

Т.С. Мищенко, д.м.н., профессор, руководитель отдела сосудистой патологии головного мозга ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины», главный специалист МЗ Украины по специальности «Неврология»

Достижения в области сосудистых заболеваний головного мозга за последние 2 года

Сосудистые заболевания головного мозга характеризуются возрастающими показателями заболеваемости, смертности и инвалидизации. Наиболее тяжелой формой сосудистых заболеваний головного мозга является мозговая инсульт (МИ).



Т.С. Мищенко

Ежегодно в мире около 15 млн пациентов переносят МИ. Из них в странах Европы больше миллиона людей впервые заболевают МИ, в США — больше 700 тыс., в Украине — до 100-110 тыс. Большинство случаев инсульта имеют ишемическое происхождение. Приблизительно 15-30% лиц, выживших после этого заболевания, навсегда утрачивают функциональную состоятельность; через 3 мес после возникновения инсульта 20% больных нуждаются в оказании помощи в специализированном учреждении. Высокая летальность, частота осложнений и неблагоприятных исходов обуславливают не только огромное медицинское, но и экономическое бремя. Например, в США в 2007 г. расходы на больных инсультом составили, по приблизительным оценкам, 62,7 млрд долларов США.

В связи с этим интерес исследователей во всем мире сосредоточен на изучении новых причин и механизмов развития МИ, разработке новых методов диагностики, лечения и профилактики этого заболевания.

В разных странах проводятся эпидемиологические исследования по изучению заболеваемости и смертности вследствие МИ. Такие популяционные исследования играют важную роль в оценке тяжести инсульта и изучении факторов риска его развития. Результаты этих исследований демонстрируют различную частоту заболеваемости МИ в разных странах. Так, на развивающиеся страны в последние годы приходится 2/3 всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения и 87% всех случаев смерти вследствие инсульта, в том числе 94% всех фатальных инсультов у лиц моложе 70 лет. Средний возраст, в котором впервые развивается это заболевание, в развивающихся странах составляет 64 года, что на 10-15 лет меньше, чем в промышленно развитых странах.

Инсульт является гетерогенным заболеванием; известно более 150 причин его развития. Согласно данным проведенных эпидемиологических исследований, его причину не удается установить в 25-30% случаев. Криптогенные инсульты, особенно ишемические, стали предметом серьезных исследований. В настоящее время продолжается поиск новых причин развития МИ.

Хотя факторы риска ишемического инсульта широко известны, относительно более низкая частота геморрагических инсультов служит препятствием для точного определения их факторов риска.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что геморрагический инсульт ассоциируется с возрастом, принадлежностью к негроидной расе, артериальной гипертензией, тогда как корреляция с концентрацией холестерина липопротеидов низкой плотности и триглицеридов имеет обратный характер.

Наряду со сведениями об общих факторах риска появились важные данные, которые позволяют глубже понять

связь инсульта со специфическими факторами риска. В частности, была обнаружена взаимосвязь между загрязнением воздуха и развитием кардиоваскулярных заболеваний.

Появилось больше убедительных сведений о связи инсульта с метаболическим синдромом. Эти данные были укреплены новыми сведениями о жителях Азии и Австралии.

Два исследования не выявили данных, которые бы подтвердили гипотезу о более низком риске инсульта при потреблении рыбы. Также не удалось обнаружить связь между приемом препаратов, содержащих витамин D и кальций, с риском этого заболевания.

Сведения о влиянии социально-экономического статуса на риск инсульта были дополнены результатами нескольких исследований. В частности, исследование **Basic** продемонстрировало, что риск инсульта в популяциях с разным социально-экономическим положением может отличаться на 20%. Так, этот показатель был значительно выше у лиц, не имевших медицинской страховки, что, вероятно, было связано с отсутствием регулярных врачебных осмотров и наличием недиагностированной артериальной гипертензии.

В исследовании **Women's Health Initiative** выявлена связь риска инсульта с прегипертензией (систолическое АД 120-139 или диастолическое АД 80-89 мм рт. ст.).

В последнее время активно обсуждается роль депрессии в развитии МИ. Как показало **Фремингемское исследование**, симптомы депрессии в возрасте до 60 лет увеличивают вероятность инсульта.

Связь между субклиническим атеросклерозом и риском инсульта получила дальнейшее подтверждение в **Northern Manhattan Study**, в котором было показано, что изъязвленная поверхность бляшек в сонных артериях увеличивает риск инсульта примерно в 5 раз.

Поиск новых факторов риска МИ в настоящее время продолжается.

Важным достижением в ангионеврологии в последние годы стал пересмотр определений нозологических форм заболеваний. Так, в настоящее время благодаря более широкому внедрению в клиническую практику современных методов нейровизуализации подлежат пересмотру понятия ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки (ТИА). Изобретение ДВ-МРТ существенно расширило возможности неврологов при выявлении необратимых ишемических поражений головного мозга.

До настоящего времени в области диагностики и лечения цереброваскулярных заболеваний применялись временные, а не морфологические критерии для дифференциации инсульта и ТИА. Основные понятия, которые легли в основу классификации ишемии головного мозга, были сформулированы в 50-60-х годах прошлого столетия. Именно длительность сохранения неврологического дефицита определяла диагностику ТИА и ишемического инсульта.

В результате широкого внедрения методов нейровизуализации временные интервалы для диагностики обратимых ишемических неврологических нарушений (ОИНН) и сам этот термин были признаны устаревшими и оставлены большинством неврологов, специализирующихся на ведении больных с инсультом. Многие исследователи высказывают мнение, что разграничивать ТИА и ишемический инсульт следует на основании морфологических критериев.

Включение в определение ТИА морфологических, а не временных критериев стало большим достижением сосудистой неврологии XXI столетия. Вместе с тем до настоящего времени это достижение не привело к пересмотру определения ишемического инсульта.

Ведущими экспертами в области инсультологии предлагается следующее определение: «Ишемический инсульт представляет собой гибель клеток головного мозга или сетчатки глаза в связи с длительной ишемией». Согласно этому определению ишемия головного мозга (ИГМ) включает как симптомные, так и бессимптомные инфаркты. В отличие от ТИА, которая всегда протекает с клиническими проявлениями, ИГМ может быть бессимптомной.

В литературе активно обсуждается вопрос о классификации подтипов инсульта. В настоящее время в неврологической практике разных стран мира применяются различные классификации подтипов инсульта. Наиболее распространенные из них — банк данных об инсульте, предложенный специалистами Национального института неврологических заболеваний; TOAST; инсультный реестр Лозанны; GENIC; классификация подтипов Инсультного проекта в Оксфордшире (Oxfordshire Community Stroke Project). Каждая из вышеперечисленных классификаций имеет как преимущества, так и недостатки. Это обуславливает необходимость создания единой классификации инсульта, которую можно было бы использовать как в повседневной клинической практике, так и в научных исследованиях, в том числе клинических испытаниях.

Группа экспертов в области ангионеврологии (P. Amarenco et al.) предложила новый подход к классификации инсульта, предусматривающий предоставление полного фенотипа (то есть всех основных заболеваний, которые могут быть причиной инсульта, с указанием степени выраженности). Такой вариант классификации в настоящее время активно обсуждается инсультными обществами в разных странах.

Исторически сложилось так, что инсульт считается заболеванием, плохо поддающимся лечению, и последние 2 года подтвердили это. Однако было и несколько сообщений, которые позволяют с надеждой смотреть в будущее и которые значительно повлияли на оказание помощи пациентам с этим заболеванием.

На протяжении последних двух десятилетий проведено множество клинических испытаний, в которых изучались тромболитическая терапия и возможности нейропротекции при инсульте.

Заслуживают особого внимания результаты **Объединенного европейского исследования острого инсульта-3 (European Cooperative Acute Stroke Study — ECASS)**, которые подтвердили безопасность и эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте в период до 4,5 ч с момента появления первых симптомов. 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 этого заболевания у тщательно отобранных пациентов.

По мнению большинства ведущих специалистов, занимающихся проблемой инсультов, полученные результаты исследования **ECASS-3** стали поводом для внесения изменений в действующие руководства по лечению инсульта.

Применение тромболитика в комбинации с ультразвуковым исследованием может повысить его результативность, хотя имеются и сообщения об увеличении риска кровоизлияний. Сонотромболитизм заслуживает более детального изучения, в ходе которого, возможно, удастся подобрать оптимальную дозу и более безопасный способ применения. Врачи с интересом ожидают результатов некоторых исследований, таких как **TRUST**, в котором оценивается безопасность и эффективность постоянной инсонии в течение 60 мин после внутривенного введения альтеплазы у пациентов с ишемическим инсультом и признаками окклюзии средней мозговой артерии.

На сегодня накоплено достаточно данных обсервационных исследований, свидетельствующих об эффективности внутриартериального тромболитизма. Вместе с тем результатов прямых сравнительных исследований внутриартериального и внутривенного введения альтеплазы по-прежнему не хватает. В исследовании **III фазы SYNTHESIS EXP** предполагается получить ответ на вопрос, позволяет ли внутриартериальный тромболитизм с помощью альтеплазы по сравнению с внутривенным введением альтеплазы увеличить вероятность выживания без инвалидности.

Наряду с активным изучением эффективности и безопасности внутриартериального тромболитизма продолжаются клинические испытания эффективности потенциальных нейропротекторов.

Мониторинг и нормализация физиологических показателей являются важным компонентом базисной терапии острого инсульта. Однако доказательных данных относительно оптимальных методов и режимов коррекции на сегодня накоплено недостаточно. Результаты 2 клинических

исследований по эффективности и безопасности интенсивной инсулинотерапии в лечении МИ в отделении интенсивной терапии показали, что она повышает риск гипогликемии и метаболических нарушений в ткани мозга. В настоящее время вопросов относительно оптимального контроля уровня глюкозы у пациентов с инсультом значительно больше, чем ответов на них, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данной области. На практике оптимальным подходом в отделении интенсивной терапии остается поддержание нормогликемии с помощью инфузии инсулина таким образом, чтобы риск гипогликемии был минимальным.

Несколько исследований посвящено проблеме лечения внутримозговых кровоизлияний ВМК. Спонтанные ВМК ежегодно отмечаются у 1 млн людей и являются причиной более тяжелых последствий, чем ишемические инсульты, однако методы их лечения недостаточно разработаны.

В крупных клинических испытаниях хирургического лечения внутримозговых гематом и гемостатической терапии в острейшем периоде ВМК, проведенных в течение последнего десятилетия, не продемонстрировано положительного влияния изучавшихся вмешательств на исход заболевания. В связи с этим появление эффективных медикаментозных методов лечения ВМК было бы важным событием.

Пилотные исследования такого гемостатического средства, как рекомбинантный активированный фактор свертывания VII (rFVIIa), позволили надеяться на его эффективность, поэтому специалисты в области инсульта с нетерпением ожидали результатов исследования FAST III фазы. В этом исследовании 821 больному с инсультом на протяжении первых 3 ч вводили rFVIIa (20 или 80 мкг/кг) или плацебо. Однако различий по основным конечным точкам (смерть и тяжелая инвалидизация через 90 дней) в группах выявлено не было.

Разочарование после получения результатов исследования FAST несколько уменьшилось после того, как стало известно об успехах других подходов в лечении ВМК. Тяжелая артериальная гипертензия в остром периоде ВМК очень распространена и ассоциируется с плохим исходом. Однако на сегодня сведений о соотношении польза/риск при агрессивном снижении АД в раннем периоде ВМК недостаточно. С теоретических позиций контроль гипертензии может снизить вероятность увеличения объема гематомы и уменьшить выраженность последующего отека тканей и повышения внутричерепного давления.

В клиническое испытание II фазы INTERACT в первые 6 ч от начала заболевания были включены 404 пациента с ВМК и повышенным систолическим АД (150–220 мм рт. ст.). Результаты этого исследования подтвердили безопасность и практическую осуществимость агрессивного снижения АД в условиях отделения неотложной помощи и возможность достижения целевого уровня систолического АД, близкого к 140 мм рт. ст. Далее необходимо выяснить, позволяет ли агрессивное снижение АД надежно снизить степень увеличения объема гематомы и улучшить клинические исходы. Представляет интерес изучение возможности комбинировать интенсивный контроль АД с гемостатической терапией. Эта стратегия, по-видимому, станет наиболее перспективной в ближайшие годы и в случае успеха даст возможность значительно снизить риск увеличения гематомы в раннем периоде ВМК.

В последнее время стало появляться все больше данных о неэффективности методов лечения инсульта, которые могут дополнить более традиционные

фармакотерапевтические подходы. Проводятся исследования по изучению эффективности и безопасности таких вмешательств, как гипотермия, нормобарическая гипероксия, кофеинол (сочетание кофеина и этилового спирта) и др., в лечении МИ. К арсеналу средств, которыми располагают специалисты, оказывающие помощь больным с инсультом, могут добавиться и альтернативные, или вспомогательные, нелекарственные методы лечения. Практически не вызывает сомнений, что такие простые меры, как нормализация физиологических параметров (АД, водно-электролитный баланс, уровень глюкозы), могут играть важную роль в защите ткани мозга после инсульта. Результаты исследований последних лет свидетельствуют о том, что гипотермия и гипероксия могут либо иметь самостоятельное значение, либо использоваться для расширения рамок «терапевтического окна», повышения эффективности и безопасности тромболитика. Ингаляции газов и введение натуральных соединений (альбумина, магния) может оказывать нейропротекторное действие без риска геморрагических осложнений и нейротоксичности. Технические устройства и приспособления также могут улучшить результаты тромболитической терапии, уменьшить объем необратимого повреждения ткани мозга и способствовать восстановлению неврологических функций.

Все больше сторонников приобретает точка зрения, что ни один вид лечения сам по себе не сможет устранить все последствия инсульта, поэтому будущее — за комбинированным лечением.

Таким образом, достижения в медикаментозном и немедикаментозном лечении инсульта были скромнее, чем ожидалось. Однако, несмотря на это, исследователям удалось пополнить объем научных сведений, которые необходимы для выбора лечебной тактики. Как положительные, так и отрицательные результаты увеличивают наши познания в области лечения инсульта.

Большое значение для практики оказания помощи больным с МИ имеет политика в этой сфере. Несколькими национальными и международными группами экспертов были подготовлены соответствующие предложения, а также обновлены клинические руководства. Получили новые подтверждения преимуществ инсультных блоков (stroke units), что позволило еще активнее пропагандировать их использование. Большие надежды на повышение качества оказания помощи возлагаются на прогностическое моделирование и внедрение программ управления качеством.

На фоне результатов исследований по изучению терапии в остром периоде итоги исследований по профилактике инсульта выглядят куда оптимистичнее.

Профилактика остается ключевым звеном всех мероприятий, направленных на снижение бремени инсульта во всем мире, причем огромный ресурс заключается в увеличении приверженности пациентов к профилактическому лечению с доказанной эффективностью.

В исследовании применения пероральных антикоагулянтов у пожилых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий было показано, что варфарин превосходит ацетилсалициловую кислоту и не вызывает серьезных геморрагических осложнений. В исследовании, проведенном в Великобритании, экстренная медицинская помощь больным с транзиторными ишемическими атаками в условиях специализированной амбулаторной клиники позволила существенно снизить риск инсульта по сравнению со стандартными подходами к оказанию помощи.

Произошли некоторые изменения и в стратегии вторичной профилактики МИ.

Результаты последних клинических испытаний, опубликованные в 2007–2009 гг., послужили причиной пересмотра некоторых положений по вторичной профилактике инсульта у пациентов с ишемическим инсультом или ТИА.

Изменения касаются двух разделов рекомендаций: «Использование специфических антитромбоцитарных препаратов для предотвращения ишемического инсульта у больных с некардиоэмболическим ишемическим инсультом или ТИА в анамнезе» и «Использование статинов для предотвращения повторного инсульта». В клинических рекомендациях Европейской инсультной организации (ESO), Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) после получения результатов последних многоцентровых исследований были внесены коррективы.

В последние 2 года появились новые сведения относительно эндоваскулярных вмешательств при цереброваскулярных заболеваниях. Стенты теперь используются не только для комбинированного интра- и экстракраниального лечения сложных аневризм, но и для ревазуляризации при острых и хронических ишемических состояниях невровазкулярной системы.

Однако, несмотря на множество работ в данной области, решение вопроса о целесообразности широкого применения стентов для лечения каротидного стеноза откладывается до публикации результатов многоцентровых рандомизированных клинических испытаний, которые ожидаются в ближайшее время.

За последние годы определенные достижения получены в области реабилитации инсульта. Реабилитационная медицина продолжает формироваться как научная дисциплина. Большой интерес к этой области отчасти связан с продолжающимися дискуссиями по поводу применения эмбриональных стволовых клеток при инсульте и многих других заболеваниях.

Исследования последних лет продемонстрировали, что использование робототехники положительно влияет на восстановление двигательных функций и существенно изменяет топографию двигательных зон мозга. Понимание фундаментальных принципов нейропластичности может способствовать разработке новых лекарственных средств, работающих на молекулярном уровне.

Несколько проведенных клинических исследований подтвердили точку зрения о том, что ранняя мобилизация является наиболее доступным, безопасным и эффективным методом реабилитации больных с инсультом. Интересны результаты нескольких клинических исследований, которые показали, что религиозность улучшает функциональные и психические исходы у больных, поскольку религия помогает пациентам с нарушениями найти новый смысл в жизни.

Определенный прогресс отмечен и 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. Большое клиническое значение имеет осознание того факта, что традиционно используемые Т2-взвешенные изображения МРТ не позволяют в полной мере оценить последствия заболевания мелких артерий мозга и что диффузионная тензорная визуализация является более чувствительной и специфичной.

Продолжается изучение факторов риска СКН. Группа исследователей показала,

что приверженность к средиземноморской диете (потребление большого количества круп, фруктов и овощей, бобовых, рыбы и ненасыщенных жирных кислот наряду с ограничением насыщенных жирных кислот, мяса и птицы) может не только снизить риск болезни Альцгеймера (БА), но и уменьшить смертность при ней. Воспалительное повреждение нейронов может оказаться частым механизмом развития когнитивных нарушений, инсульта, БА.

Результаты многих исследований подтвердили предыдущие данные в отношении факторов риска развития и прогрессирования СКН: «немых» инсультов, лейкоареоза, объема и локализации инфарктов.

Относительно сосудистых факторов, которые могут играть роль в возникновении когнитивных нарушений, эпидемиологические исследования выявили следующее. В исследовании сердечно-сосудистого здоровья (Cardiovascular Health Study) было показано, что комбинация диабета и APOE ε4 может увеличивать риск деменции, особенно смешанной, и БА. В исследовании Three-City Study была обнаружена ассоциация между высокой концентрацией гомоцистеина в крови и снижением когнитивных функций у пожилых пациентов с низкими уровнями фолиевой кислоты. В исследовании Nurses' Health Study была выявлена возможная взаимосвязь между высокой концентрацией инсулина натощак и когнитивным дефицитом, которая не зависела от наличия сахарного диабета. В исследовании представителей 2 рас, которое проводилось в г. Чикаго, было установлено, что высокий индекс массы тела в пожилом возрасте не был предиктором снижения когнитивных функций.

Результаты последних исследований показали, что гиперинтенсивность перивентрикулярного и подкоркового белого вещества, а также прием трициклических антидепрессантов являются факторами риска прогрессирования СКН.

Проведенные клинические исследования в области лечения и профилактики СКН оказались мало обнадеживающими. Так, в клиническом испытании AAA (Aspirin for Asymptomatic atherosclerosis — Ацетилсалициловая кислота при асимптомном атеросклерозе) 3 350 мужчин и женщин старше 50 лет с умеренно повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (оценка на основе плече-лодыжечного индекса) были отобраны для лечения ацетилсалициловой кислотой (100 мг/сут) или плацебо в течение 5 лет. У участников исследования проводилось исследование параметров памяти, исполнительных функций, внимания и др. Полученные результаты свидетельствуют, что прием ацетилсалициловой кислоты 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 интраназальное введение инсулина положительно влияло на когнитивные функции у пациентов с БА и амнестической формой мягкой когнитивной недостаточности.

Таким образом, в последние годы получено несколько существенных достижений в исследовании цереброваскулярной патологии, хотя результаты нескольких клинических испытаний не оправдали ожиданий. Для достижения значимых успехов в борьбе с сосудистыми заболеваниями мозга в различных странах затрачены колоссальные усилия и ресурсы. Это вселяет оптимизм и надежду на успех в диагностике, лечении и профилактике этой патологии.