

**Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки и техники, академик Академии высшей школы Украины, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология»**

# Новое в диагностике и лечении сосудистой патологии головного мозга

## Достижения в диагностике и лечении острых нарушений мозгового кровообращения

**Сосудистые заболевания головного мозга остаются основной причиной смертности и инвалидности населения планеты. Поэтому интерес исследователей во всем мире направлен на изучение новых причин и механизмов развития наиболее тяжелой формы сосудистых заболеваний головного мозга – мозгового инсульта (МИ), разработке новых методов диагностики, лечения и профилактики этой патологии.**

Инсульт – гетерогенное заболевание, в основе развития которого лежит свыше 150 причин. Тем не менее согласно данным эпидемиологических исследований в 25–30% случаев причину инсульта установить не удается. Криптогенные инсульты стали предметом серьезных исследований, особенно это касается криптогенного ишемического инсульта. Продолжается поиск новых причин развития заболевания.

### ТИА или инсульт?

В настоящее время пересматривается понятие ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Это связано с тем, что в последние годы достигнуты значительные успехи в диагностике цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), во многом схожие с достижениями кардиологии, хотя эти успехи были связаны не с разработкой новых биологических маркеров, а с совершенствованием визуализирующих методик. Изобретение диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВМРТ) неизмеримо расширило возможности неврологов при выявлении необратимых ишемических поражений головного мозга. Большая чувствительность ДВ-МРТ по сравнению с контрастной компьютерной томографией (КТ) и T2-взвешенной МРТ объясняется изменениями, внесенными в основные принципы диагностики ЦВЗ. Своеобразным катализатором этих изменений стало появление и широкое внедрение динамической перфузионной КТ, обладающей высокой чувствительностью при раннем выявлении необратимых изменений в головном мозге за счет картирования кровенаполнения головного мозга.

До настоящего времени при диагностике и лечении ЦВЗ применялись временные, а не морфологические критерии для дифференциации инсульта и ТИА. Основные понятия, которые легли в основу классификации ишемии головного мозга, были сформулированы в 1950–1960 гг. Согласно им длительность сохранения неврологического дефекта лучше всего характеризует риск необратимого поражения вещества мозга.

ТИА считали неврологической дисфункцией, связанной с ишемией головного мозга или сетчатки глаза и продолжающейся в течение 24 часов и менее, или обратимым ишемическим неврологическим нарушением (ОИНН), наблюдаемым на протяжении от суток до 3 недель. Инсульт, характеризующийся ишемией головного мозга (ИГМ), диагностировали лишь в случае, если симптомы заболевания держались дольше 3 недель. Таким образом, для разделения ТИА, ОИНН и инсульта использовали различные временные интервалы, окончательные сроки – сутки и 3 недели. Поначалу диагностика этих состояний в зависимости от длительности неврологического дефицита была удобной для использования в клинической практике. Однако по мере развития фундаментальной и клинической неврологии этот подход стал вызывать много вопросов у врачей. В 1970-х гг. появилась КТ, в 1980-х гг. – МРТ, в 1990-х гг. – ДВ-МРТ, в 2000-х гг. –

перфузионная КТ. Каждый из этих методов был еще одним шагом к точной диагностике ишемического повреждения головного мозга.

В результате этих разработок временные интервалы для диагностики ОИНН, как и термин, были признаны устаревшими, и большинством неврологов, специализирующихся на ведении больных с инсультом, отказались от их употребления. По мнению многих исследователей, разграничивать ТИА и ИГМ следует на основании морфологических критериев. В 2002 г. рабочая группа по ТИА предложила следующее ее определение: «...короткий эпизод неврологической дисфункции в связи с очаговой ишемией головного мозга или сетчатки глаза (обычно клинические проявления сохраняются менее часа); свидетельства острой ИГМ при проведении нейровизуализации отсутствуют». Несмотря на некоторую критику, морфологическое определение ТИА было признано ведущими специалистами, независимыми согласительными комиссиями и авторами многоцентровых клинических исследований.

Включение в определение ТИА морфологических, а не временных критериев стало большим достижением сосудистой неврологии XXI в., однако до сих пор оно не привело к пересмотру определения ИГМ. Для дальнейшего развития нозологической классификации ЦВЗ необходимо дать точное определение ИГМ.

Ведущие эксперты в области инсультологии предлагают следующую формулировку: «ИГМ представляет собой гибель клеток головного мозга или сетчатки глаза в связи с длительной ишемией». Согласно этому определению ИГМ считается как полный, так и неполный инфаркт.

Существующее сегодня понятие ИГМ включает симптомные и бессимптомные инфаркты. В отличие от ТИА, которая всегда протекает с клиническими проявлениями, ИГМ может быть бессимптомной. При симптомном ишемическом инсульте инфаркт в ЦНС сопровождается появлением очаговой неврологической симптоматики, характерной для повреждения головного, спинного мозга или сетчатки глаза. При бессимптомном, «немом», ишемическом инсульте инфаркт в ЦНС не имеет клинических проявлений.

В основе современных медицинских диагнозов лежит клинико-морфологическое соответствие. Преимущества морфологического подхода к диагностике ЦВЗ в отличие от временного могут быть полностью реализованы только при введении общего патоморфологического определения ИГМ, на основании которого можно сформулировать клинические, рентгенологические, биохимические, исследовательские, эпидемические и административные стратегии. Предложенное морфологическое определение ИГМ имеет биологическое обоснование, соответствует принципам надлежащей медицинской практики и классификациям, принятым в смежных областях медицины. Если междисциплинарная рабочая группа примет данное или сходное общее определение ИГМ, выиграют исследователи, общество в целом и больные в частности.

### Подтипы и факторы риска инсульта

В литературе активно обсуждается вопрос о классификации подтипов инсульта. В настоящее время пользуются несколькими из них. К наиболее распространенным относятся классификации банка данных об инсульте, специалистов Национального института неврологических заболеваний, исследования Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), инсультного регистра Лозанны, исследования GENIC, Инсультного проекта в Оксфордшире (Oxfordshire Community Stroke Project). Каждая из них имеет свои преимущества и недостатки и не является полностью валидной. Классификация подтипов инсульта должна быть такой, чтобы ее можно было использовать как в повседневной клинической практике, так и в научных исследованиях, в том числе в клинических. Известные ангионеврологи Amarengo P., Bogouslavsky J., Caplan L.R., Donnan G.A., Hennerici M.G. предложили новый подход к классификации этой патологии. Их идея заключается в представлении всего фенотипа, то есть основных заболеваний, которые могут привести к инсульту, с указанием степени выраженности. Согласно новому подходу, каждый пациент с инсультом оценивается по системе А-S-C-O, где А – atherosclerosis (атеросклероз), S – small vessel disease (заболевания мелких сосудов), С – cardiac source (кардиальный источник эмболов) и О – other cause (другие причины). Выраженность каждого из четырех этиологических факторов оценивается от 0 до 3 баллов. 0 баллов означает, что данный этиологический фактор полностью отсутствует, 1 – фактор является наиболее вероятной причиной инсульта, 2 – фактор, для которого причинно-следственная связь с инсультом не совсем ясна, 3 – фактор, который присутствует, но вряд ли является непосредственной причиной инсульта. Новая классификация подразумевает, что у многих пациентов могут наблюдаться несколько потенциальных этиологических факторов, одни из которых являются причиной инсульта, а другие могут быть сопутствующей патологией. Эта классификация основывается на фактах, а не на интерпретации и требует минимального объема дополнительных исследований, поэтому она удобна в повседневной клинической практике, сохраняет всю полноту информации, показывает уровень убедительности диагностических данных и позволяет дифференцированно подойти к отбору пациентов для клинических исследований и выбору стратегий вторичной профилактики. Она даст возможность как клиницистам, так и исследователям разных стран, пользоваться общей терминологией. В настоящее время этот вариант классификации обсуждается международными и национальными инсультными обществами.

**!** Инсульт считается заболеванием, плохо поддающимся лечению. Однако в течение последних двух лет появились сообщения, позволяющие с надеждой смотреть в будущее.



Т.С. Мищенко

### Исследования, значительно повлиявшие на оказание помощи больным с инсультом

В первую очередь заслуживают внимания результаты III Объединенного европейского исследования острого инсульта (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS), которые подтвердили безопасность и эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте вплоть до 4,5 ч с момента появления симптомов.

Результаты ECASS-3 стали настоящим событием в мировой неврологии. Профессор W. Наске, главный исследователь ECASS-3, представляя основные результаты на VI Всемирном конгрессе по инсульту (Вена, Австрия, 24–26 сентября 2009 г.), подчеркнул, что эти данные дают шанс многим пациентам с инсультом получить эффективное лечение. «Немного больше времени появилось у пациентов, чтобы добраться до больницы, но не у врачей – врачам придется действовать еще быстрее», – сказал W. Наске.

В свою очередь профессор V. Hachinski, главный редактор журнала Stroke, отметил, что результаты ECASS-3 помогут сделать большой шаг вперед в лечении инсульта, предстоит большая работа по обучению многих неврологов, а также врачей других специальностей. «Если говорить прямо, – отметил V. Hachinski, – альтеплаза – это мощное лекарственное средство, имеющее серьезные побочные действия. Однако для большинства пациентов последствия от его неприменения больше, чем опасность применения».

По мнению большинства ведущих специалистов, результаты исследования ECASS-3 послужат поводом для внесения изменений в действующие руководства по лечению инсульта. Это исследование расширило рамки «терапевтического окна» до 4,5 ч и еще раз подтвердило, что внутривенная тромболитическая терапия альтеплазой является эффективным и безопасным методом лечения ишемического инсульта у тщательно отобранных пациентов.

Лечение альтеплазой позволяет добиться реперфузии не моментально и не во всех случаях. Наряду с увеличением количества данных о применении альтеплазы появляются обнадеживающие сведения о другом тромболитическом препарате – тенектаплазе. На Международной инсультной конференции 2009 г. (International Stroke Conference) были представлены результаты пилотного исследования, свидетельствующие о более высокой частоте реканализации и улучшении 90-дневного функционального исхода при незначительном увеличении риска внутримозговых кровоизлияний.

Применение тромболитика в комбинации с ультразвуком может повысить его результативность, хотя имеются и сообщения об увеличении риска кровоизлияний. Сонотромболитизис требует пристального изучения, в ходе которого,

Продолжение на стр. 8.

**Т.С. Мищенко, д.м.н.,** профессор, заслужений діяч науки і техніки, академик Академії вищої школи України, керівник відділу судинної патології головного мозку ГУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України», головний зовнішній спеціаліст МЗ України по спеціальності «Неврологія»

## Новое в диагностике и лечении сосудистой патологии головного мозга

Продолжение. Начало на стр. 7.

возможно, удастся подобрать оптимальную дозу и более безопасный способ его применения. Врачи с интересом ожидают результатов некоторых исследований, таких как TRUST, где оценивается безопасность и эффективность постоянной инсонации в течение 60 мин после внутривенного введения альтеплазы у пациентов с ишемическим инсультом и признаками окклюзии средней мозговой артерии.

Несмотря на значительный объем данных обсервационных исследований, свидетельствующих об эффективности внутриартериального тромболитика, результатов прямых сравнительных исследований внутриартериального и внутривенного введения альтеплазы по-прежнему не хватает. SYNTHESIS EXP является исследованием 3-й фазы, цель которого выяснить, насколько увеличится выживаемость пациентов (без последующей инвалидизации) при применении внутриартериального тромболитика альтеплазой по сравнению с внутривенным ее введением.

Для поддержания мозгового кровотока на достаточном уровне после тромболитической терапии показаны антиагрегантные препараты, однако их назначение в комбинации с альтеплазой может повышать риск симптомных кровоизлияний. Поэтому в настоящее время проводится клиническое исследование ARTIS (3-й фазы), в котором изучаются результаты добавления ацетилсалициловой кислоты (АСК) к стандартной тромболитической терапии альтеплазой.

Мониторинг и нормализация физиологических показателей является важным компонентом базисной терапии острого инсульта. Тем не менее доказательная база относительно оптимальных методов и режимов коррекции крайне мала. Получены результаты двух клинических исследований по эффективности и безопасности интенсивной инсулинотерапии в лечении МИ в отделении интенсивной терапии. Рандомизированные многоцентровые клинические исследования GLUCOCONTROL и VISEP, в которых проводилось сравнение интенсивной инсулинотерапии с целью поддержания уровня глюкозы в пределах 4,4-6,1 ммоль/л и 7,8-10 ммоль/л, были досрочно прекращены из соображений безопасности. Интенсивная инсулинотерапия повышает риск гипогликемии и метаболических нарушений в ткани мозга. В настоящее время вопросов, касающихся оптимального контроля уровня глюкозы у пациентов с инсультом, значительно больше, чем ответов на них, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области. На практике оптимальным подходом в отделении интенсивной терапии, по-видимому, является поддержание нормогликемии с помощью инфузии инсулина таким образом, чтобы риск гипогликемии был минимальным.

Несколько исследований посвящено проблеме лечения внутримозговых кровоизлияний. Ежегодно спонтанные внутримозговые кровоизлияния, приводящие к более тяжелым последствиям, чем инсульт, отмечают у 1 млн человек. Пилотные исследования рекомбинантного активированного VII фактора свертывания (rFVIIa) позволяли надеяться на эффективность этого гемостатического средства, поэтому специалисты, изучающие проблему инсульта, с нетерпением

ожидали результатов 3-й фазы исследования FAST, в котором 821 больному с острым нарушением мозгового кровообращения на протяжении первых 3 ч вводили rFVIIa (в дозе 20 или 80 мкг/кг) или плацебо. Однако результаты в отношении основных конечных точек (смерть и тяжелая инвалидизация через 90 дней) в трех группах оказались сопоставимы. Разочарование результатами исследования FAST несколько уменьшилось после того, как стало известно об успехах других подходов в лечении внутримозговых кровоизлияний.

Крупные клинические исследования хирургического лечения внутримозговых гематом и гемостатической терапии в остром периоде внутримозгового кровоизлияния, проведенные за последнее десятилетие, не продемонстрировали положительного влияния изучавшихся вмешательств на исход заболевания. Поэтому появление эффективных медикаментозных методов лечения этого заболевания стало бы важным событием. Тяжелая артериальная гипертензия в остром периоде внутримозгового кровоизлияния очень распространена и ассоциируется с неблагоприятным исходом. Более того, сегодня мало известно о соотношении польза/риск при агрессивном снижении артериального давления (АД) в раннем периоде внутримозгового кровоизлияния. Теоретически контроль артериальной гипертензии может снизить вероятность увеличения объема гематомы и уменьшить выраженность последующего отека тканей и подъема внутричерепного давления. В клиническое испытание 2-й фазы INTERACT были включены 404 пациента с внутримозговым кровоизлиянием и повышенным систолическим АД (150-220 мм рт. ст.) в первые 6 ч от начала заболевания. Результаты исследования INTERACT подтвердили безопасность агрессивного снижения АД в условиях отделения неотложной помощи и достижения целевого уровня систолического АД близкого к 140 мм рт. ст. Однако необходимо выяснить, позволяет ли агрессивное снижение АД надежно снизить степень прироста объема гематомы и улучшить клинические исходы. Представляет интерес изучение возможности комбинировать интенсивный контроль АД с гемостатической терапией. Эта стратегия, по-видимому, в ближайшие годы будет наиболее перспективной, и в случае успеха позволит значительно снизить риск увеличения гематомы в раннем периоде внутримозгового кровообращения.

Хотя достижения в медикаментозном лечении инсульта не оправдали ожиданий, исследователям все же удалось пополнить объем научных сведений, необходимых для выбора лечебной тактики при этом заболевании.

Результаты исследований по профилактике инсульта оказались гораздо оптимистичнее. В исследовании, изучавшем применение пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), было показано, что варфарин эффективнее АСК и не вызывает серьезных геморрагических осложнений. Так, данные исследования, проведенного в Великобритании, продемонстрировали, что экстренная медицинская помощь больным с транзиторными ишемическими атаками в условиях специализированной амбулаторной клиники позволила существенно снизить риск инсульта по сравнению со стандартной терапией.

Важное значение в решении проблем по оказанию помощи больным с цереброваскулярными заболеваниями имеет политика в этой сфере. Так, экспертами нескольких национальных и международных групп были подготовлены соответствующие предложения, а также обновлены клинические руководства. Получили новые подтверждения преимущества инсультных блоков (Stroke Units), что позволило более активно пропагандировать их. В вопросе повышения уровня оказания помощи большие надежды возлагают на прогностическое моделирование и внедрение программ управления качеством.

В 2008 г. появились новые сведения, касающиеся эндоваскулярных вмешательств при цереброваскулярных заболеваниях. Так, стенты используются теперь не только для комбинированного интра- и экстракраниального лечения сложных аневризм, но и для реваскуляризации при острых и хронических ишемических состояниях нейроваскулярной системы. Кроме того, самораскрывающиеся нитиноловые стенты с открытой ячейкой используются при внутричерепных окклюзиях, а для лечения аневризм широкое применение получили стенты с закрытой ячейкой, поскольку с помощью микрокатетера они легко проводятся через сосуды головы и шеи, которые нередко бывают извитыми. Однако решение вопроса о целесообразности широкого применения стентов для лечения каротидного стеноза откладывается до появления результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований, которые ожидаются в ближайшее время. Растет роль интервенционных нейрорадиологов в лечении острых инсультов, что повышает к ним интерес среди специалистов.

### Достижения в области вторичной профилактики инсульта

Стратегия вторичной профилактики МИ также претерпела некоторые изменения. Так, в результате клинических исследований, опубликованных в 2007-2009 гг., были пересмотрены некоторые положения в отношении вторичной профилактики инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА. Это касалось двух разделов рекомендаций: использование специфических антиагрегантных препаратов для предотвращения ишемического инсульта у больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе и использование статинов для предотвращения повторного инсульта. Редакционные комитеты Европейской инициативы по инсульту (ESO), Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA), рассмотрев результаты последних многоцентровых исследований, внесли коррективы в клинические рекомендации.

Результаты исследований CHARISMA, MATCH, ESPRIT, PROFESS легли в основу новой редакции рекомендаций по антиагрегантной терапии.

### Рекомендации по антиагрегантной терапии

#### Рекомендации класса I

1. У пациентов, перенесших некардиоэмболический ишемический инсульт или ТИА, антиагрегантные препараты имеют преимущества по сравнению с пероральными антикоагулянтами и рекомендованы для уменьшения риска повторного ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых событий (класс I, уровень доказательности A).

2. Предыдущая редакция рекомендации: АСК (50-325 мг/сут), комбинация АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения, клопидогрел приемлемы для инициальной терапии (класс IIa, уровень доказательности A).

Новая редакция рекомендации: АСК (50-325 мг/сут) в виде монотерапии, комбинация АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения, монотерапия клопидогрелом приемлемы для инициальной терапии (класс I, уровень доказательности A).

3. Предыдущая редакция рекомендации. По сравнению с монотерапией АСК комбинация АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения и клопидогрел более безопасна. Комбинация АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения, возможно, имеет преимущества перед монотерапией АСК (класс IIa, уровень доказательности A).

Новая редакция рекомендации. Комбинация АСК с дигипиридамолом длительного высвобождения рекомендована в сравнении с монотерапией АСК (класс I, уровень доказательности B).

#### Рекомендации класса II

1. Клопидогрел, возможно, имеет преимущества перед АСК на основании исследований с прямым сравнением препаратов (класс IIb, уровень доказательности B).

2. Для пациентов с аллергией на АСК назначение клопидогрела более предпочтительно (класс IIa, уровень доказательности B).

#### Рекомендации класса III

Добавление АСК к клопидогрелу увеличивает риск геморрагии. Комбинированная терапия АСК и клопидогрелом не может быть рекомендована как рутинная у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА, за исключением специальных показаний для этой терапии, таких как коронарное стентирование или острый коронарный синдром.

При этом следует отметить, что для пациентов, перенесших ишемические цереброваскулярные события во время приема АСК, нет доказательств того, что увеличение дозы препарата обеспечит дополнительные преимущества.

На основании результатов исследования SPARCL можно заключить, что терапия статинами с интенсивным липидоснижающим эффектом должна быть рекомендована больным с атеросклеротическим ишемическим инсультом или ТИА даже без установленной ишемической болезни сердца (ИБС) для снижения риска развития повторного инсульта и сердечно-сосудистых событий (класс I, уровень доказательности B). Наряду с положительными результатами исследование SPARCL оставляет ряд нераскрытых вопросов, касающихся статинотерапии при профилактике повторного ишемического инсульта. Например, является ли обнаруженный в исследовании SPARCL профилактический эффект в отношении повторного ишемического инсульта эффектом всего класса статинов или только аторвастатина?

### Рекомендации по коррекции нарушений липидного обмена

#### Рекомендации класса I

Больные с ишемическим инсультом или ТИА, имеющие повышенный уровень холестерина, сопутствующую ИБС или доказательства атеросклеротической природы ишемического инсульта или ТИА, должны выполнять рекомендации, включающие модификацию образа жизни, диету и медикаментозную липидоснижающую терапию (класс I, уровень доказательности A).

Рекомендовано применение статинов. Целевой уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у пациентов с ИБС или симптомным атеросклерозом должен составлять <100 мг/дл, у пациентов высокого риска с множественными факторами риска <70 мг/дл (класс I, уровень доказательности A).

Новая рекомендация. На основании результатов исследования SPARCL на значение терапии статинами с интенсивным липидоснижающим эффектом рекомендовано больным с атеросклеротическим ишемическим инсультом или ТИА даже без установленной ИБС для снижения риска ишемического инсульта и кардиоваскулярных событий (класс I, уровень доказательности B).

#### Рекомендации класса II

У пациентов с ишемическим инсультом или ТИА с низким уровнем ХС ЛПНП возможно применение никотиновой кислоты или гемфиброзила (класс IIb, уровень доказательности B).

#### Прогресс в изучении сосудистых когнитивных нарушений

В последние годы теория сосудистых когнитивных нарушений (СКН) получила дальнейшее развитие.

В течение 2008 г. стали известны результаты целого ряда новых исследований в этой области. Специалисты пришли к выводу, что традиционно используемые T2-взвешенные изображения МРТ не позволяют точно оценить последствия патологии мелких артерий мозга и диффузионная тензорная визуализация является более чувствительным методом. Она дает возможность визуализировать пучки волокон и провести количественную оценку их целостности. Диффузионная тензорная визуализация может стать полезным суррогатным маркером исходов в клинических испытаниях, поскольку прогрессирование СКН происходит настолько медленно, что для регистрации клинической динамики требуется слишком много времени.

В исследовании по изучению факторов риска СКН было продемонстрировано, что приверженность к средиземноморской диете (потребление большого количества злаков, фруктов и овощей, бобовых, рыбы и ненасыщенных жирных кислот наряду с ограничением насыщенных жирных кислот, мяса и птицы) может снизить не только риск развития болезни Альцгеймера (БА), но и смертность при этом заболевании. Воспалительное повреждение нейронов может оказаться частым механизмом развития когнитивных нарушений, инсульта, БА. В ходе Фремингемского исследования была продемонстрирована связь некоторых маркеров воспаления с выраженностью атрофии мозга, причем эта связь оказалась сильнее у мужчин и людей старшего возраста. На угрозу развития БА могут указывать концентрация интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ . Вялотекущее воспаление считается фактором риска немых инфарктов мозга, которые, в свою очередь, увеличивают риск деменции. Несмотря на то что нестероидные противовоспалительные средства не снижают риск БА и деменции, некоторые авторы придерживаются мнения, что прием этих средств может предотвратить развитие когнитивных нарушений в старости.

Результаты многих исследований подтвердили данные в отношении факторов риска развития и прогрессирования СКН: немых инсультов, лейкоареоза, объема и локализации инфарктов. Одной из главных тем оставалась взаимосвязь между цереброваскулярными заболеваниями и другими причинами когнитивных нарушений, в основном БА.

В отношении сосудистых факторов, которые могут влиять на развитие когнитивных нарушений, эпидемиологические исследования продемонстрировали следующее:

— комбинация диабета и гена APOE  $\epsilon$ 4 может увеличивать риск деменции, особенно смешанной и БА (исследование сердечно-сосудистого здоровья, Cardiovascular Health Study);

— обнаружена ассоциация между высокой концентрацией гомоцистеина в крови и снижением когнитивных функций у пожилых пациентов с низкими уровнями фолиевой кислоты (исследование трех городов, Three-City Study);

— выявлена возможная взаимосвязь между высокой концентрацией инсулина натощак и когнитивным дефицитом, которая не зависела от наличия сахарного диабета (исследование здоровья медсестер, Nurses' Health Study);

— высокий индекс массы тела в пожилом возрасте не является предиктором снижения когнитивных функций (исследование представителей двух рас, Чикаго).

Результаты исследований, которые характеризуют факторы, связанные с прогрессированием СКН (гипертензивность подкоркового вещества, гипертензивность перивентрикулярного и подкоркового белого вещества, прием трициклических антидепрессантов).

В 2007 г. были получены новые подтверждения корреляции между когнитивными функциями и выраженностью лейкоареоза, а также объемом лакунарных и немых инфарктов.

Многие исследователи пытались найти зоны мозга, ишемическое поражение которых наиболее тесно коррелирует с когнитивными нарушениями. Результаты оказались на редкость противоречивыми, однако постепенно сформировалось мнение о том, что наиболее важную роль играют зоны таламуса и глубоко в сером веществе. Эта точка зрения была подтверждена результатами исследования деменции в Саннибрук (Sunnybrook Dementia Study). Несколько проведенных исследований позволили подтвердить точку зрения о том, что лейкоареоз как в перивентрикулярном, так и в глубоком белом веществе является независимым предиктором нарушения исполнительных функций.

Проведенные клинические исследования в области лечения и профилактики СКН оказались мало обнадеживающими. Так, в клиническом испытании АСК при асимптомном атеросклерозе (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis, AAA) 3350 мужчин и женщин старше 50 лет с умеренно повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (оценка на основе плече-лодыжечного индекса) были отобраны для лечения АСК (100 мг/сут) или плацебо в течение 5 лет. У участников изучались параметры памяти, исполнительных функций, внимания и др. Полученные результаты свидетельствуют, что прием АСК не оказывал влияния на когнитивные функции у пациентов среднего и пожилого возраста.

В настоящее время продолжается поиск новых методов лечения СКН. Так, в небольшом предварительном исследовании было продемонстрировано, что интраназальное введение инсулина позитивно влияет на когнитивные функции у пациентов с БА и амнестической формой мягкой когнитивной недостаточности.

#### Достижения в области реабилитации постинсультных больных

Реабилитационная медицина продолжает формироваться как научная дисциплина. Большой интерес к ней отчасти связан с продолжающимися дебатами по поводу эмбриональных стволовых клеток и их применения при инсульте и других заболеваниях.

Замена клеток после инсульта определенно имеет смысл. Инсульт приводит к гибели многих разновидностей клеток мозга, включая нейроны. Поскольку нейроны являются конечным звеном цепи электрических и химических сигналов, для уменьшения тяжести неврологического дефицита необходимо добиться их восстановления. Какие клетки нужно пересаживать? Когда и в какое место нужно проводить трансплантацию?

В настоящее время поиск ответов на эти жизненно важные вопросы только начинается. Наиболее важными достижениями 2007 г. стали результаты исследований, проведенных в университете штата Висконсин (США) и в Японии, в которых была показана возможность перепрограммирования фибробластов с целью получения эмбриональных стволовых клеток.

Другим подходом, который привлек огромное внимание в 2007 г. и находится ближе к клиническим проблемам, является использование после инсульта факторов роста или препаратов для стимуляции образования клеток-предшественников нервной ткани в субвентрикулярной зоне мозга.

Исследования продемонстрировали, что занятия с использованием робототехники положительно влияют на восстановление двигательных функций и существенно изменяют топографию двигательных зон мозга. Понимание фундаментальных принципов нейропластичности может способствовать разработке новых лекарственных средств, «работающих» на молекулярном уровне. Важная информация получена Kleim и соавт., которые показали, что полиморфизм гена ростового фактора мозгового происхождения ассоциируется с меньшим увеличением амплитуды двигательных вызванных потенциалов и реорганизации моторной области мозга. Это свидетельствует о важной роли нейротрофического фактора мозгового происхождения в пластичности мозга человека.

Некоторые клинические исследования подтвердили, что ранняя мобилизация является наиболее доступным, безопасным и эффективным методом реабилитации больных с инсультом.

Вызывают интерес результаты нескольких клинических исследований по проблеме восстановления нарушенных функций после инсульта, показавшие, что улучшение функциональных и психических исходов наступает быстрее у религиозных больных.

В 2008 г. были опубликованы результаты нескольких клинических исследований о применении новых методов реабилитации. При парезе верхней конечности курс транскраниальной магнитной стимуляции не повышает эффективность лечения с помощью искусственного ограничения движений непораженной конечности. Однако дополнение стандартной реабилитации воображаемыми движениями способствовало более полному восстановлению нижних конечностей и двигательных функций в подостром периоде инсульта. Результативность когнитивных тренировок для коррекции дефицита памяти после инсульта была оценена в двух исследованиях с участием 18 пациентов. Анализ объединенных данных свидетельствовал об отсутствии эффекта от реабилитации памяти. Совершенно очевидно, что данное направление нуждается в более обстоятельном изучении.

#### Продолжающиеся клинические исследования

Третье международное исследование инсульта (IST-3), которое проводится в 85 центрах Европы, Австралии, Мексики и Индии, должно ответить на вопрос, у каких пациентов внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в первые 6 ч после появления симптомов ишемического инсульта является наиболее эффективным?

Также продолжаются исследования по изучению эффективности и безопасности внутриартериального тромболитика в лечении ишемического инсульта. Цель исследования SYNTHESIS EXPANSION состоит в том, чтобы проверить гипотезу о более высокой эффективности селективного внутриартериального тромболитика альтеплазой по сравнению с ее внутривенным введением в первые 3 ч от начала инсульта.

Испытание третьей фазы THE FIELD ADMINISTRATION OF STROKE THERAPY — MAGNESIUM (FAST-MAG) посвящено изучению эффективности (влияние на функциональный исход) применения магния сульфата на догоспитальном этапе (в первые 2 ч после развития симптомов МИ). В исследование вошли 1298 пациентов с инфарктом мозга и внутримозговым кровоизлиянием из 80 медицинских центров США.

В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании третьей фазы (MASH-II) изучается эффективность сульфата магния у больных с субарахноидальным кровоизлиянием аневризматической природы.

Продолжает изучаться эффективность цитиколина в лечении острого ишемического инсульта. Цитиколин разрешен к применению в остром периоде ишемического инсульта в нескольких странах. Существуют данные, доказывающие эффективность приема цитиколина первые 24 ч от начала заболевания. Поэтому цель исследования ICTUS — изучение влияния внутривенного введения 1 г цитиколина каждые 12 ч в течение первых трех суток и дальнейшего приема препарата в дозе 2 г/сут в течение 6 недель по сравнению с плацебо. Оценивается функциональное восстановление пациентов с ишемическим инсультом через 3 мес. Набор больных будет закончен к концу 2010 г.

Также продолжают изучать эффективность оксида азота в лечении ишемического инсульта. Результаты клинических исследований второй фазы показали, что оксид азота можно применять для терапии как ишемического, так и геморрагического инсульта. Механизм действия оксида азота состоит в снижении АД, улучшении перфузии и защиты мозга. В исследовании ENOS изучается эффективность и безопасность нитроглицерина (донор оксида азота) в первые 48 ч от начала инсульта у 5 тыс. больных.

Очень важно найти ответ на вопрос об уровне АД у пациентов с МИ, а именно когда и какие антигипертензивные препараты следует назначать больным.

Цель исследования COSSACS — установить, следует ли продолжать гипотензивную терапию после инсульта, или же ее необходимо прекратить на две недели в первые 24 ч от начала заболевания.

Эффективность и безопасность коррекции АД в остром периоде инсульта с помощью лекарственных препаратов оценивается в исследовании BLOOD PRESSURE IN ACUTE STROKE COLLABORATION (BASC).

Скандинавское международное исследование (SCAST), завершившееся в конце 2009 г., посвящено изучению влияния блокатора ангиотензиновых рецепторов кандесартана в остром периоде ишемического или геморрагического инсульта.

CLOTS включает два многоцентровых международных рандомизированных клинических исследования, посвященных изучению эффективности использования компрессионных чулок с дозируемой компрессией для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей после инсульта.

Международное многоцентровое исследование STICH II посвящено сравнению эффективности ранней хирургической эвакуации гематомы по сравнению с консервативным лечением при внутримозговом спонтанном супратенториальном лобарном кровоизлиянии.

Сегодня нет единого мнения в отношении оптимального подхода к лечению неразрывавшихся аневризм сосудов головного мозга. В исследовании TEAM сравнивается эффективность эндоваскулярного вмешательства при неразрывавшихся аневризмах сосудов головного мозга. Набор пациентов должен закончиться в 2010 году, наблюдение будет проводиться в течение 10 лет.