

## ОБОЗРЕНИЕ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-005-036.11-07-08]:061.3(100) «2013»

**ДОСТИЖЕНИЯ В ПРОФИЛАКТИКЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ИНСУЛЬТОВ  
(по материалам 23-го конгресса Европейского неврологического общества (ENS),  
8—11 июня 2013 г., Барселона)***М.Н. Ажермачева, В.М. Алифирова, Т.Е. Шмидт*

Во время работы конгресса среди других вопросов обсуждались достижения в профилактике и лечении инсультов; в устных докладах рассматривались возможности их диагностики, оценивались все положительные и отрицательные аспекты эндоваскулярных методов лечения; многочисленные стендовые доклады были посвящены изучению факторов риска, семиологии и лечению сосудистых заболеваний.

Обсуждались вопросы тромболитической терапии и эндоваскулярной реканализации при остром инсульте. Известно, что исход инсульта зависит от тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS, возраста пациента, типа нарушения мозгового кровообращения, наличия коллатерального кровообращения и возможности проведения быстрой реканализации. Сохранение коллатерального кровообращения обеспечивает хороший исход. Это особенно важно при проксимальной окклюзии сосудов большого круга кровообращения. Проксимальные окклюзии чаще всего вызываются большим тромбом (более 8 мм в длину), и при этом реканализация при проведении внутривенного тромболитика почти всегда неэффективна. Такие пациенты нуждаются в проведении эндоваскулярной реканализации. Проведен анализ результатов лечения более 1200 пациентов с острыми инсультами с применением различных эндоваскулярных подходов. Всем пациентам до начала терапии проводилось исследование анатомического расположения сосудов, начиная от дуги аорты и заканчивая пиллярными капиллярами. Эту информацию получали с помощью тонкосрезовой компьютерной томографии, СКТ-ангиографии и различных методик МРТ: диффузно-взвешенной МРТ, МРТ в режиме SWI (изображения, взвешенного по неоднородности магнитного поля), МР-ангиографии. Артерии дистальнее места окклюзии были визуализированы с помощью 3D- и 4D-ангиографии. Сохранность ретроградного кровотока в артериях, а также кровоснабжения пенумбры свидетельствовала о том, что тромб может быть удален без фрагментации и окклюзии коллатералей. К сожалению, технические особенности хирургических манипуляций, которые использовались в предыдущих исследованиях (IMS и Synthesis), приводили к фрагментированию тромба и закупориванию коллатералей. Ситуацию коренным образом изменило появление эндоваскулярных микрофильтров, устанавливаемых дистальнее стеноза и не пропускающих частицы крупнее форменных элементов крови. Со-

временные методы внутривенного эндоваскулярного лечения (например, аспирация через дистальный катетер высокого потока, ретриверные ловушки для извлечения тромбов) позволяют обеспечить реваскуляризацию церебральных артерий примерно в 90% случаев без деструкции коллатералей. Эти методы значительно улучшают клинический исход у пациентов, нуждающихся в лечении, но поступивших в период терапевтического окна более чем 8 ч (Schroth G. и соавт.).

Проведено исследование, посвященное определению индивидуальной стратегии реваскуляризации артериальной окклюзии при остром ишемическом инсульте у 1645 пациентов. В 46% случаев были обнаружены окклюзии крупных артерий. Интракраниальные окклюзии были связаны, как правило, с наличием у пациентов фибрилляции предсердий.

Экстракраниальные окклюзии наиболее часто встречались у мужчин с гиперхолестеринемией и заболеваниями периферических сосудов. 440 пациентам проведено эндоваскулярное лечение окклюзии различных локализаций. Получены положительные результаты при проведении хирургического лечения как проксимального, так и дистального интракраниального стеноза при отсутствии поражения экстракраниальных артерий. Были изучены факторы-предикторы хорошего клинического исхода при ранней реканализации в крупных артериях. Положительными прогностическими факторами для интракраниальной реканализации являлись высокие баллы по шкалам NIHSS и ASPECTS, а отрицательными — нарушение уровня сознания и наличие сопутствующей экстракраниальной патологии сосудов. Таким образом, оптимизация выбора кандидатов для эндоваскулярного лечения требует информации о наличии, месте и распространенности окклюзии артерии, а также о степени поражения микроциркуляторного русла. Показано, что тяжесть неврологического дефицита, наличие факторов риска и выраженный объем очага поражения по данным КТ являются критерием высокого риска окклюзии сосудов в острейшем периоде ишемического инсульта (Vanackei P. и соавт.).

Приведены результаты обзора клинических рандомизированных исследований по тактике лечения экстракраниальных и интракраниальных стенозов. В течение более чем 20 лет бурно развивается метод стентирования сонных артерий, который стал реальной альтернативой хирургическому вмешательству

Таблица 1

**Шкала степени восстановления кровотока по интрацеребральным артериям****Шкала TICI (The Thrombolysis in Cerebral Infarction)**

Степень	Ангиографические характеристики степени восстановления кровотока
TICI 0	Отсутствие восстановления кровотока
TICI 1	Восстановление кровотока вне первичной окклюзии, ограниченное наполнение дистальных ветвей
TICI 2A	Восстановление кровотока с неполным или замедленным кровотоком менее 50% бассейна средней мозговой артерии
TICI 2B	Восстановление кровотока с неполным или замедленным кровотоком более 50% бассейна средней мозговой артерии
TICI 3	Полное восстановление кровотока с наполнением всех дистальных ветвей средней мозговой артерии, включая сегменты М3 и М4

при атеросклерозе сосудов головного мозга. При сравнении эффективности стентирования сонных артерий (ССА) и каротидной эндартериектомии (КЭЭ) показано, что 30-дневный риск развития инсульта или смерти выше при ССА (особенно у пациентов старше 70 лет), чем при КЭЭ. С другой стороны, показано, что применение ССА связано с более низким уровнем риска развития инфаркта миокарда. Кроме того, большинство инсультов, которые развиваются после проведения ССА, сопровождаются меньшей инвалидизацией.

В рандомизированных клинических исследованиях, проведенных более 20 лет назад, показано преимущество КЭЭ над лекарственной терапией пациентов с экстракраниальными стенозами. Однако при оценке модели риска в одном из этих исследований получены данные, доказывающие, что КЭЭ имеет преимущество перед консервативным лечением только у пациентов с высоким риском развития инсульта. Другие исследования, посвященные хирургической реваскуляризации с применением экстра- и интракраниально-го шунтирования, говорят о меньшей эффективности этих подходов по сравнению с лекарственной терапией у пациентов с наличием сочетанных стенозов интра- и экстракраниальных сосудов. В недавних исследованиях также проведено сравнение стентирования и интенсивной лекарственной терапии, которое показало, что риск развития инсульта достоверно ниже при медикаментозной терапии, чем при интракраниальном стентировании. В настоящее время проводится исследование VIST (The Vertebral artery Ischaemia Stenting Trial), в котором сравниваются результаты стентирования и лекарственной терапии в лечении симптоматического стеноза позвоночной артерии. В проводимом в настоящее время исследовании ECST-2 (The Second European Carotid Surgery Trial) сравниваются результаты применения современной оптимизированной лекарственной терапии и реваскуляризации у пациентов с симптоматическими и асимптоматическими стенозами. Таким образом, преимущества модифицированной лекарственной терапии должны быть дополнительно изучены в сравнении с КЭЭ и ССА (Brown M.).

Таблица 2

**Шкала суммарного риска сосудистых событий (THRIVE - The Totalled Health Risks In Vascular Events)****Число баллов по NIHSS**

1. Число баллов по NIHSS:
  - a) <10 — 0 баллов
  - b) 11–20 — 2 балла
  - c) > 20 — 4 балла
2. Возраст, г о д ы
  - a) < 59 — 0 баллов
  - b) 60–79 — 1 балл
  - c) > 80 — 2 балла
3. Шкала хронических заболеваний ( по одному баллу за каждое из заболеваний: фибрилляция предсердий, артериальная гипертензия, сахарный диабет)
  - a) нет — 0 баллов
  - b) 1 хроническое заболевание — 1 балл
  - c) 2 хронических заболевания — 2 балла
  - d) 2 хронических заболеваний — 3 балла

По общей сумме баллов по шкале THRIVE (0—9 баллов) можно предположить шансы благоприятного исхода (0—2 балла по шкале Рэнкина) через 3 мес после проведенного лечения

Лечение	Исследования	0–2 баллов, %	3–5 баллов, %	6–9 баллов, %
Эндоваскулярное лечение инсульта	MERCI + Multi MERCI	65	43	10
	Merci - регистр	67	33	13
	TREVO-2	57	38	15
Внутривенный тромболитис или отсутствие экстренного лечения	NINDS tPA	76	38	11
	VISTA	71	36	11

Оценивались исходы эндоваскулярного лечения инсульта в бассейне сонных артерий при окклюзии крупных сосудов у пациентов старше 80 лет. Однозначного мнения о соотношении рисков проведения эндоваскулярного лечения пациентам с ишемическим инсультом старше 80 лет нет. В связи с высоким риском осложнений необходим особо тщательный отбор пациентов для эндоваскулярного лечения. Определяли достоверные прогностические факторы, влияющие на клинический исход, для разработки алгоритма лечения данной возрастной группы пациентов. Степень восстановления кровотока по интрацеребральным артериям определялась по шкале TICI (Thrombolysis In Cerebral Infarction — табл. 1). Реканализацию считали успешной при числе баллов TICI 2B и TICI 3. С помощью шкалы THRIVE (Totalled Health Risks In Vascular Events — табл. 2) оценивался риск развития сосудистых событий. С помощью шкалы ASPECT (Alberta Stroke Programme early CT score — табл. 3) выставлялся балл с учетом топике поражения головного мозга. Показано, что оценка по шкалам THRIVE и ASPECT до начала лечения позволяет прогнозировать вероят-

ность благоприятного клинического исхода и может влиять на принятие решения о тактике лечения в неотложной ситуации (Kurte W. и соавт.).

Исследовались клинические исходы нейрохирургического лечения совместной окклюзии экстра- и интракраниальных артерий при остром массивном инсульте. Внутривенный тромболизис окклюзии крупных церебральных артерий с помощью тканевого активатора плазминогена недостаточно эффективен. Показано, что экстренное экстракраниальное стентирование WALLSTENT в комбинации с интракраниальной тромбэктомией с помощью катетера-ретривера безопасно и улучшает исход у пациентов с чрезвычайно плохим прогнозом по сравнению с применением тромболитической терапии (Mropsaris A. и соавт.).

Обсуждались вопросы, связанные с влиянием фибрилляции предсердий (ФП) на развитие и течение сосудистых заболеваний мозга. В одном из исследований определяли факторы, которые смогли бы объяснить взаимосвязь ФП с высоким уровнем смертности и инвалидизации после острого ишемического инсульта (ИИ). По данным регистра канадской сети инсультов было проведено проспективное когортное обследование 10 528 пациентов с ИИ. Мерцательная аритмия обнаружена у 26,2% из них. ФП ассоциировалась с повышением риска инвалидизации и смертности. У пациентов с ФП инсульты протекали более тяжело и чаще развивались в старшем возрастном диапазоне по сравнению с пациентами без кардиальной патологии. Однако зависимости между ФП и тяжестью инсульта у пациентов, которые до поступления в стационар получали терапию оральными антикоагулянтами, обнаружено не было. Таким образом, назначение антикоагулянтной терапии при ФП является модифицируемым терапевтическим фактором для уменьшения количества неблагоприятных клинических исходов инсульта (McCraith E. и соавт.).

Проанализирована распространенность ФП у пациентов до 50 лет, которые перенесли ИИ, и ее взаимосвязь с тяжестью инсульта и исходом. В исследование были включены 157 пациентов (средний возраст 43 года, 58,6% — мужчины). У 14 (8,9%) человек выявлена ФП: у 4 из них ФП была вызвана структурным поражением сердца (аномалия Эбштейна, кардиомиопатия), у 10 пациентов не было подтвержденных структурных заболеваний сердца. Мультивариантный анализ доказал независимую взаимосвязь между ФП и умеренной тяжестью инсульта (NIHSS > 8) (относительный риск — ОР 3,771, 95% доверительный интервал 1.182—12.028), однако ФП не являлась независимым прогностическим фактором (Prefasi D. и соавт.).

Пароксизмальная ФП — важная причина инсульта, требующая назначения оральные антикоагулянтов. Недавние исследования генома в европейской популяции выявили, что несколько однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs) в хромосоме 4q25 ассоциированы с ФП. Исследовалась распространенность пароксизмальной ФП и наличие трех однонуклеотидных полиморфизмов (SNPs): хромосоме 4q25 (rs2200732, rs10033464 и rs13143308) у пациентов

Таблица 3

## ASPECTS — Alberta Stroke Programme early CT score

ASPECTS — учетная шкала для оценки ранних КТ-изменений в области кровоснабжения средней мозговой артерии.

1. При отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов.
2. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл.
3. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения средней мозговой артерии.

## Компьютерные томограммы оценивают на двух уровнях

Уровень базальных ганглиев и таламуса	Уровень только рострального и базального ганглиев
C — хвостатое ядро (Caudate)	
L — чечевицеобразное ядро (Lentiform nucleus)	
IC — внутренняя капсула (Internal capsule)	
I — островковая доля (Insular cortex)	

с криптогенным инсультом. ЭКГ-мониторирование, проведенное в острую фазу ИИ, позволяет выявлять пароксизмальную форму ФП у 14,8% пациентов с криптогенным инсультом. Взаимосвязи между однонуклеотидными полиморфизмами на хромосоме 4q25 и риском пароксизмальной ФП найдено не было. Таким образом, проблема выявления факторов, в том числе генетических, которые позволят определить группу риска пациентов с аритмиями, остается актуальной (Wnuk M. и соавт.).

Согласно клиническим данным, оральные антикоагулянты — антагонисты витамина К (варфарин и фенпрокумон) — эффективны для первичной и вторичной профилактики инсульта с ФП. Они снижают риск инсульта на 60—70% по сравнению с плацебо, а также предотвращают смертность на 25%. И все же антагонисты витамина К имеют существенное количество недостатков, к которым прежде всего относится необходимость частого контроля уровня МНО. Представлены результаты рандомизированных исследований с применением трех новых препаратов, которые являются высоко-селективными прямыми ингибиторами фактора Ха и прямого ингибитора тромбина. Как известно, активация фактора X с образованием активного фактора Ха через собственные и внешние пути играет центральную роль в коагуляционном каскаде. Фактор Ха является ключевой точкой «усиления» в коагуляционном каскаде: одна молекула фактора Ха вызывает образование около 1000 молекул тромбина, поэтому его ингибирование обеспечивает мощный контроль образования фибрина. Исследования RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, AVERROES показали обнадеживающие результаты применения новых оральные антикоагулянтов, включая более высокую эффективность и достоверно более низ-

кий индекс интракраниальных кровоизлияний по сравнению с варфарином. Их применение показало сходные результаты как в первичной, так и во вторичной профилактике инсульта у пациентов с ФП. Аспирин, безусловно, эффективнее аспирина, а уровень осложнений в виде массивных кровотечений сопоставим с ним. Исследования подтверждают тот факт, что аспирин не является препаратом выбора для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП. Новые антикоагулянты добавлены в терапевтические рекомендации для пациентов с ФП, так как имеют ряд существенных преимуществ по сравнению и с варфарином. Преимущество заключается в отсутствии необходимости проведения мониторинга параметров свертывания крови, так как эти препараты обладают прогнозируемым фармакокинетическим профилем, и в удобстве их применения, что позволяет значительно повысить приверженность пациентов этой терапии (Diener и соавт.).

Большое количество исследований посвящено применению МРТ в прогнозировании объема инфаркта мозга, а также диагностическим возможностям режимов FLAIR и DWI. Гиперинтенсивные сосуды видны при проведении МРТ в режиме FLAIR (инверсия — восстановление с подавлением сигнала свободной воды). По наличию гиперинтенсивных сосудов косвенно можно судить о снижении кровотока и недостаточности коллатерального кровоснабжения. Обследованы 95 пациентов с ИИ при окклюзии проксимального отдела средней мозговой артерии или внутренней сонной артерии, которым проводилась МРТ до лечения и через 24 ч после госпитализации. У 59 пациентов обнаружены гиперинтенсивные сосуды. При измерении зоны ишемии по DWI через 24 ч обнаружено, что она достоверно различается в двух группах: 88,7 мл при наличии гиперинтенсивных сосудов и 37,9 мл без гиперинтенсивных сосудов ( $p = 0,005$ ). Кроме того, хороший клинический исход по шкале Рэнкина (менее 2 баллов) достоверно чаще встречался у пациентов, у которых гиперинтенсивные сосуды не были выявлены (66,7% против 39%;  $p = 0,009$ ). Таким образом, пациенты, у которых на МРТ в режиме FLAIR обнаруживаются гиперинтенсивные сосуды, имеют риск развития массивного инсульта с неблагоприятным исходом, несмотря на раннюю и успешно проведенную реканализацию. Существует множество противоречивых мнений о возможности прогнозирования внутричерепных кровоизлияний при острых ИИ с помощью наличия или отсутствия ранних очагов на МРТ в режиме FLAIR. Исследование качественных и количественных изменений в этом режиме при остром ИИ с окклюзией проксимальных артерий выявило, что они не являются прогностическими признаками внутричерепного кровоизлияния (Adata S. и соавт.)

Обнаружение новых изменений на диффузионно-взвешенных изображениях (DWI) — достаточно частое явление при остром ИИ. Это может быть как проявлением естественного течения заболевания, так и признаком повторного нарушения кровообра-

щения. Новые очаги поражения, возникающие отдаленно от первоначального сосудистого бассейна, могут служить проявлением новых сосудистых событий. Из обследованных 345 пациентов у 111 человек обнаружены новые DWI-изменения, причем у 17% новые очаги возникли отдаленно от первоначального сосудистого бассейна, а у 83% — в первичном сосудистом бассейне. При мультивариантном анализе было показано, что отдаленные DWI-изменения достоверно ассоциируются с повышением гликированного гемоглобина и отсутствием ФП. DWI-изменения внутри очага ишемии, вероятно, вызваны распадом тромба, что чаще встречается после тромболитической терапии или у пациентов с ФП. Таким образом, недостаточный контроль гликемии повышает риск развития ранних повреждений, отдаленных от первичного очага инсульта (Usnich T. и соавт.).

Изучалась взаимосвязь между наличием выраженной тромбофилии и тяжестью центрального венозного тромбоза. Обследованы 624 пациента с центральным венозным тромбозом. 425 из них в полном объеме проведено генетическое исследование протромботических факторов, в 17% случаев обнаружена тяжелая степень тромбофилии. Признаками тяжелой тромбофилии служил дефицит протеина S, протеина C и антитромбина III, а также наличие более чем одного другого генетического дефекта, вызывающего тромбоз, или антифосфолипидного синдрома. Признаками тяжелого тромбоза считались: угнетение сознания до комы, нарушение психических функций, тромбоз глубоких вен и наличие геморрагических проявлений на КТ или МРТ. Исследователи пришли к выводу об отсутствии доказательств повышения тяжести центрального венозного тромбоза у пациентов с первичной тяжелой тромбофилией. Эти результаты клинически значимы для определения индивидуального прогноза у каждого пациента в острой стадии центрального венозного тромбоза (Aguar de Sousa D. и соавт.).

Представлен обзор механизмов развития отека головного мозга и возможностях его лечения. Известно, что большие полушарные инфаркты обычно связаны с различной степенью развития отека головного мозга. Пациенты с массивным отеком имеют худший прогноз, при этом риск летального исхода повышается до 80%. Экстренные способы лечения весьма ограничены: хирургическая декомпрессия в течение первых 48 ч эффективна для снижения уровня смертности и улучшения клинического исхода у пациентов моложе 60 лет. Для снижения внутричерепного давления применяют маннитол, гипертонический раствор хлорида натрия, глицерол, барбитураты и глюкокортикостероиды, но эффективность этих препаратов у пациентов с инсультом не доказана. Результаты серии наблюдений позволяют сделать предположение об эффективности гипотермии, но данные также должны быть подтверждены в контролируемых исследованиях. Молекулярные механизмы, лежащие в основе отека головного мозга, еще недостаточно изучены.

В недавних экспериментальных исследованиях показано, что отсутствие эффекта от терапии стероидами частично связано с быстрым повреждением рецепторов к глюкокортикостероидам. Применение ингибитора протеосом бортезомиба усиливает действие глюкокортикоидов в период гипоксии и гипогликемии и восстанавливает гематоэнцефалический барьер. Использование бортезомиба в комбинированном лечении снижает отек головного мозга при создании экспериментальной ишемии у мышей, в то время как монотерапия оказывается неэффективной. Более того, недавно было обнаружено, что компоненты внутреннего пути активации системы свертывания крови, такие факторы контакта как XII (фактор Хагеманна), прекалликреин, брадикинин, рецептор к брадикинину I, являются ключевыми факторами развития ишемического повреждения мозга и последующего отека. Ингибитор С1-эстеразы, важнейший регулятор калликреин-кининовой системы, блокируется активированным фактором Хагеманна и калликреином плазмы. Применение препарата беринерт — ингибитора С1-эстеразы человека — утверждено для клинического применения у пациентов, страдающих наследственным ангионевротическим отеком. В экспериментах

на мышах и крысах он достоверно снижал отек мозга после транзиторной ишемии средней мозговой артерии.

В эксперименте оценивалось влияние AMD3100 на активацию микроглии и восстановление неврологического дефицита после инсульта. Спонтанное восстановление неврологического дефицита после инсульта ограничено и зависит от различных факторов. Направленная регуляция воспаления в нервной ткани может быть одним из наиболее перспективных подходов. Обнаружено, что ингибирование патологического пути CXCR4 улучшает функциональное восстановление и снижает воспаление. Блокада рецепторов CXCR4 с помощью AMD3100 изменяет активность микроглии и стимулирует восстановление после инсульта. Исследование показало, что для улучшения восстановления функций необходимо назначение препаратов, содержащих AMD3100 (мозобил, плериксафор), во время критического периода, по крайней мере в течение 14 дней после тромбоза. AMD3100 в комбинации с реабилитационной терапией способствует восстановлению неврологического дефицита после инсульта (Walter H. и соавт.).