимую поддерживающую терапию (2b, С).
10. Применение тромболитических препаратов у новорожденных не рекомендуется до тех пор, пока не будет получено больше данных об их эффективности и безопасности в этой группе пациентов (3, С).

### Рекомендации по лечению детей с серповидно-клеточной болезнью

1. При лечении острого инсульта (ОИ), возникшего в результате СКБ, следует включать оптимальную гидратацию, коррекцию гипоксемии и системной гипотензии (1, С).
2. Периодические трансфузии, направленные на снижение содержания HbS, эффективны в снижении риска развития инсульта и рекомендуются

детям в возрасте 2–16 лет, у которых на основании транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКУЗДГ) были выявлены патологические изменения (1, А).

3. Детей с СКБ и верифицированным церебральным инфарктом следует включить в программы регулярных трансфузий красных клеток крови, которые следует проводить наряду с мерами, направленными на предотвращение перегрузки железом (1, В).
4. До проведения катетерной ангиографии пациентам с СКБ показаны трансфузии с целью снижения содержания HbS (1, С).
5. При остром церебральном инфаркте необходима обменная трансфузия, направленная на снижение содержания HbS < 30% общего гемоглобина (2а, С).
6. Детей с СКБ и ВМК необходимо обследовать на предмет наличия структурных сосудистых патологических образований (2а, В).
7. У детей с СКБ следует проводить ТКУЗДГ 1 раз в год при нормальных показателях и 1 раз в месяц — при патологических (2а, В). Если получены пограничные результаты или выявлены незначительные отклонения, то обследование можно повторить через 3–6 мес.
8. Применение гидроксимочевины может быть рекомендовано у детей и взрослых молодого возраста с СКБ и инсультом, которые не могут переносить долгосрочные трансфузии (2b, В).
9. Трансплантацию костного мозга можно применять при лечении детей с СКБ (2b, С).
10. Хирургическую реваскуляризацию можно рассматривать как последнюю опцию лечения детей с СКБ, у которых, несмотря на адекватное лечение, сохраняются цереброваскулярные нарушения (2b, С).

### Болезнь и синдром Моуатоуа

Синдром Моуатоуа характеризуется прогрессирующим стенозом дистальных интракраниальных отделов внутренней сонной артерии и реже — проксимальных отделов передней, средней, задней и базилярной артерий. Если состояние развивается на фоне явной ассоциированной патологии, то его расценивают как синдром; если же не удается выявить известных факторов риска, то говорят о болезни Моуатоуа.

Ввиду относительной редкости этого состояния (0,086 на 100 тыс. детей) существует ограниченное количество исследований о диагностике, лечении и исходах этого заболевания. Несмотря на большой объем литературы по этой проблеме, нет клинических рандомизированных исследований, на основании которых можно было бы дать рекомендации относительно терапии. Недавний метаанализ хирургических методов лечения этого заболевания является наиболее полным на сегодня обзором литературы по проблеме.

### Рекомендации по лечению болезни Моуатоуа у детей

1. Различные методы реваскуляризации позволяют эффективно снизить риск развития инсульта, связанного с болезнью Моуатоуа (1, В). Несмотря на большое количество публикаций относительно этого заболевания, нет данных рандомизированных контролируемых исследований, которые позволили бы доказательным образом обосновать терапию.
2. Непрямые методы реваскуляризации в целом являются предпочтительными и именно их следует применять для лечения у детей раннего возраста, у которых трудно сформировать анастомоз между сосудами небольшого диаметра; шунтирования операции предпочтительны для лечения пациентов более старшего возраста (1, С).
3. Операции по реваскуляризации эффективны при болезни Моуатоуа (1, В). Показания к их проведению у лиц, не имеющих противопоказаний к хирургическому лечению, включают прогрессирующие ишемические симптомы или признаки неадекватного кровотока или церебральной перфузии (1, В).
4. ТКУЗДГ может быть полезным методом диагностики и последующего наблюдения лиц с болезнью Моуатоуа (2b, С).
5. Меры, направленные на минимизацию тревоги и болевых ощущений во время госпитализации, могут помочь снизить вероятность развития инсульта, обусловленного индуцированной гипервентиляцией вазоконстрикцией у лиц с болезнью Моуатоуа (2b, С).
6. Лечение системной гипотензии, гиповолемии, гипертермии и гипокапнии во время интра- и периоперационного периода может снижать риск развития инсульта у лиц с болезнью Моуатоуа (2b, С).
7. Можно назначать аспирин пациентам с болезнью Моуатоуа, перенесшим операции по реваскуляризации, и тем, которым проведение таких операций не планируется (2b, С).
8. Методы оценки церебральной перфузии и кровотока могут быть полезны в диагностике и наблюдении за пациентами с болезнью Моуатоуа (2b, С).
9. Применение антикоагулянтов не рекомендуется большинству пациентов с болезнью Моуатоуа ввиду риска развития кровоизлияния и по причине трудностей, связанных с поддержанием терапевтического уровня у детей, за исключением, однако, некоторых пациентов с частыми ТИА или множественными инфарктами, несмотря на проводимую терапию антиагрегантами и хирургическое лечение (3, С).
10. При отсутствии четкой семейной предрасположенности или состояний, предрасполагающих к развитию синдрома Моуатоуа, недостаточно данных для того, чтобы обоснованно рекомендовать адекватную частоту проведения скрининговых обследований у асимптомных лиц или их родственников с болезнью Моуатоуа (3, С).

*Расслоение артерий шеи и головы (цервикоцефальное расслоение).* Цервикоцефальное расслоение (ЦЦР) является важной, но часто нераспознаваемой причиной инсульта у детей; по данным одной серии исследований, состояние было отмечено у 16 из 213 детей (7,5%) с ишемическим инсультом. Большая часть расслоений случается во внечерепных отделах внутренней сонной артерии, обычно в области глоточной ее части. У детей расслоения часто внутричерепные.

Частота развития рецидивов ЦЦР составляет примерно 1% в год, причем показатель выше среди пациентов более молодого возраста, при наличии расслоений в семейном анамнезе и у лиц с фиброзно-мышечной дисплазией и наследственными артериопатиями, такими как при синдроме Элерса — Данлоса (тип 4). Другие предрасполагающие состояния включают синдром Марфана, коарктацию аорты, кистозный медиальный некроз, аутосомно-доминантный поликистоз почек, несовершенный остеогенез, атеросклероз, крайне выраженную извитость артерий, синдром Моуатоуа и инфекции глотки. ЦЦР может развиваться спонтанно или быть следствием тупой либо проникающей травмы.

#### Рекомендации относительно цервикоцефального расслоения

1. Детям с ЦЦР внечерепных отделов артерий следует назначать НФГ или НМГ в качестве «мостовой терапии» к назначенным антикоагулянтам (2а, С).
2. Детям с ЦЦР внечерепных артерий необходимо назначать варфарин или НМГ подкожно длительностью от 3 до 6 мес (2а, С). В качестве альтернативы можно заменить антиагрегант НМГ или варфарином. Расширенная терапия длительностью > 6 мес необходима у лиц, у которых симптомы развиваются повторно, а также у лиц, у которых сохраняются радиологические признаки патологии расслоившейся артерии (2а, С).
3. У пациентов, у которых симптомы ЦЦР сохраняются несмотря на адекватное лечение, можно рассматривать возможность хирургического лечения (2б, С).
4. Детям с расслоением внутричерепных артерий и субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие ЦЦР проведение антикоагулянтной терапии не рекомендуется (3, С).

*Мигрень.* Связь мигрени и инсульта у детей подробно не изучена. Вероятно, что мигрень с аурой повышает риск развития ИИ у лиц молодого возраста, в особенности у женщин репродуктивного возраста, принимающих пероральные контрацептивы. Обычная мигрень сама по себе, по-видимому, не повышает риск развития инсульта. Необходимо опрашивать пациентов молодого возраста с церебральными инфарктами и мигренью в анамнезе на предмет других факторов риска инсульта и уделять особое внимание нарушениям, которые проявляются мигренеподобными головными болями (ЦЦР, аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефало-

патией (CADASIL), Моуатоуа и митохондриальная энцефаломиопатия, лактатный ацидоз и инсультоподобные эпизоды (MELAS)).

#### Рекомендации относительно мигрени как фактора риска инсульта

1. Пациентов с острым ишемическим инсультом и симптомами мигрени необходимо обследовать на предмет наличия других факторов риска инсульта (2б, С).
2. Следует рекомендовать пациенткам с мигренью, перенесшим ишемический инсульт и принимающим пероральные контрацептивы, применять другие способы контрацепции (2а, С).
3. Необходимо избегать применения триптанов у детей с гемиплегической и базилярной мигренью, известными сосудистыми факторами риска или церебральной, кардиальной ишемией в анамнезе (2а, С).

*Кардиальная патология.* Примерно четверть ИИ у детей являются результатом патологии сердца, и у большинства детей эта патология уже выявляется до развития инсульта. При сложных врожденных пороках с право-левым шунтированием и цианозом инсульты развиваются особенно часто, однако описаны случаи развития инсульта и на фоне других кардиальных пороков.

Иногда инсульт у детей является результатом приобретенных патологических изменений миокарда или сердечных клапанов. Поражение сердечных клапанов может быть следствием ревматических, воспалительных, травматических, дегенеративных и других процессов. После введения в клиническую практику антибиотиков ревматические поражения сердца стали отмечать значительно реже, однако пожизненный риск развития системной тромбоэмболии при нелеченном ревматическом митральном стенозе составляет 20%.

#### Патология сердца, связанная с инсультом у детей

- *Врожденные пороки сердца*
  - Транспозиция крупных сосудов
  - Дефект межжелудочковой перегородки
  - Дефект межпредсердной перегородки
  - Открытое овальное окно с развитием парадоксальной эмболии
  - Стеноз легочной артерии
  - Тетрада Фалло
  - Комплекс Эйзенменгера
  - Truncus arteriosus с замедленным кровотоком
  - Открытый артериальный проток
  - Дефект эндокардиальной подушки
  - Гипопластичный левый желудочек
  - Аномалия Эбштейна
  - Атрезия легких
  - Коарктация аорты
- *Патология сердечных клапанов*
  - Врожденная
  - Ревматическая



- Искусственная (протетическая)
- Проплап митрального клапана
- Инфекционный эндокардит
- Небактериальный тромботический эндокардит
- Эндокардит Либмана — Сакса
- Кальцификация клапанов сердца
- Аневризмы синуса Вальсальвы
- Сердечные аритмии
  - Фибрилляция предсердий
  - Суправентрикулярная тахикардия
  - Синдром слабости синусового узла
- Кардиомиопатии
  - Синдром Кирнса — Сейра
  - ИМ
  - Аневризма левого желудочка
  - Интракардиальные опухоли (миксомы, рабдомиомы, кардиальные папиллярные фиброэластомы)
  - Мышечная дистрофия
  - Миокардит
  - Атаксия Фридрейха
- Кардиохирургические операции и катетеризация сердца
- Экстракорпоральная мембранная оксигенация
- Болезнь Kawasaki

#### Рекомендации относительно детей с инсультом и патологией сердца

1. Терапия застойной сердечной недостаточности позволяет снизить вероятность развития кардиогенной эмболии (1, С).
2. По возможности следует корригировать сложные сердечные пороки, наличие которых ассоциировано с высоким риском развития инсульта, с тем, чтобы улучшить функцию сердца и снизить риск (1, С). Эта рекомендация пока что еще не касается открытого овального окна.
3. При возникновении риска цереброваскулярных осложнений показана резекция атриальной миксомы (1, С).
4. Детям с кардиальной эмболией, не связанной с открытым овальным окном, которая, как предполагается, имеет высокий риск рецидива, следует назначать НФГ или НМГ до инициации и подбора адекватной дозы варфарина (2а, В). Альтернативой является первичное назначение НМГ вместо варфарина (2а, С).
5. Детям, перенесшим кардиальную эмболию, необходимо назначать НМГ или варфарин хотя бы в течение 1 года или до момента коррекции патологии, которая являлась причиной инсульта (2а, С). Если риск эмболии расценивается как высокий, следует продолжать антикоагулянтную терапию столько, сколько она нормально переносится (2а, С).
6. Детям, перенесшим кардиальную эмболию, не связанную с открытым овальным окном, с более низким или неизвестным риском инсульта, следует назначать аспирин и продолжать терапию в течение хотя бы 1 года (2а, С).

7. Открытое хирургическое или эндоваскулярное лечение является важным при лечении пациентов с большими пороками предсердной перегородки, так как оно позволяет снизить риск развития инсульта и предотвратить долгосрочные кардиальные осложнения (2а, С). Эта рекомендация пока что еще не касается открытого овального окна.
8. Недостаточно доказательных данных, чтобы рекомендовать лечение пациентам с эндокардитом, обусловленным искусственными сердечными клапанами, но вероятно следует продолжать антикоагулянтную терапию у лиц, которые уже ее применяют (2b, С).
9. Назначение антикоагулянтной терапии не рекомендуется пациентам с эндокардитом нативных сердечных клапанов (3, С).
10. Хирургическое удаление кардиальной рабдомиомы не является обязательным у асимптомных лиц, у которых не отмечался инсульт в анамнезе (3, С).

*Состояния, сопровождающиеся повышенной свертываемостью крови.* Известны различные подобные состояния у детей. Одно или более протромботических состояний выявляют у 20–50% детей с острым ИИ и у 33–99% детей с ТЦВС. Протромботическое состояние можно заподозрить у лиц с повторными эпизодами тромбоза глубоких вен, рецидивирующей эмболией легочных сосудов, при наличии подобных эпизодов в семейном анамнезе. Вероятность развития инсульта при большинстве протромботических состояний представляется низкой, но риск инсульта повышается при их сочетании с другими факторами риска. Поэтому при выявлении других факторов риска инсульта необходимо обследовать пациентов на предмет наличия протромботических состояний.

#### Рекомендации относительно гиперкоагуляционных состояний

1. Хотя вероятность развития инсульта при большинстве протромботических состояний является относительно низкой, она повышается при сочетании с другими факторами риска. Поэтому при выявлении других факторов риска инсульта необходимо обследовать пациентов на предмет наличия протромботических состояний (2а, С).
2. Следует отменять пероральные контрацептивы у лиц молодого возраста, у которых отмечали острый ИИ или ТЦВС (2а, С).
3. Необходимо определять уровень гомоцистеина у детей с ТЦВС или острым ИИ (2а, В) и при выявлении его повышенного уровня принимать меры по его снижению (2а, В). Эти меры могут включать диету или дополнительное применение фолатов, витаминов В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub>.

*Метаболические нарушения и другие состояния.* При резистентных судорогах, нарушении нормального роста, повторных инсультах, лактатном ацидозе или

дыхательной недостаточности следует помнить о возможности митохондриальных энцефаломиопатий (MELAS). Зоны ишемии при MELAS преимущественно располагаются в задних отделах полушарий и обычно не ограничиваются специфическими зонами кровоснабжения. Инсультоподобные симптомы при MELAS, по-видимому, обусловлены нарушением клеточного метаболизма. Неизвестно, какое значение имеет нейрональная митохондриальная дисфункция в развитии ишемических событий. Примерно у 80% пациентов с MELAS в лейкоцитарной ДНК выявляется мутация A3243G.

#### Рекомендации по модификации факторов риска

1. Пациентам с болезнью Фабри следует назначать заместительную терапию  $\alpha$ -галактозидазой (1, B).
2. Если у ребенка, перенесшего инсульт, выявляют потенциально поддающийся терапии причинный фактор, то это состояние необходимо лечить (1, C).
3. Необходимо выявлять и лечить недостаточность железа, так как при сочетании с другими факторами риска она может повышать вероятность развития острого ИИ (2a, C). Известно, что потребление коровьего молока способствует развитию дефицита железа, поэтому в таких случаях следует думать об ограничении его потребления (2b, C).
4. Необходимо рассказывать детям и членам семьи о значении диеты, пользе физических упражнений и отказе от табачных продуктов (2a, C).
5. Следует предлагать альтернативные методы контрацепции пациенткам, перенесшим острый ИИ, в особенности при наличии признаков протромботического состояния (2a, C).

*Исходы и реабилитация.* 20–40% детей, перенесших инсульт, умирают. Летальность выше при ГИ (до 1/3), чем при ИИ (до 20%). Уровень сознания при поступлении позволяет предположить вероятность летального исхода. Резистентная внутричерепная гипертензия — основной предиктор неблагоприятного прогноза у пациентов с большими ВМК и мозжечковыми кровоизлияниями, массивными полушарными и cerebellарными инфарктами. Сообщалось о восстановлении функции речи после лево- и правосторонней супратенториальной декомпрессии.

#### Рекомендации по реабилитации

1. Детям, перенесшим инсульт, показана соответствующая возрасту реабилитация с проведением соответствующих программ терапии (1, C).
2. Для планирования терапии и обучающих программ у детей, перенесших инсульт, необходимо оценивать и фиксировать когнитивные и речевые нарушения (1, C).

*Нетравматические геморрагические инсульты.* Публиковались как отчеты о небольших группах пациентов с нетравматическими ВМК, так и несколько крупных ретроспективных обзоров. Недавно были опубликованы рекомендации по лечению спонтанных

ВМК у взрослых. Сообщалось о довольно крупных группах пациентов с факторами риска ГИ, такими как артериовенозные мальформации, внутричерепные аневризмы и гемофилия. Однако не проводили контролируемых исследований, на основании которых можно было бы сформулировать рекомендации по лечению ГИ у детей.

Кровоизлияние у детей старшего возраста проявляется, как и у взрослых — остро развивающейся головной болью, тошнотой, рвотой, быстрым нарушением неврологических функций. Однако первые проявления могут быть не столь резко выраженными.

Факторы риска внутримозгового кровоизлияния. Известны различные причины нетравматического ВМК; при всестороннем обследовании обычно удается выявить один и более таких факторов. Они включают артериовенозные мальформации и фистулы, артериальные аневризмы, каверномы).

#### Рекомендации по диагностике и лечению кровоизлияний у детей

1. Детям, перенесшим нетравматические кровоизлияния, следует проводить всестороннее обследование на предмет наличия факторов риска; в попытке выявить потенциально курабельную причину инсульта до развития рецидива необходимо проводить церебральную ангиографию при условии, если причину не удалось выявить при помощи неинвазивных методов исследования (1, C).
2. Дети с тяжелой недостаточностью факторов свертывания должны получать адекватную заместительную терапию, а дети с менее тяжелыми формами должны получать их после травмы (1, A).
3. Принимая во внимание риск повторного кровоизлияния при врожденных сосудистых аномалиях, последние следует выявлять и по возможности корректировать. Аналогичным образом следует лечить другие курабельные факторы риска (1, C).
4. Меры, направленные на стабилизацию состояния, включают оптимизацию дыхания, контроль системной гипертензии, эпилептических приступов и лечение повышенного внутричерепного давления (1, C).
5. Необходимо наблюдать за асимптомными лицами, у которых отмечаются состояния, предрасполагающие к образованию внутричерепных аневризм, посредством проведения им МР-ангиографии с частотой 1 раз в 1 год—5 лет в зависимости от предполагаемого риска (2a, C). При появлении симптомов, которые могут быть обусловлены аневризмой, следует думать о проведении КТ-ангиографии или катетерной ангиографии в ситуациях, когда при МР-ангиографии не выявляется аневризма (2b, C).
6. Меры, направленные на лечение вазоспазма, могут быть полезны у лиц, перенесших САК (2b, C).
7. Большинству пациентов не рекомендуется удаление супратенториальных внутримозговых гематом (3, C). Однако на основании данных ряда

небольших серий, операция может быть эффективной мерой предотвращения вклинения или резкого повышения внутричерепного давления у некоторых пациентов.

8. Несмотря на то, что есть четкие доказательные данные в пользу проведения периодических трансфузий у пациентов с СКБ и высоким риском развития ишемического инфаркта, нет данных о том, что периодические трансфузии снижают риск развития ВМК, обусловленного СКБ (3, В).

#### *Тромбоз церебральных венозных синусов у детей.*

Клинические проявления ТЦВС у детей иногда неспецифичны и неярко выражены. Хорошо описаны первичные проявления в виде судорог, повышения внутричерепного давления и головной боли. В ряде случаев развивается гидроцефалия, формируется субдуральный выпот или гематома, САК, ВМК или очаг инфарктирования.

Сообщалось о наличии самых различных состояний, сочетающихся с ТЦВС. Характерно, что у многих детей отмечаются множественные факторы риска. Несмотря на то что частота внутричерепного септического тромбоза снизилась, по данным недавних исследований, инфекция все еще является частой причиной ТЦВС у детей более старшего возраста. Такие заболевания, как средний отит, менингит, диабетический кетоацидоз, могут осложняться развитием ТЦВС. Также состояние может развиваться при терапии L-аспаргиназой, которую применяют при лечении лейкемии. С меньшей достоверностью стоит отметить воспалительные поражения кишечника, системную красную волчанку, тиреотоксикоз, нефротический синдром и гастроэнтерит, который повышает риск развития ТЦВС, в особенности на фоне дегидратации. ТЦВС также может развиваться одновременно с хронической гемолитической анемией, талассемией и СКБ. Сообщалось о сочетании железодефицитной и микроцитарной анемий у детей с ТЦВС, а иногда и в связи с тромбоцитозом. В острой фазе выявление анемии может затрудняться относительной гемоконцентрацией, а ферритин может выступать острофазным протеином; поэтому необходимо всестороннее обследование на предмет дефицита железа.

#### **Состояния, связанные с ТЦВС у детей**

- *Общие*
  - Дегидратация
  - Гипоксия (посттрангуляционная)
  - Люмбальная пункция
- *Воспалительные заболевания кишечника*
  - Язвенный колит
  - Болезнь Крона
- *Системные заболевания*
  - Системная красная волчанка
  - Тиреотоксикоз
  - Болезнь Бехчета
- *Анемии*
  - Железодефицитная
  - СКБ

- Талассемия
- Аутоиммунная гемолитическая анемия
- Пароксизмальная ночная гемоглобинурия
- *Злокачественные опухоли и их лечение*
  - Лейкемия (аспаргиназа, стероиды)
  - Лимфома
- *Патология сердца*
  - Цианотические врожденные пороки сердца
  - Постоперационные
  - Посткатетеризационные
- *Патология почек*
  - Нефротический синдром
- *Хромосомные нарушения*
  - Синдром Дауна
- *Инфекции области головы и шеи*
  - Менингит
  - Мастоидит
  - Ушные инфекции
  - Тонзиллит
  - Синусит
- *Другая патология головы и шеи*
  - Травма головы
  - Опухоль мозга
  - Рассеянный склероз
  - Гидроцефалия (как с, так и без шунта)
- *Метаболические состояния*
  - Гомоцистеинурия
- *Препараты*
  - L-аспаргиназа
  - Оральные контрацептивы
  - Кортикостероиды
  - Эритропоэтин альфа

#### **Рекомендации по лечению тромбоза церебральных венозных синусов**

1. Поддерживающее лечение при ТЦВС должно включать адекватную гидратацию, контроль судорожных приступов и лечение повышенного внутричерепного давления (1, С).
2. Детям с ТЦВС обязательно следует проводить анализ крови с количественной оценкой всех ее клеточных элементов (1, С).
3. Детям с ТЦВС и подозрением на бактериальную инфекцию следует назначать адекватную антибиотикотерапию (1, С).
4. Принимая во внимание возможность потери зрения у детей с ТЦВС вследствие длительно существующего повышения внутричерепного давления, должны проводиться периодическая оценка полей зрения и остроты зрения и предприниматься меры, направленные на контроль повышенного внутричерепного давления и развития возможных осложнений (1, С).
5. Для детей с ТЦВС может быть необходимым всестороннее обследование с целью выявления нарушений системы свертывания, некоторые из которых могут влиять на риск развития ретромбоза и терапевтические решения (2b, В).

6. У детей с ТЦВС может быть полезным исследование на предмет инфекционного процесса посредством получения культур крови и проведения рентгенографии придаточных пазух (2b, B).
7. Следует рассматривать вопрос о мониторинге внутричерепного давления в острой фазе ТЦВС (2b, C).
8. У детей с ТЦВС необходимо повторять нейровизуализационные исследования с тем, чтобы верифицировать реканализацию или рецидив тромбоза (2a, C).
9. Принимая во внимание частоту судорожных приступов у детей с острым ТЦВС, у пациентов в бессознательном состоянии и/или находящихся на искусственной вентиляции легких, может рассматриваться проведение постоянного электроэнцефалографического мониторинга (2b, C).
10. Детям с ТЦВС следует назначать НФГ или НМГ подкожно вне зависимости от наличия или отсутствия вторичного кровоизлияния; после этого применяют терапию варфарином длительностью в 3–6 мес (2a, C).
11. Для некоторых отобранных детей с ТЦВС можно рассматривать вопрос о применении тромболитика (2b, C).

### Диагностическая оценка детей с инсультом

Детям с инсультом следует как можно быстрее проводить визуализацию сосудов. В большинстве случаев МР-ангиография является необходимой альтернативой классической катетерной ангиографии. Некоторые состояния, в частности расслоения артерий (особенно системы задней циркуляции) и васкулиты мелких сосудов, трудно исключить при помощи МР-ангиографии. В таких случаях проведение катетерной ангиографии может быть обоснованным. При неотложных ситуациях сосудистая визуализация должна включать МР-венографию, так как 10% всех ГИ и ИИ у пациентов молодого возраста развиваются вторично на фоне ТЦВС. Методы визуализации, применяемые для оценки детей с цереброваскулярной патологией, включают краниальную доплерографию, КТ и КТ-ангиографию, перфузионную КТ, МРТ, МР-ангиографию и МР-венографию, а также перфузионную МРТ, однофотонную эмиссионную КТ, позитронно-эмиссионную томографию и катетерную ангиографию.

Все эти методы имеют свои достоинства и недостатки, которые играют важную роль в каждой конкретной ситуации. В большинстве ситуаций метод, позволяющий провести адекватную диагностическую оценку при наименьшей инвазивности, является предпочтительным.

### Лечение ишемического инсульта у детей — выводы

Лечение инсульта у детей и младенцев является важной и малоизученной проблемой. Основными задачами в лечении ИИ являются терапия в острый пе-

риод, направленная на сохранение неврологических функций, и долгосрочные вмешательства с целью профилактики повторного инсульта, который развивается у 10–25% детей, перенесших инсульт. Профилактика первого инсульта у детей с состояниями высокого риска, такими как СКБ и врожденные пороки сердца, также является очень важной.

В некоторых ситуациях тактика лечения в целом ясна, но чаще недостаток данных рандомизированных исследований затрудняют принятие решения о наиболее адекватных вмешательствах. Наше ограниченное представление о патологической физиологии острого инсульта и ТЦВС препятствует рациональному выбору медикаментозной терапии. Поэтому в рассматриваемых рекомендациях советы относительно терапии базируются на менее «жестких» исследованиях, основывающихся на клиническом опыте или проецируемых из исследований, у которых анализировали данные взрослых.

Несмотря на то что такой эклектический подход обеспечивает нас отправной точкой для действий, существуют весомые отличия между взрослыми и детьми, далеко не последним из которых является дозирование препаратов и кратность их приема. В нижеследующих таблицах (табл. 1–3) приведены данные о возможных схемах дозирования НФГ, НМГ и варфарина у детей. Эти данные основываются на весьма фрагментарных фактах литературы о проблеме инсульта у детей, на результатах исследований с участием взрослых пациентов и на опыте экспертов в этой области.

### Поддерживающее лечение детей с острым ишемическим инсультом

Кроме препаратов, позволяющих снизить риск повторного инсульта, существуют некоторые общие меры, которые часто применяют при лечении инсульта у детей.

Коррекция гипоксемии является адекватной мерой в лечении всех детей; возможно, что эта мера является еще более важной при ИИ в свете концепции об ишемической полутени. Нет доказательных данных о том, что дополнительное снабжение кислородом является полезным для пациентов, у которых не отмечали гипоксии. Подобным образом значение гипербарической оксигенации не установлено, кроме как у пациентов с декомпрессионной (кессонной) болезнью или воздушной эмболией после кардиохирургических вмешательств.

Большинство врачей стараются остановить судорожные приступы вне зависимости от клинической ситуации, в особенности у лиц с инсультом. Однако доступно недостаточно данных о том, что применение противосудорожных препаратов необходимо детям с ИИ при отсутствии клинических или электрофизиологических признаков судорожной активности. Наряду с коррекцией дегидратации и анемии рекомендуется контроль гликемии.

Существуют экспериментальные доказательства того, что лихорадка усугубляет церебральные повреждения; даже на фоне отсутствия клинических

исследований, контроль температуры тела после инсульта интуитивно является обоснованным. Недостаточно доказательных данных, чтобы рекомендовать к применению гипотермию (методы снижения температуры тела).

#### Рекомендации по поддерживающей терапии после инсульта

1. Поддерживающие меры при остром ИИ должны включать контроль температуры тела (лихорадки), поддержание нормальной оксигенации, контроль системной гипертензии и нормализацию показателя глюкозы в сыворотке крови (1, С).
2. У детей с инсультом необходимо корригировать дегидратацию и анемию (2а, С).
3. Нет доказательных данных в пользу того, что дополнительное снабжение кислородом необходимо для детей с инсультом, у которых не отмечено гипоксемии (3, С).
4. Профилактическое назначение противосудорожных средств детям, перенесшим ИИ, при отсутствии признаков судорожной активности (клинических и электроэнцефалографических) необязательно (3, С).
5. При отсутствии дополнительных данных в поддержку эффективности и безопасности гипотермии метод не следует применять у детей с инсультом, кроме как в исследовательских целях (3, С).

### Медикаментозные средства вторичной профилактики ишемического инсульта у детей — обзор рекомендаций

#### Нефракционированный и низкомолекулярные гепарины

1. Терапия НМГ является эффективной мерой долгосрочной антикоагуляции у детей со значительным риском развития повторной кардиальной эмболии, ТЦВС и некоторых гиперкоагуляционных состояний (1, С).

Таблица 1. Протокол применения НМГ у детей

Препарат	Начальная терапевтическая доза	Начальная профилактическая доза
Ревипарин, доза, зависящая от массы тела, ЕД/кг на 12 ч		
< 5 кг	150	50
> 5 кг	100	30
Эноксапарин, доза, зависящая от возраста, мг/кг на 12 ч		
< 2 мес	1,5	0,75
> 2 мес	1,0	0,5
Далтепарин, доза для детей любого возраста, ЕД/кг на 24 ч	129 ± 43	92 ± 52
Тинзапарин, доза, зависящая от возраста, ЕД/кг		
0–2 мес		275
2–12 мес		250
1 год–5 лет		240
5–10 лет		200
10–16 лет		275

2. Протоколы, приведенные в таблицах 1 и 2, являются важным подходом к инициации и последующей коррекции антикоагулянтной терапии НМГ у детей с инсультом, которым требуется назначение этих препаратов (2а, С).
3. Во время уточнения причины инсульта может рассматриваться применение НМГ или НФГ у детей в течение одной недели после ишемического инсульта (2b, С).

#### Варфарин

1. Антикоагулянтная терапия варфарином является необходимой мерой долгосрочной профилактики у детей со значительным риском развития повторной кардиальной эмболии, ЦЦР, ТЦВС и некоторых гиперкоагуляционных состояний (2а, С).
2. Протокол, приведенный в таблице 3, представляет собой важный подход к инициации и дальнейшему

Таблица 2. Протокол системного назначения гепарина и оценки лечения у детей\*

Стадия	АЧТВ**, с	Доза, ЕД/кг	Длительность, мин	Изменение частоты, %	Повторное определение АЧТВ
Нагрузочная (некоторые врачи пропускают этот шаг)		75 внутривенно в течение 10 мин			
<i>Начальная поддерживающая</i>					
Дети в возрасте до 1 года		28/ч			
Дети в возрасте старше 1 года		20/ч			
Коррекции (доза гепарина подбирается с целью поддержания АЧТВ в пределах 60–85 с, основываясь на допущении о соответствующем уровне антифактора 10а в 0,35–0,70)	< 50	50	0	10	4 ч
	50–59	0	0	10	4 ч
	60–85	0	0	0	На следующий день
	86–95	0	0	–10	4 ч
	96–120	0	30	–10	4 ч
> 120	0	60	–15	4 ч	

Примечания: \*набирать кровь с целью определения АЧТВ после введения нагрузочной дозы и через 4 ч после любого изменения скорости инфузии; если АЧТВ в пределах терапевтических значений — ежедневно проводить развернутый анализ крови и определять АЧТВ.

\*\*АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Таблица 3. Протокол антикоагулянтной терапии варфарином у детей

Стадия	МНО	Дозы
1-й день	1,0–1,3	0,2 мг/кг перорально
2–4-й день	1,1–1,3	Повторить нагрузочную дозу (за 1-й день)
	1,4–1,9	50% нагрузочной дозы
	2,0–3,0	50% нагрузочной дозы
	3,1–3,5	25% нагрузочной дозы
	> 3,5	Отменить до тех пор, пока МНО < 3,5, затем продолжить лечение (поддерживающая терапия)
Поддерживающая терапия	1,1–1,4	Повысить дозу на 20%
	1,4–1,9	Повысить дозу на 10%
	2,0–3,0	Без изменений
	3,1–3,5	Снизить дозу на 10%
	> 3,5	Отменить до тех пор, пока МНО < 3,5, затем продолжить лечение (поддерживающая терапия)

проведению терапии варфарином у детей с инсультом, которым требуется назначение этого препарата (2а, С).

#### Аспирин и другие антиагреганты

1. Аспирин является важным препаратом для вторичной профилактики острого ИИ у детей, у которых инфаркт не является следствием СКБ, а также у тех пациентов, у которых, как предполагается, нет риска повторной эмболии или тяжелого гиперкоагуляционного расстройства (2а, С).
2. Необходимой инициальной профилактической дозой аспирина для детей является 3–5 мг/кг/сут (2а, С). Если на фоне терапии в такой дозе развиваются побочные эффекты, необходимо снизить дозу до 1–3 мг/кг (2b, С).
3. Детям, которые принимают аспирин с целью профилактики инсульта, следует проводить вакцинацию против ветряной оспы, а также вводить гриппозную вакцину с тем, чтобы снизить риск развития синдрома Рея (2а, С). Необходимо отменять аспирин на время, когда ребенок болеет гриппом или ветряной оспой (2а, С).

#### Применение тромболитиков у детей с инсультом

1. Может рассматриваться вопрос о назначении рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена (рТАП) детям с ТЦВС (2b, С).
2. До тех пор, пока не будет доступно больше данных о безопасности и эффективности, рТАП в целом не рекомендуется применять у детей вне клинических исследований (3, С). Однако нет единой точки зрения о

применении рТАП у подростков, которые соответствуют критериям отбора, используемым у взрослых.

#### Скрининг родственников

Многие тромбофилии являются наследственными. Когда у ребенка с инсультом выявляют тромбофилическое состояние, его родственники могут также быть носителями патологических генов и иметь повышенный риск развития раннего тромбоза. У матери детей, перенесших перинатальный инсульт, могут отмечаться тромбофилические состояния, даже если у ребенка они не выявлены; показана связь перинатального инсульта у новорожденных и наличия тромбофилических состояний как у матери, так и у ребенка.

Хирургические операции, иммобилизация, беременность, послеродовой период и применение пероральных контрацептивов у лиц-носителей патологических генов повышают риск развития патологического тромбоза на фоне упомянутых состояний. Дискуссионным остается вопрос о значимости протромботических факторов риска в развитии осложнений беременности, таких как повторное невынашивание. Известно, что мутация метилентетрагидрофолатредуктазы у матери связана с повышенным риском развития дефектов нервной трубки у детей.

#### Рекомендации относительно скрининга родственников

1. Скрининг на предмет тромбофилии может предлагаться членам семей детей с ИИ или ТЦВС и известными тромбофилическими состояниями. Следует информировать членов семьи о пользе и риске такого скрининга (2а, С).
2. Скрининг на предмет тромбофилии можно предлагать матерям детей с ИИ, который развился до, во время или непосредственно после рождения, даже если тромбофилические состояния не были выявлены у новорожденного. Следует информировать мать о пользе и риске такого скрининга (2а, С).

Цереброваскулярные заболевания среди детей и подростков отмечают относительно часто и в настоящее время нередко обсуждают в литературе. Однако из-за достаточно низкой частоты инсульта у детей сложно планировать клинические исследования, нацеленные на улучшение лечения. Существует довольно существенные возрастные отличия в причинах, проявлениях и лечении пациентов с инсультом, о которых следует помнить при попытках экстраполировать наши знания об этой проблеме у взрослых на детей. Для лучшего понимания особенностей этой важнейшей группы состояний, крайне необходимы дальнейшие исследования.

*Tiina Sairanen<sup>1</sup>, Mari Kanerva<sup>2</sup>, Leena Valanne<sup>3</sup>,  
Jukka Lyytinen<sup>1</sup>, Eero Pekkonen<sup>2</sup>*

# Синдром Черджа — Стросс как необычная причина инсульта с геморрагической трансформацией у пациента без кардиоваскулярных факторов риска

## Описание клинического случая

В середине января 2010 г. 49-летний мужчина с бронхиальной астмой и назальными полипами в анамнезе проснулся в половине первого ночи с ощущением отека языка. После того как он встал, он ощутил парестезии в левой руке, затем развился парез левой части лица. По прибытию персонала скорой медицинской помощи, пациент сидел, его речь была смазана, сила в мышцах конечностей сохранена. Из-за того, что легкий гемипарез был связан с пробуждением, пациента не рассматривали как кандидата для проведения тромболизиса.

Пациент никогда не курил, в анамнезе не было указано на кардиальные симптомы, гипертензию, гиперлипидемию, диабет или мигрень. Он находился в отличной физической форме, 2 дня назад проехал на лыжах 10 км по пересеченной местности. Более того, ранее он принимал участие в нескольких марафонах. При физикальном осмотре в отделении неотложной помощи у пациента отмечалась легкая пронация и некоторое замедление движений в левой руке при пробе на диадохокinesis, а также остаточные явления пареза и парестезий лица (ниже глазной щели). На компьютерной томограмме (КТ) головы и обзорной рентгенограмме грудной клетки не было выявлено патологических изменений. Пациент был госпитализирован в неврологическое отделение с рабочим диагнозом «инфаркт в области ствола мозга», была назначена ацетилсалициловая кислота в нагрузочной дозе 250 мг с последующим переходом на дозу в 100 мг в день перорально.

На следующий день при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головы и МР-ангиографии в FLAIR-режиме был выявлен свежий малый инфаркт в зоне лучистого венца (рисунок, А), в DW-режиме (диффузно-взвешенном) в зоне патологического процесса отмечалась ограниченная диффузия, характерная для инфарктирования (рисунок, В), а также трехмиллиметровое гемосидериновое кольцо в области ограда (putamen) с правой стороны (рисунок, С). МР-ангиограмма внутричерепных сосудов и сосудов шеи без особенностей. На 4-й день левосторонний гемипарез эволюционировал в сенсорно-моторную гемиплегию. На КТ головы выявлено распространенное правостороннее внутримозговое кровоизлияние в области базальных ядер, распространяющееся в лучистый венец (рисунок, D). Применяли вспомогательные методы исследования, в частности транскраниальную доплерографию, на которой были выявлены микроэмболы с правой стороны, признаки которых усиливались при проведении приема Вальсальвы. Соответственно, при трансторакальной эхокардиографии был заподозрен дефект межпредсердной перегородки (ДМП) с шунтированием крови. У пациента отмечалась мутация гена гетерозиготного фактора свертывания 5 R506Q, то есть резистентность к активированному протеину С (АПС).

При поступлении в крови был выявлен невысокий лейкоцитоз ( $9,2 \times 10^9/\text{л}$ ), а показатель С-реактивного белка (СРБ) составлял 7 мг/л. На КТ головы отмечали признаки асимптомного пансинюита с вовлечением

Departments of Neurology<sup>1</sup> and Infectious Diseases<sup>2</sup>, Helsinki University Central Hospital, and Helsinki Medical Imaging Center<sup>3</sup>, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland.

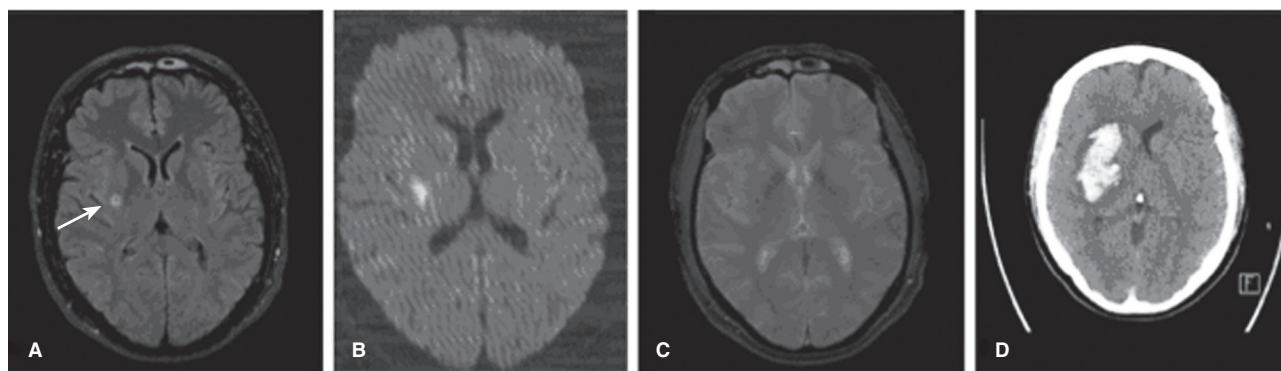


Рисунок. МРТ головы при поступлении (А–С) и контрольная КТ головы на 4-й день после прогрессирования симптоматики (D)

Примечание: на аксиальном срезе в режиме FLAIR стрелкой указан острый инфаркт в области правой ограды (А). При диффузно-взвешенной визуализации отмечается ограничение диффузии в области патологического процесса, что соответствует инфарцированию (В). В T2-режиме визуализируется небольшое кровоизлияние (черная точка) в инфарцированной зоне (С). На 4-й день на КТ отмечается прогрессирование геморрагической трансформации в области ограды (D).

лобной, решетчатой и левой основной пазух, ввиду чего пациент получал амоксициллин перорально. За первые 10 дней показатель СРБ повысился до 185 мг/л, а количество лейкоцитов — до  $20,7 \times 10^9/\text{л}$ . На рентгенографии грудной клетки не выявили патологических изменений. Была произведена пункция верхнечелюстной пазухи, из взятых образцов гноя получена культура бактерий, представленная колиформами и нормальной локальной флорой, чувствительная к назначенным антибиотикам. Эмпирическая терапия была модифицирована, препарат заменен на цефуроксим и метронидазол, а затем на комбинацию пиперациллин/тазобактам; после этого позитивных изменений показателей воспаления не выявляли. У пациента отмечалась высокая температура (до  $38,8^\circ\text{C}$ ) и интенсивная мышечная боль, но результаты посева крови были отрицательными. Затем была проведена КТ всего тела с контрастированием, на котором выявлены распространенные двусторонние нодулярные инфильтраты в области грудной клетки и во всех долях легких, а также реактивные лимфатические узлы в области верхнего средостения. Проведение бронхоальвеолярного лаважа не представлялось возможным ввиду геморрагического инфаркта мозга.

Была проведена консультация инфекциониста, выполнены дополнительные анализы, которые показали значительную эозинофилию —  $4,89\text{--}9,8 \times 10^9/\text{л}$  (30–42%), повышенный титр антинейтрофильных цитоплазматических антител (P-ANCA) — 200 при референтном значении < 20, повышенный показатель антител к миелопероксидазе в крови (63,4 ЕД/мл при референтном значении < 6) и несколько повышенное содержание антител к протеиназе 3 в сыворотке крови (9,9 ЕД/мл при норме < 4), сниженный показатель IgA (0,74 г/л; референтное значение 0,88–4,84), нормальный IgG, но повышенный IgG4 (4,45 г/л при норме 0,08–1,4) (таблица). Пациент не бывал в тропических странах. При анализе кала не было выявлено паразитов, в частности амёб и *Strongyloides*; в сыворотке крови также не было выявлено антител к *Trypanosoma*, *Toxocara*, *Echinococcus*, *Fasciola*, *Schistosoma*, *Filaria*, *Strongyloides* и *Toxoplasma*. Кроме того, были проведены серологические тесты

с целью диагностики ВИЧ, CMV, EBV, HSV-1/2, HAV, HBV, HCV (вирус иммунодефицита человека, герпесвирусы и возбудители вирусных гепатитов А, В и С) — все отрицательные. Антифосфолипидные антитела не выявлены. При HLA-типировании выявлен аллель В\*35 (гетерозиготная мутация).

При морфологическом исследовании аспиратов костного мозга отмечена выраженная эозинофилия; хромосомный анализ без особенностей. Анализ на предмет наличия *M. tuberculosis* негативный.

Сочетание астмы, синусита, назальных полипов и эозинофилии при позитивных показателях антинейтрофильных и антинейтрофильных антител вызвало подозрение на предмет наличия синдрома Черджа — Стросс; было принято решение назначить 3-дневную пульс-терапию метилпреднизолоном (1 г/день). Через 3 дня и месяц после начала терапии эозинофилы и ANCA-антитела не выявлены. Бета-лактамы антибиотиков были заменены на клиндамицин и ципрофлоксацин. На момент установления диагноза не было отмечено кожных, суставных, кардиальных проявлений или признаков периферической невропатии; данные МР-ангиографии сосудов головы были непримечательны в плане диагностики васкулита центральной нервной системы (ЦНС) как причины геморрагического инсульта. С целью верификации диагноза не подвергался исследованию ликвор и не проводилась биопсия мозга, так как существовала острая необходимость начать иммуномодулирующую терапию ввиду подозрения на наличие

Таблица. Показатели аутоантител на момент диагностики синдрома Черджа — Стросс и после иммуносупрессивной терапии

Антитела	Значение через 1 нед	Референтные показатели	Значение через 1 мес
S-ANCA			
S-Pr3AbG	9,9 МЕ/мл	< 4	< 2 МЕ/мл
S-MPOAbG	63,4 МЕ/мл	< 6	< 2 МЕ/мл
S-C-ANCIF	< 20 титров	< 20	< 20 титров
S-P-ANCIF	200 титров	< 20	< 20 титров
S-ANAAb	80	< 80	< 80



синдрома Черджа — Стросс с очень высокой эозинофилией. При биопсии слизистой оболочки носа васкулит не был подтвержден. Биопсию почки не проводили; однако на КТ отмечались шипоподобные (wedge-like) патологические изменения, характерные для инфаркта почки. Кроме того, в анализе мочи отмечалась легкая микроскопическая гематурия и протеинурия (834 мг/л). Показатель аланинаминотрансферазы на некоторое время повысился до 509 ЕД/л.

После 3-дневной парентеральной терапии кортикостероидами в высоких дозах пациент 2 нед принимал циклофосфамид и преднизолон перорально, до того момента, когда у него развилась пролонгированная нейтропения и лихорадка. За это время у него также развилась кишечная непроходимость, которую лечили консервативно. Затем была проведена колоноскопия и выявлен тубулярный полип прямой кишки; ишемия или воспалительные изменения не отмечены. В это время в качестве вспомогательной иммуномодулирующей терапии был назначен иммуноглобулин (0,4 г/кг внутривенно), который вводили каждые 3 нед в комбинации с пероральными кортикостероидами.

К сожалению, через 3 мес после начала иммуносупрессивной терапии, на фоне лечения кортикостероидами (преднизолон 20 + 10 мг) и азатиоприном (100 мг), у пациента внезапно развился перитонит. При лапароскопии была выявлена перфорация подвздошной кишки, однако гистологические изменения, характерные для васкулита, не отмечены. Была проведена электронейромиография, результаты которой указывали на васкулитоподобные нейропатические изменения, но несмотря на это, данные биопсии в области *m. vastus lateralis* были непримечательны, без признаков некротизирующего васкулита.

По причине наличия левосторонней сенсорно-моторной гемиплегии и психологических симптомов, пациенту была показана физио- и эрготерапия и нейропсихологическая реабилитация, которая активно проводилась после развития упомянутых осложнений. Практически 7 мес после описанных событий пациент проходил реабилитацию в специализированном нейрореабилитационном учреждении.

## Обсуждение

В этой публикации сообщается о случае геморрагического инфаркта мозга у мужчины среднего возраста, у которого не отмечалось типичных факторов риска. При интенсивном обследовании было выявлено несколько, хоть и редких, но возможных предрасполагающих факторов. У пациента отмечали ДМП и мутантный гетерозиготный фактор свертывания 5 R506Q, то есть резистентность к АПС, которая вполне могла быть единственной причиной инфаркта. В то же время сочетание высокого эозинофильного лейкоцитоза с лихорадкой, мышечной болью, резистентным к лечению синуситом и легочными инфильтратами указывало на васкулит мелких сосудов, что подтверждалось позитивными тестами на наличие Р-АНСА. Диагноз не мог быть

подтвержден посредством биопсии слизистой оболочки носа, кишечника или подкожной клетчатки во время проведения иммуносупрессивной терапии. Воспалительное заболевание пациента дало быстрый ответ на лечение, однако затем ему все же требовалась 7-месячная нейрореабилитация.

В последние 10 лет все больше подчеркивается значение открытого овального окна (PFO) в развитии ишемического инсульта. В недавнем метаанализе сообщалось, что PFO имеет сильную связь с инсультом у пациентов в возрасте моложе 60 лет, и в особенности это касается подгруппы пациентов с «криптогенным» инсультом. Предполагалось, что ряд факторов повышает риск развития первого или повторного инсульта у пациентов с PFO. Они включают: более молодой возраст, сочетание PFO с предсердной септальной аневризмой, наличие шунтирования справа налево в покое, размер PFO и связь с тромбофилическими состояниями. Данный пациент имел 3 из 5 упомянутых факторов. Наиболее часто отмечающиеся наследственные гиперкоагуляционные состояния включают резистентность к АПС из-за мутации фактора 5 (Leiden), про-тромбина 20210A, дефицит протеина C, S и AT III. Гиперкоагуляционные состояния обычно клинически проявляются венозными тромбозами, реже — артериальными, и в частности ишемическим инсультом. Парадоксальная артериальная эмболия церебральных артерий может развиваться из-за тромбов, образовавшихся в глубоких венах ног и тазовых венах у пациентов с ДМП или PFO. Часто считают, что наследуемая тромбофилия у пациентов с инсультом скорее является совпадением, а не причинным фактором. Исследования, которые проводились у данного пациента, не включали тесты на предмет наличия тромбоза глубоких или тазовых вен, ввиду чего этиологическая роль мутации фактора 5 и ДМП осталась неуточненной. Кроме того, развитие первично маленького инфаркта мозга в состоянии покоя — нетипичная ситуация для кардиоэмболии. Весьма вероятно, что большое количество эозинофилов также способствовало развитию тромбофилии у этого пациента.

Васкулиты мелких сосудов включают гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, синдром Черджа — Стросс, пурпuru Шенлейна — Геноха, кожный лейкоцитокластический васкулит и эссенциальный криоглобулинемический васкулит. Первые три характеризуются наличием циркулирующих ANCA-аутоантител. Считается, что эти антитела имеют патогенетическое значение, так как *in vivo* они оказывают влияние на функции нейтрофилов. Предполагается, что у пациентов с некротизирующим васкулитом индуцированное ANCA высвобождение токсических радикалов кислорода и «вредных» ферментов нейтрофилов медирует сосудистое воспаление. Кроме того, аллель HLA-B\*35, который был выявлен у данного пациента, был ассоциирован с эндотелиальной дисфункцией, усилением апоптоза мононуклеаров и быстрым прогрессированием

заболевания при ВИЧ-инфекции, что вероятно могло играть свою роль в воспалительном каскаде.

Синдром Черджа — Стросс является наиболее часто отмечающимся ANCA-васкулитом. Последний обычно проявляется в зрелом возрасте, как в нашем случае. При первичном системном васкулите повреждаются стенки сосудов, что приводит либо к обструкции, либо к стенозу или дилатации, и следовательно, вызывает геморрагические или ишемические последствия. Кроме васкулита, при синдроме Черджа — Стросс может отмечаться гранулематозное воспаление. Желательно, чтобы диагноз васкулита мелких сосудов основывался не только на клинических данных, но и на данных гистопатологического исследования вовлеченного органа. В данном случае, сочетание астмы, синусита, назальных полипов в анамнезе, эозинофилии и патологических изменений со стороны легких наряду с выявлением антинуклеарных и антинейтрофильных антител послужило «заменой» биопсии вовлеченного органа. Кроме того, данные электронейромиографии, визуализации почек и исследования осадка мочи были подозрительны на предмет васкулита. Ранее сообщалось о церебральных инфарктах как о проявлениях или осложнениях синдрома Черджа — Стросс у 3 пациентов. Также сообщалось о случае внутримозгового

кровоизлияния как редкого следствия обсуждаемого синдрома и о развитии множественных церебральных инфарктов вследствие кардиальной эмболии у женщины пожилого возраста с гиперэозинофилией и предполагаемым вовлечением в процесс сердца.

Стандартной терапией для индукции ремиссии при системных ANCA-васкулитах является комбинация циклофосфамида и глюкокортикоидов. Такую терапию получал и данный пациент, в частности при наличии тяжелых проявлений заболевания со стороны ЦНС и системных органных поражений (включая легочные инфильтраты). Диагностическое предположение о синдроме Черджа — Стросс также поддерживает тот факт, что отмечался ответ в виде изменения показателя эозинофилов и аутоантител в крови на фоне иммуносупрессивной терапии. Перфорация подвздошной кишки могла быть ятрогенным осложнением, однако из-за отсутствия каких-либо других факторов риска предполагалось, что причиной является васкулит сосудов кишечника, несмотря на нормальные результаты биопсии кишечника во время лечения.

*Статья впервые опубликована в журнале Case Reports in Neurology, 2011; 3: 32–38.*

*Перевод подготовил К. Кремец.*

## Наша справка

Синдром Черджа — Стросс (другой вариант транскрипции — «синдром Черга — Страус», от англ. «Churg — Strauss syndrome»), также известный как «аллергический гранулематоз», представляет собой аутоиммунный васкулит средних и мелких сосудов, который в результате приводит к некрозу. Этот синдром по своей сути близок к гранулематозу Вегенера и микроскопическому полиангииту, при которых выявляются антитела к нейтрофилам (ANCA-антитела). Заболевание было впервые описано в 1951 г. врачами из клиники Mount Sinai (Нью-Йорк, США) — Jacob Churg и Lotte Strauss [1].

При этом патологическом состоянии преимущественно поражаются сосуды легких, что клинически проявляется тяжелыми формами астмы (рис. 1); затем, по частоте поражения следуют сосуды органов системы пищеварения и периферические нервы, сердце, кожа и почки (рис. 2) [2].

Синдром Черджа — Стросс отмечается достаточно редко: заболеваемость в США составляет 1–3 случая на 100 тыс. населения в год, а в мире — примерно 2,5 на 100 тыс. Мужчины болеют несколько чаще, чем женщины [2].

По своей патологической сути синдром является аутоиммунным гранулематозным васкулитом мелких и средних сосудов. Причина его неизвестна. В крови выявляется повышение IgG и IgE, ревматоидный фактор и ANCA-антитела. Возможным генетическим фактором риска является наличие аллеля HLA-DRB4.

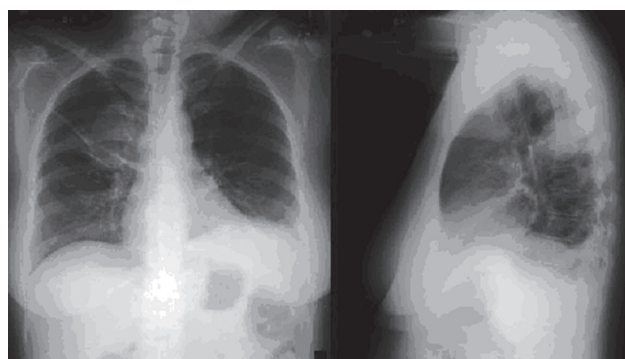


Рис. 1. Преходящие инфильтраты в легких у пациентки с синдромом Черджа — Стросс



Рис. 2. Кожная сыпь при синдроме Черджа — Стросс. При биопсии выявлен эозинофильный лейкоцитокластический ангиит с формированием гранулем

Американским обществом ревматологов были предложены диагностические критерии синдрома Черджа — Стросс [3]. Они представляют собой 6 признаков, наличие 4 из которых с 85% чувствительностью и 99,7% специфичностью свидетельствует в пользу диагноза, а именно:

- астма (экспираторные, свистящие хрипы);
- эозинофилия в периферической крови, превышающая 10%;
- синусит;
- легочные инфильтраты (могут быть проходящими);
- гистологическая картина васкулита с экстравазацией эозинофилов;
- моно- или полиневрит.

Французскими исследователями была предложена шкала оценки риска летального исхода при синдроме Черджа — Стросс [4]. Она называется «шкала пяти факторов» (FFS — «five-factor score») и включает следующие показатели:

- нарушение почечной функции (креатинин > 140 мкмоль/л);
- протеинурия > 1 г за 24 ч;
- кровоизлияния в органы пищеварительного тракта, инфаркт или панкреатит;
- вовлечение ЦНС;
- кардиомиопатия.

При наличии 1 из этих 5 факторов заболевания расценивается как тяжелое и сопровождается 26% летальностью. При наличии 2 или более факторов летальность составляет 46% или более, а заболевание расценивается как очень тяжелое. Если все 5 отсутствуют — летальность составляет 11,9%.

Лечат заболевание глюкокортикоидами (преднизолон) и иммуносупрессивными препаратами (азатио-

прин и циклофосфамид). На фоне такой терапии может развиваться ремиссия, однако заболевание является хроническим и пожизненным. Согласно данным систематического обзора 2007 г., пациентам с синдромом Черджа — Стросс следует назначать стероиды в высокой дозе, а тем, у которых балл по FFS > 1, следует проводить пульс-терапию циклофосфамидом (причем 12 циклов более эффективны относительно профилактики рецидивов, чем 6 циклов). Поддерживать ремиссию можно менее токсичными препаратами, такими как азатиоприн и метотрексат.

От этого заболевания страдал музыкант Ben Watt, который написал мемуары об истории своей болезни («Пациент») [5]. В 2007 г. синдром был диагностирован у президента Нигерии Umaru Musa Yar'Adua (2007–2010), который умер в собственном офисе от осложнений [5].

## Литература

1. Churg J., Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angitis, and periarteritis nodosa // Am. J. Pathol. — Mar–Apr 1951; 27 (2): 277–301.
2. Farid-Moayer M., Lowe ST. Churg-Strauss Syndrome. eMedicineRheumatology.
3. Masi A.T., Hunder G.G., Lie J.T. et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis) // Arthritis Rheum. — Aug 1990; 33 (8): 1094–1100.
4. Guillevin L., Lhote F., Gayraud M., Cohen P. et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients // Medicine (Baltimore). — Jan 1996; 75 (1): 17–28.
5. Churg-Strauss syndrome. In Wikipedia — free encyclopedia ([http://en.wikipedia.org/wiki/Churg-Strauss\\_syndrome](http://en.wikipedia.org/wiki/Churg-Strauss_syndrome)).

Подготовил К. Кремец.

• НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ • НОВИНИ •

## Полезна ли гипотензивная терапия в острый период инсульта?

Повышенное артериальное давление (АД) в острый период инсульта связывают с неблагоприятным функциональным прогнозом и повышенным риском развития повторного инсульта. Хотя в соответствии с данными ряда клинических и доклинических исследований, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), кроме долгосрочного гипотензивного, оказывают нейропротекторное действие при их назначении в острый период, в этом отношении недостаточно доказательных данных.

С тем, чтобы уточнить вопрос об эффективности гипотензивной терапии БРА кандесартаном в острый период инсульта, Sandset и соавторы провели двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SCAST (The angiotensin-receptor blocker candesartan for treatment of acute stroke). 2004 пациента с ишемическим или геморрагическим инсультом в острой фазе, поступивших в течение 30 ч после появления симптомов и имевших высокое АД (САД > 144 мм рт. ст.), в течение 7 дней получали кандесартан 4 мг (с последующим повышением дозы до 16 мг на 3–7-й день) или плацебо. Во время лечения АД было значительно ниже в группе пациентов, принимавших кандесартан, по сравнению с больными, получавшими плацебо. Однако через 6 мес частота достижения сосудистой комбинированной конечной точки (сосудистая смерть, инфаркт миокарда или инсульт) для

обеих групп значительно не отличалась, а среди пациентов, принимавших кандесартан, достоверно чаще отмечались плохие функциональные исходы.

По данным недавно обновленного метаанализа исследований по проблеме гипотензивной терапии при инсульте, в который было включено и это исследование, на фоне гипотензивной терапии не было отмечено снижения частоты смертей или степени зависимости (инвалидизации). Таким образом, результаты исследования SCAST поддерживают ранее полученные данные о неэффективности гипотензивной терапии в первые 7 дней после острого инсульта. В настоящее время проводятся клинические исследования с более длительным периодом наблюдения, в которых применяются другие препараты; возможно, они предоставят больше информации о необходимости гипотензивной терапии в острый период инсульта. Однако не следует забывать, что оценка отдельного способа лечения и оценка эффективности терапии в целом — разные вещи. Так, большинство пациентов, перенесших инсульт, выписывают из стационара в течение недели, и если им не назначить гипотензивную терапию, то есть вероятность того, что позже им она так и не будет назначена, а значит риск повторного инсульта будет выше.

[www.neurology.jwatch.org](http://www.neurology.jwatch.org)

Перевод подготовил К. Кремец.

## Анкета читателя\*

Мы ждем ваших отзывов! Заполните, пожалуйста, анкету и отправьте ее в редакцию по адресу:  
ООО «ОИРА «Здоровье Украины»,  
ул. Светлицкого, 35А, г. Киев, 04123

ФИО \_\_\_\_\_

Специальность и место работы \_\_\_\_\_

Индекс \_\_\_\_\_

Город/село \_\_\_\_\_

Район \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_

Улица \_\_\_\_\_ Дом \_\_\_\_\_ Корпус \_\_\_\_\_ Квартира \_\_\_\_\_

Ваш телефон (дом., раб., моб.) \_\_\_\_\_

Ваш e-mail \_\_\_\_\_

1. Понравился ли Вам этот номер журнала «Практическая ангиология»? \_\_\_\_\_

2. Назовите лучшие, по Вашему мнению, материалы этого номера: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

3. Публикации каких авторов Вы хотели бы видеть на страницах журнала «Практическая ангиология»? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

4. Статьи на какие темы Вы бы хотели прочесть в следующих номерах? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Какие профессиональные издания Вы читаете (украинские и зарубежные)? Почему они Вам интересны? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6. Что, на Ваш взгляд, отличает «Практическую ангиологию» от других журналов? \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

7. Какой формат подачи материалов для Вас наиболее интересен:

Стандарты и рекомендации ведущих научных обществ

Результаты новейших клинических исследований

Статьи отечественных специалистов

Клинические случаи

Обзоры

Другое (укажите) \_\_\_\_\_

8. Является ли наше издание эффективным в повышении врачебной квалификации?  
\_\_\_\_\_

9. Хотите ли Вы стать автором публикаций в нашем журнале? На какую тему?  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

\*Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени их хранение.

Подпись \_\_\_\_\_

