



НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС ІНСУЛЬТ ТА СУДИННО-МОЗКОВІ ЗАХВОРЮВАННЯ



Доктор медических наук, професор Сергій Алексеевич Лихачев (Республіканський научно-практичний центр неврології та нейрохірургії, г. Мінськ, Білорусь) розглянув роль інфекцій та запалення в етіопатогенезі мозкового інсульту.

— Більше 85% інфарктів мозку пов'язані з атеросклерозом. В останні роки встановлено, що основним механізмом розвитку атеросклерозу є імунне запалення. Відомо також, що запалення є одним з етапів ішемічного каскаду при інфаркті мозку та визначає механізми отсроченого ішемічного пошкодження тканини мозку.

При ішемічному інсульті (ІІ) запальний відповідь на гостру ішемію нервової тканини проходить дві послідовні фази.

I фаза — активація глії, яка супроводжується синтезом клітками мікроглії та астроцитами провоспалительних медіаторів — цитокинів, простагландинів, утворенням вільних радикалів, а також експресією молекул клітинної адгезії.

II фаза — в результаті дії провоспалительних медіаторів відбувається екстравазальна інвазія поліморфно-ядерних лейкоцитів в тканину мозку з вивільненням медіаторів запалення та протеаз. Порушення гематоенцефалічного бар'єра в кінці приводить до набуття мозку.

Св'язь клінічних характеристик ІІ та його наслідків з маркерами запалення вивчали в нас в ряді клінічних досліджень. Встановлено, що рівні провоспалительних цитокинів (інтерлейкіна-6 та 8) значно підвищуються в перші 48 год після початку ІІ та корелюють з тяжістю інсульту. Епідеміологічне дослідження дозволило встановити, що підвищене вміст нейтрофілів в крові пов'язано з високим ризиком розвитку ІІ. По наших даних, нейтрофільний лейкоцитоз в перші дні ІІ корелює з об'ємом ураження, тяжістю течения та поганими наслідками. У більшості пацієнтів ІІ (89,5%) відзначалося підвищення рівня С-реактивного білка, причому в 52,5% випадків мав місце високий (3-9,9 мг/л), а у 6,6% пацієнтів — дуже високий (вище 10 мг/л) рівень даного маркера запалення в плазмі крові.

Некілько слів необхідно сказати про інфекційні захворювання, які асоціюються з ІІ. С розвитком інсульту безпосередньо пов'язані такі інфекційні ураження ЦНС, як гнійний менингіт (до 30% випадків ускладнюються інсультом), туберкульозний менингоенцефаліт (до 40% випадків ускладнюються інсультом), менингіти, викликані грибовою флорою, та деякі глистні інвазії (нейроцистицеркоз, нейротрихинеллез).

Гострі інфекційні захворювання або загострення хронічних інфекцій, які передують інсульту в період 1 нед — 1 міс (гострі респіраторні інфекції, загострення хронічного обструктивного захворювання легких), розглядаються як пускові (тригерні)

фактори інсульту (Т.С. Clayton et al., 2007). Хронічні інфекції, для яких характерно латентне перебіг з персистуванням збудителя та широким розповсюдженням в популяції (викликані герпесвірусами, хламідіями та мікоплазмами), вносять свій внесок в розвиток та прогресування атеросклерозу, атеротромбозу та в кінці можуть призводити до ІІ (Н.Т. Ватутин, 2000; А.Б. Басинкевич, 2003; А.Е. Кульчилов, 2007; М.С. Elkind et al., 2010). Встановлено, що частота прогресування каротидного стенозу та атеросклерозу корелює з кількістю виявлених в сироватці крові пацієнтів антитіл до групи герпесвірусів, *H. pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *H. influenzae*. На основі подібних даних сформульована концепція «інфекційного бремена» в розвитку атеросклерозу судин головного мозку та інсульту як кінцевого результату (Espinola-Clein et al., 2002). По наших спостереженнях, загальна частота інфекційно-запальних захворювань в анамнезі у пацієнтів з інфарктом мозку, а також рівні ІgМ до перелічених інфекційних патогенів достовірно перевищували аналогічні показники в контрольній групі.

Все це обґрунтовує актуальність пошуку способів терапевтичної корекції запального відповіді як фундаментальної причини атеросклеротичної оклюзії судин головного мозку, з однієї сторони, та як неотъемлемого ланки ішемічного каскаду при розв'язанні ІІ — з другої. При виявленні у пацієнта з ІІ інфекційного захворювання слід рекомендувати проведення адекватної противірусної або антибактеріальної терапії, а у пацієнтів з хронічними порушеннями мозкового кровообігу (ХНМК) цілеспрямовано агресивна терапія хронічних персистуючих інфекцій та запальних захворювань. При розвитку гострого інфекційного захворювання або рецидиву хронічної інфекції у пацієнтів з ХНМК цілеспрямовано усилити корекцію судинних факторів ризику інсульту, в першу чергу антигіпертензивну терапію (до досягнення цільових значень артеріального тиску), та призначити антиагрегантну терапію, якщо вона не була призначена раніше. При призначенні лікування ІІ атеротромботичної етіології слід віддавати перевагу препаратом, які надають протипроагресивне дію. Добре вивчені протипроагресивні ефекти популярних антиагрегантів — ацетилсаліцилової кислоти (АСК), клопидогрелю, дипіридамола. Зниження синтезу та експресії провоспалительних факторів відзначається при призначенні статинів, омега-3-поліненасичених жирних кислот. Добре відомо, що неврологам нейропротектор цитіколін (Цераксон) надає протипроагресивне дію за рахунок подавлення активності фосфоліпази А2 — фермента, який бере участь в утворенні простагландинів з арахідонової кислоти (A. Tuttolomondo et al., 2009). В даний час на моделях ІІ та в клінічних дослідженнях вивчаються препарати, вибірково подавляючі

активність провоспалительних цитокинів, молекул клітинної адгезії, синтезу білків гострої фази (СРБ), блокує рецептори ангіотензину II, протівірусні та антибактеріальні засоби.



Головний спеціаліст МЗ України по спеціальності «неврологія», керівник відділу судинної патології головного мозку ГУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (г. Харків), заслужений діяч науки та техніки України, доктор медических наук, професор Тамара Сергіївна Мищенко розглянула питання патогенезу, діагностики та особливостей лікування лакунарного інсульту.

— По даним різних авторів, лакунарний інсульт займає від 19 до 25% в структурі гострих порушень мозкового кровообігу. В відповідності з сучасними представленнями про кровопостачання головного мозку лакунарні інсульти (інфаркти) визначаються як невеликі ішемічні осередки, пов'язані з ураженням єдиної пенетруючої артерії, розташованої в глибоких структурах головного мозку.

В зв'язі з тим, що за останні роки накопичилося багато нових даних про етіологічні фактори та патогенез різних типів гострого порушення мозкового кровообігу (ОНМК), назрела необхідність перегляду визначень, термінології та класифікації інсульту. Група експертів, до якої входили відомі неврологи Р. Amagencso, J. Bogoslavsky, L.R. Caplan, G.A. Donnan, M.G. Hennerici, запропонувала новий підхід до класифікації інсульту. Ідея полягає в опису повного фенотипу інсульту з урахуванням всіх основних захворювань, які можуть бути його причиною. В відповідності з проектом нової класифікації діагноз лакунарного інсульту найбільш ймовірно при поєднанні ознаки 1 з однією або декількома з ознак 2, 3 та 4:

1) інфаркт в басейні глибокої гілки мозкової артерії: малий, глибоко розположений інфаркт діаметром <15 мм (по даним МРТ або КТ), відповідний симптомів;

2) один або декількох старих або «немалих» інфарктів в іншому судинному басейні;

3) лейкоареоз і/або розширені периваскулярні просторы (по даним МРТ або КТ), мікрогеморагії (по даним МРТ в режимі градієнт-ехо);

4) повторні транзиторні ішемічні атаки (ТІА) в тому ж судинному басейні та з подібними клінічними проявленнями в перебіг наступного місяця (ймовірність лакунарного інсульту підвищується до 80%).

В структурі безпосередніх причин лакунарного інсульту приблизно рівні частоти (по 30%) займають стеноз або оклюзія середньомозгової артерії, стеноз внутрішньої сонної артерії та кардіоемболія. Ще 10% належить до інших причин, включаючи спадкові васкулопатії, такі як синдром CADASIL.

Лакунарний інфаркт має свою клінічну феноменологію в залежності

від локалізації осередку. В структурі лакунарного синдрому рухові порушення займають до 50%, сенсорні — до 5%, сенсомоторний синдром по гемітипу зустрічається в 35% випадків, ще 10% належить до атактичного геміпарезу. Виділяють і деякі спеціфічні синдроми при ураженні функціонально значимих відділів мозку. Передній таламічний інфаркт характеризується антероградною амнезією, порушенням сприйняття інформації та орієнтації в просторі. Парамедіальний таламічний інфаркт проявляється синдромом расторможеності, який може розвиватися в формі манакального делірія, інфантильності або синдрому Kliver-Bucy. Також в комплексі симптомів спостерігаються афазія та деменція, які можуть бути транзиторними. Говорячи про віддалені наслідки лакунарних уражень мозку, слід відзначити, що ризик розвитку деменції після перенесеного лакунарного інфаркту становить до 5% — в перший рік та 11-23% — в наступні роки.

В лікуванні лакунарного інфаркту можна виділити три основні напрями:

— тромболітичну терапію (в гострому періоді до 4,5 год після появи симптомів);

— антиагрегантну терапію (з перших днів і для вторичної профілактики);

— нейропротекцію.

Дослідження NINDS (1995) показало, що системна тромболітична терапія з використанням тканевого активатора плазміногена (tPA) в перші 3 год після початку ІІ в найбільшій ступені покращує функціональні результати пацієнтів з лакунарним інфарктом порівняно з групами хворих з кардіоемболією інсульту або ОНМК внаслідок ураження великих мозкових артерій.

В відношенні антиагрегантної терапії розроблені чіткі рекомендації Європейської інсультної організації (ESO, 2008), які справедливі і для некардіоемболічного лакунарного інфаркту:

— при першому інсульті або ТІА у пацієнтів категорії низького ризику показано призначення АСК в дозах 50-325 мг/сут або комбінації АСК з дипіридамолом повільного вивільнення;

— при повторному інсульті або ТІА і наявності в анамнезі захворювань серця або периферических артерій показана тромболітична профілактика клопидогрелем;

— при резистентності до АСК також показано призначення клопидогрелю;

— при розвитку нових серцево-судинних подій на фоні прийому клопидогрелю (у пацієнтів високого ризику) після стентування сонних артерій, а також при наявності захворювань інтракраніальних судин рекомендується комбінація клопидогрелю + АСК.

Деякі нейропротектори вже достатньо добре вивчені в клінічних дослідженнях, що дозволяє говорити про їх переваги в лікуванні інсульту. Цитіколін — препарат з багатим впливом на функцію та структуру нервової тканини — вивчений в 14 дослідженнях, проведених в Європі, США та Японії. Результати досліджень демонструють позитивний ефект цитіколіну на функціональні результати при

К совершенствованию лечения и профилактики инсульта

«Инсульт и сосудисто-мозговые заболевания» (3-5 ноября, г. Киев)

его курсовом назначении в раннем восстановительном периоде инсульта.

В настоящее время продолжается международное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование ICTUS (International Citicoline Trial on acUte Stroke), в котором изучаются клинические эффекты цитиколина при начале его применения в остром периоде инсульта.



Заведующая кафедрой нервных болезней и нейрохирургии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии, доктор медицинских наук, профессор Людмила Антоновна Дзяк раскрыла тему инсультов у беременных.

— Инсульт в период беременности — одна из самых потенциально опасных для жизни ситуаций. По результатам анализа выборки 3 тыс. беременных в акушерских стационарах США установлено, что частота новых случаев инсульта, связанных с беременностью и родами, составляет 34,2 на 100 тыс. родов по сравнению с 11 на 100 тыс. небеременных женщин детородного возраста. В развивающихся странах этот показатель значительно выше — 208 случаев инсульта на 100 тыс. родов (A. James et al., 2005).

Эпидемиологические исследования позволили уточнить структуру типов инсульта у беременных. Частота ИИ составляет 11,1 на 100 тыс. родов, внутримозговых кровоизлияний — 9 на 100 тыс. родов. В 6,9 случая на 100 родов во время беременности наблюдается тромбоз церебральных вен, в 4,3 случая — субарахноидальные кровоизлияния. В 23% случаев достоверно установить причину инсульта не удается (C. Jaigobin et al., 2000; S.J. Kittner, 1996).

По данным Н. Ladner и соавт. (2005), самый высокий риск развития инсульта на фоне беременности наблюдается при наличии таких факторов, как артериальная гипертензия, антифосфолипидный синдром, тромбоемболии в анамнезе, аномалии развития и заболевания цереброваскулярной и сердечно-сосудистой систем, курение.

Проблема инсульта у беременных требует оценки:

— физиологических изменений в организме женщины, предрасполагающих к цереброваскулярной патологии;

— роли акушерских факторов риска развития инсульта, таких как эклампсия, многоплодная беременность, эмболия сосудов амниотической жидкостью, кесарево сечение, кардиомиопатия, хориокарцинома;

— возможностей обследования беременных при подозрении на инсульт (потенциальная опасность инструментальных методов для плода);

— возможностей медикаментозной терапии инсульта с учетом воздействия препаратов на плод.

Во время беременности наблюдаются значительные изменения функционирования сердечно-сосудистой системы. Начиная с I триместра повышается частота сердечных сокращений и снижается системное сосудистое сопротивление; со II начинается снижаться артериальное давление; в III наиболее выражено повышение объема циркулирующей крови. Кровеносные сосуды претерпевают изменения, которые могут предопределять сосудистые катастрофы: утолщается медиа, отмечается фрагментация ретикулярных волокон и умеренная гиперплазия гладкомышечных клеток (J.M. Barret et al., 1992). Происходит реорганизация

церебральной гемодинамики. С первого триместра снижается сопротивление мозговых сосудов, а перфузионное давление возрастает на 52%, особенно во II и III триместрах. Усиление мозгового кровотока достигает максимума к началу родов (M.A. Belfort et al., 2001).

Артериальная окклюзия как причина развития инсульта на фоне беременности может быть обусловлена тромботическими и эмболическими факторами. Атеросклероз становится причиной тромбоза у беременных достаточно редко, в основном у женщин старше 30 лет, с многолетним стажем курения на фоне артериальной гипертензии, сахарного диабета и гипергомоцистеинемии (D. Dizon-Townson, 2002). Среди тромботических факторов риска преобладают фиброзно-мышечная дисплазия и спонтанная артериальная диссекция, которая может возникнуть на пике родовых потуг (E. Touze et al., 2007). Причинами эмболического инсульта могут стать эмболия сосудов мозга амниотической жидкостью или воздухом, аномалии строения сердца, ревмокардит, эндокардит.

Инструментальная диагностика инсульта у беременных может проводиться теми же методами, которые применяются в общей популяции. По данным M.S. Fineman и соавт. (2001), риск для

тромбозиса с применением rtPA на фоне беременности нет. Дискуссионной остается безопасность применения у беременных нейропротекторов. Хотя доказательства риска для плода при использовании цитиколина не получены, а данные о его проникновении в грудное молоко отсутствуют, в период беременности препарат следует назначать с учетом соотношения потенциальной пользы и риска.



Руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга Института геронтологии НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Светлана Михайловна Кузнецова продолжила тему нейропротекции при мозговом инсульте.

— Развитие инфаркта мозга происходит по быстрым механизмам некротической смерти, которые реализуются преимущественно на нейрональных мембранах (J. Bogouslavsky, L.R. Caplan, 2003). Не последнюю роль в этом процессе играет снижение биосинтеза и деградация фосфолипидов — основного структурного компонента клеточных мембран. Функциональная МРТ демонстрирует, что в острый период инсульта за счет повреждения



матери и плода отсутствует при проведении МРТ (в том числе с контрастированием гадолинием), ультразвуковой доплерографии магистральных артерий, эхокардиографии, электроэнцефалографии, люмбальной пункции. Риск для плода минимален при проведении КТ с контрастированием и ангиографии и связан в основном с аллергическими реакциями на контраст.

Хорошо изучены аспекты безопасности применения у беременных основных классов препаратов для лечения и вторичной профилактики инсульта. Антиагрегантные препараты, включая АСК, проникают через гематоплацентарный барьер. Получены доказательства безопасности применения низких доз АСК в I и II триместрах. Однако от АСК следует по возможности отказаться в последние 3 мес беременности во избежание кровотечений (G.G. Briggs et al., 2002). В качестве альтернативы можно применять клопидогрель, тиклопидин и дипиридамол. Гепарины не проникают через плацентарный барьер, но их следует применять с осторожностью при тромбоцитопении и остеопении. Пероральный антиагрегант варфарин может вызывать аномалии развития плода в первые 6-12 нед беременности. Данных о проведении системного или внутриартериального

мембран нейронов в ЦНС возрастает содержание холина, но через 6 нед его уровень снижается и может сохраняться низким до 6 мес (J.B. Fiebach, P.D. Schellinger, 2002). В нашем исследовании было установлено, что у пациентов пожилого возраста, перенесших ИИ, по сравнению с контрольной группой сравнимого возраста содержание холина в белом веществе лобной и сером веществе затылочной области головного мозга снижается. Этим обосновывается применение в восстановительном периоде инсульта препаратов — предшественников холина. Наиболее изученным из них является цитиколин (Цераксон).

Помимо мембраностабилизирующего, цитиколин обладает и другими нейрозащитными свойствами: активирует процессы энергообразования в нейронах, гармонизирует соотношение нейромедиаторов в ЦНС, влияет на процессы нейропластичности, повышая плотность дендритов и стимулируя синтез ростовых факторов нервной ткани, оказывает антиоксидантное, антиагрегантное и антиапоптотическое действие. Получены данные о том, что цитиколин повышает нейрональную пластичность и улучшает сенсорные функции как в пораженном, так и в интактном полушарии головного мозга, что определяет целесообразность

включения данного препарата в схемы лечения пациентов, перенесших инсульт, независимо от локализации очага (O. Hurtado, S. Cardenas, 2009).

В лечении цереброваскулярной патологии цитиколин можно комбинировать с Актовегином, нимодипином, блокаторами NMDA-рецепторов, факторами роста фибробластов, тканевым активатором плазминогена, препаратами-активаторами энергетического обмена, антиоксидантами, препаратами ГАМК, блокаторами холинэстеразы.

В настоящее время активно изучается эффективность и безопасность комбинации Цераксона с универсальным антиагрегантным Актовегином в лечении разных типов мозгового инсульта и его последствий. Основные эффекты Актовегина заключаются в стимуляции транспорта глюкозы и кислорода в клетки, активации процессов аэробного окисления и катаболизма продуктов анаэробного гликолиза. Результаты клинических исследований, проведенных отечественными авторами (С.М. Винничук, С.Г. Бурчинский, В.И. Черный, 2008), демонстрируют возможность потенциации нейропротекторных эффектов цитиколина у пациентов с ИИ при его применении в комбинации с Актовегином начиная с первых часов от появления симптомов, что сопровождается улучшением клинических исходов заболевания.

В этих исследованиях была отработана схема ступенчатой комбинированной терапии с применением различных лекарственных форм упомянутых препаратов. Рекомендованная схема выглядит так.

Цераксон:

1-10-й день — по 1000 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно;

11-14-й день — по 500 мг 2 раза в сутки внутримышечно;

16-45-й день — по 200 мг 3 раза в сутки перорально.

Актовегин:

1-5 сутки — 250 мл 10% раствора (1000 мг) внутривенно капельно;

6-10 сутки — 10-20 мл 10% раствора (400-800 мг) внутривенно капельно.

В нашем исследовании Цераксон применялся у пациентов, перенесших ИИ, в восстановительном периоде в дозе 400 мг/сут (200 мг утром и 200 мг днем) перорально в течение 45 дней. Отмечено положительное влияние терапии на психоэмоциональные показатели — у больных улучшалась память, уменьшались проявления депрессии. В группе Цераксона быстрее восстанавливалась двигательная активность больных. На фоне курсового применения Цераксона как в пораженном, так и в интактном полушариях мозга улучшались показатели кровотока в каротидном и вертебробазиллярном артериальных бассейнах, а по данным электроэнцефалографии отмечалась нормализация биоэлектрической активности полушарий с восстановлением амплитуды альфа- и бета-ритма и снижением амплитуды тета-ритма.

При старении снижается функциональная активность центральных холинэргических структур головного мозга, что, в частности, является субстратом развития возрастзависимых когнитивных нарушений. С возрастом снижается содержание холина в сером веществе коры и подкорковых структур. Этим обосновывается применение цитиколина при хронических нарушениях мозгового кровообращения у пациентов пожилого возраста. Рекомендованная схема приема: перорально по 200 мг 3 раза в сутки в течение 45-90 дней. Курсы лечения целесообразно проводить 2 раза в год.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

