

Журнал входит в перечень периодических научных изданий Российской Федерации, рекомендованных для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук

Научно-практический рецензируемый журнал. Выходит раз в три месяца

НЕЙРО

НЕВРОЛОГИЯ ПСИХИАТРИЯ ПСИХОСОМАТИКА

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Заместители главного редактора
к.м.н., доцент Н.Л. Зуйкова
д.м.н., проф. Н.А. Тювина

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

д.м.н., проф. Г.Н. Бельская (Челябинск)
д.м.н., проф. А.Е. Бобров (Москва)
к.м.н., доцент А.М. Бурно (Москва)
д.м.н., проф. П.Н. Власов (Москва)
д.м.н., проф. Т.Г. Вознесенская (Москва)
д.м.н. Л.И. Волкова (Екатеринбург)
д.м.н., проф. С.И. Гаврилова (Москва)
д.м.н. Д.С. Данилов (Москва)
д.м.н. В.В. Захаров (Москва)
д.м.н., проф. А.С. Кадыков (Москва)
д.м.н., проф. В.Б. Ласков (Курск)
к.м.н. В.Э. Медведев (Москва)
д.п.н., проф. Ю.В. Микадзе (Москва)
д.м.н., проф. Е.В. Ощепкова (Москва)
д.м.н. И.С. Преображенская (Москва)
д.м.н. А.П. Рачин (Смоленск)
д.м.н., проф. Л.В. Ромасенко (Москва)
д.м.н., проф. А.В. Фоякин (Москва)

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ

Д-р Валерий Фейгин, профессор неврологии и эпидемиологии, Окленд, Новая Зеландия
Д-р Эмилио Перунка, профессор, президент Международной противозипилептической лиги, директор Центра клинических исследований Национального института неврологии им. Мондино, Павия, Италия

EDITOR-IN-CHIEF

Prof. V.A. Parfenov, MD

Deputy Editors-in-Chief
N.L. Zuikova, PhD
Prof. N.A. Tyuvina, MD

EDITORIAL BOARD

Prof. G.N. Belskaya, MD (Chelyabinsk)
Prof. A.E. Bobrov, MD (Moscow)
A.M. Burno, PhD (Moscow)
D.S. Danilov, MD (Moscow)
Prof. A.V. Fonyakin, MD (Moscow)
Prof. S.I. Gavrilova, MD (Moscow)
Prof. A.S. Kadykov, MD (Moscow)
Prof. V.B. Laskov, MD (Kursk)
V.E. Medvedev, PhD (Moscow)
Prof. Y.V. Mikadze, MD (Moscow)
Prof. E.V. Oschepkova, MD (Moscow)
I.S. Preobrazhenskaya, MD (Moscow)
A.P. Rachin, MD (Smolensk)
Prof. L.V. Romasenko, MD (Moscow)
Prof. P.N. Vlasov, MD (Moscow)
L.I. Volkova, MD (Ekaterinburg)
Prof. T.G. Voznesenskaya, MD (Moscow)
V.V. Zakharov, MD (Moscow)

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD

Valery Feigin, MD is Professor of Neurology and Epidemiology, National Institute for Stroke and Applied Neurosciences, Auckland University of Technology, New Zealand
Emilio Perucca, MD, PhD, President International League against Epilepsy, Director Clinical Trial Center C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy

Журнал издается при научной поддержке ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Спецвыпуск №2, 2014:
ИНСУЛЬТ

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР
д.м.н., проф. В.А. Парфенов

Предпечатная подготовка:
ООО «ИМА-ПРЕСС»

Телефон: (495) 926-78-14;
e-mail: info@ima-press.net

Москва, Партийный переулок, д. 1, корп. 58, оф. 28.

При перепечатке материалов ссылка на журнал обязательна. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Журнал представлен в Научной электронной библиотеке <http://www.elibrary.ru>

в Научной электронной библиотеке «Киберленинка»: <http://cyberleninka.ru>

на сайте издательства: <http://nnp.ima-press.net>

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. ПИ № ФС 77-35419 от 20 февраля 2009 г., перерегистрирован ПИ № ФС 77-44207 от 15 марта 2011 г.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; спецвыпуск 2 (Инсульт): 1–76.

Отпечатано в типографии «Деком».

Тираж 3000 экз.

Подписной индекс — 70680 в каталоге «Пресса России».

Л Е К Ц И И

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES)	7
---	----------

Шамалов Н.А.

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы	15
---	-----------

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я И М Е Т О Д И К И

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Яушева Л.М.

Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями	22
--	-----------

*Богданов А.Н., Добрынин Ю.В., Добрынина И.Ю.,
Сонина С.Н.*

Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения)	28
---	-----------

*Орлова А.С., Силина Е.В., Румянцева С.А., Ступин В.А.,
Меньшова Н.И., Орлов В.А., Синельникова Т.Г., Болевич С.Б.*

Особенности свободнорадикальных процессов у коморбидных больных с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой	34
---	-----------

О Б З О Р Ы

Шамалов Н.А., Кустова М.А.

Криптогенный инсульт	42
-----------------------------------	-----------

Сорокоумов В.А., Савелло А.В.

Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение	50
--	-----------

Гераскина Л.А.

Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики	56
---	-----------

Дайникова Е.И., Пизова Н.В.

Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции	62
---	-----------

Преображенская И.С.

Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями	69
---	-----------

C O N T E N T S

LECTURE

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies 7

Shamalov N.A.

Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises 15

ORIGINAL INVESTIGATIONS AND METHODS

Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Yausheva L.M.

Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments 22

Bogdanov A.N., Dobrynin Yu.V., Dobrynina I.Yu., Sonina S.N.

Epidemiology, risk factors, and emergency care for ischemic stroke
in the urban center of the north of West Siberia: 20-year study experience 28

Orlova A.S., Silina E.V., Rumyantseva S.A., Stupin V.A.,

Menshova N.I., Orlov V.A., Sinelnikova T.G., Bolevich S.B.

Specific features of free radical processes in comorbid patients
with acute stroke and transient ischemic attack 34

REVIEWS

Shamalov N.A., Kustova M.A.

Cryptogenic stroke 42

Sorokoumov V.A., Savello A.V.

Intracranial atherosclerosis: Causes of ischemic stroke, diagnosis, and treatment 50

Geraskina L.A.

Arterial hypertension and stroke: cardiac and neurological aspects of secondary prevention 56

Dainikova E.I., Pizova N.V.

Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments 62

Preobrazhenskaya I.S.

NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments 69

Парфенов В.А., Вербицкая С.В.

Кафедра нервных болезней и нейрохирургии и Клиника нервных болезней им А.Я. Кожевникова ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119021, Москва, ул. Россолимо, 11

Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES)

Профилактика ишемического инсульта (ИИ) у больных, перенесших ИИ или транзиторную ишемическую атаку на фоне неклапанной фибрилляции предсердий (НФП) — актуальная проблема современной неврологии. Анализируются методы вторичной профилактики ИИ при НФП, особенно антикоагулянтная терапия — использование антагониста витамина К варфарина и новых пероральных антикоагулянтов: ингибиторов Ха фактора свертывания крови апиксабана и ривароксабана, прямого ингибитора тромбина дабигатрана. Изложены результаты исследования ARISTOTLE, в котором установлено преимущество апиксабана перед варфарином у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), и исследования AVERROES, в котором показано превосходство апиксабана над ацетилсалициловой кислотой у пациентов с НФП. Отмечается, что апиксабан имеет преимущество по сравнению с варфарином по трем конечным точкам исследования: снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности. Оптимизация вторичной профилактики ИИ при НФП может привести к существенному снижению заболеваемости ИИ и смертности от него в нашей стране.

Ключевые слова: вторичная профилактика ишемического инсульта; фибрилляция предсердий; пероральные антикоагулянты; апиксабан; дабигатран; ривароксабан; исследования ARISTOTLE и AVERROES.

Контакты: Владимир Анатольевич Парфенов; vladimirparfenov@mail.ru

Для ссылки: Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Вторичная профилактика инсульта при фибрилляции предсердий, применение апиксабана (исследования ARISTOTLE, AVERROES). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):7–14.

Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies

Parfenov V.A., Verbitskaya S.V.

*Department of Nervous System Diseases and Neurosurgery and A.Ya. Kozhevnikov Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Moscow 119021*

Ischemic stroke (IS) prevention in non-valvular atrial fibrillation (NVAF) patients who already had IS or Transient Ischemic Attack (TIA) is the actual problem of up-to-date neurology. The article analyses methods of IS secondary prevention in AF, particularly usage of vitamin K antagonist — warfarin and new oral anticoagulants: inhibitors of Xa factor (apixaban, rivaroxaban) and direct thrombin inhibitor — dabigatran. Presented results ARISTOTLE study, where have defined preference apixaban vs warfarin, and AVEEROES study, where have shown preference apixaban vs ASA in AF patients. It was noted that apixaban demonstrated superiority vs warfarin in all of the 3 key outcomes: stroke/systemic embolism prevention, including recurrent, major bleeding reducing, reduction in all-cause mortality. Optimization of secondary stroke prevention in AF patients can lead to substantial reduction of morbidity and mortality in our country.

Key words: secondary prevention of ischemic stroke; atrial fibrillation; oral anticoagulants; apixaban; dabigatran; rivaroxaban; ARISTOTLE and AVERROES studies.

Contact: Parfenov V.A.; vladimirparfenov@mail.ru

For reference: Parfenov VA, Verbitskaya SV. Secondary prevention of stroke in atrial fibrillation, use of apixaban: ARISTOTLE, AVERROES studies. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):7–14.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-7-14>

Около 10% случаев ишемического инсульта (ИИ) и транзиторной ишемической атаки (ТИА) вызваны кардиальной эмболией вследствие постоянной или пароксизмальной формы неклапанной фибрилляции предсердий (НФП) [1–3]. Профилактика повторного ИИ должна начинаться как можно раньше после развития ИИ или ТИА и в большинстве случаев проводится в течение всей жизни [4–6]. В последние годы активно изучаются возможности профилактики ИИ при фибрилляции предсердий (ФП),

разработаны отечественные рекомендации по профилактике ИИ и системной эмболии при ФП [7].

Профилактика повторного инсульта при ФП

Профилактика повторного ИИ у пациентов с ФП включает нелекарственные методы: отказ от курения или уменьшение числа выкуриваемых сигарет, прекращение злоупотребления алкоголем [3–6]. Рекомендуется регулярная физическая активность; целесообразно достижение физической активно-

сти, которая была до инсульта, и ее постепенное увеличение, если она была недостаточной. Если вследствие двигательных нарушений после инсульта пациент не может передвигаться, показан комплекс физических упражнений в домашних условиях под наблюдением специалиста (физиотерапевта, специалиста по лечебной гимнастике). Рацион больного должен включать фрукты и овощи, растительное масло, ограничивается потребление продуктов, богатых холестерином. Снижение избыточной массы тела возможно путем уменьшения калорийности питания и увеличения физической активности.

Антигипертензивная терапия показана большинству пациентов, перенесших ИИ или ТИА; примерно треть повторных инсультов можно предупредить путем постепенного снижения артериального давления (АД) [4, 5]. Уменьшение частоты инсульта установлено при использовании в качестве антигипертензивных средств диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), комбинации ингибиторов АПФ с диуретиком, но не обнаружено при применении бета-адренорблокаторов [4–6]. Целевой уровень АД, которого следует достигнуть в результате антигипертензивной терапии, индивидуален, в среднем целесообразно снижение АД на 10/5 мм рт.ст., однако оно не должно быть ниже 120/80 мм рт. ст. [6].

Выбор конкретного антигипертензивного средства во многом определяется сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет – СД, ишемическая болезнь сердца – ИБС и др.), при этом часто требуется комбинация нескольких антигипертензивных средств. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II, диуретики рассматриваются как эффективные средства вторичной профилактики ИИ [6].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ФП, принимающих аписабан или варфарин

Клиническая характеристика	Аписабан (n=9120)	Варфарин (n=9081)
Средний возраст (25-й, 75-й перцентили), годы	70 (63, 76)	70 лет (63, 76)
Женщины	35,5	35,0
Прием АВК в анамнезе	57,1	57,2
Балл по шкале CHADS ₂ (δ):	2,1 (1,1)	2,1 (1,1)
≤1	34,0	34,0
2	35,8	35,8
≥3	30,2	30,2
Возраст 75 лет и старше	31,2	31,1
Инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе	19,2	19,7
Сердечная недостаточность или снижение фракции выброса левого желудочка	35,5	35,4
СД	25,0	24,9
Требующая лечения АГ	87,3	87,6
Клиренс креатинина, мл/мин		
>80	41,2	41,4
50–80	41,9	41,5
>30–50	15,0	15,2
≤30	1,5	1,5

Примечание. Здесь и в табл. 4: представлен процент пациентов.

У пациентов с ФП обеспечение нормального АД на фоне антигипертензивной терапии имеет особое значение, потому что снижает риск кровотечений, связанных с приемом антикоагулянтов [2, 3].

Статины показаны пациентам, перенесшим ИИ или ТИА на фоне ФП, в тех случаях, когда имеются сопутствующие ИБС, СД, высокий уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в сыворотке крови [4–6]. Статины, например аторвастатин по 20–80 мг/сут, назначают в различных дозах для существенного снижения уровня холестерина ЛПНП (до 2 ммоль/л и ниже).

Ведущее значение в профилактике инсульта у пациентов с ФП отводится применению антикоагулянтов. В многочисленных сравнительных исследованиях показано преимущество варфарина перед плацебо и ацетилсалициловой кислотой (АСК) в отношении профилактики инсульта и системной эмболии у пациентов с ФП [4–6]. По данным метаанализа, включавшего более 28 тыс. больных с ФП, относительный риск (ОР) инсульта при лечении варфарином снижается на 64% по сравнению с плацебо, при лечении АСК – только на 22% [8].

Антагонист витамина К (АВК) варфарин рекомендуется для вторичной профилактики ИИ у пациентов с ФП, внутривенным тромбом, искусственными клапанами сердца и другой патологией, опасной повторением кардиоэмболического ИИ [4–6]. Дозу варфарина (в среднем 2,5–10 мг/сут) подбирают постепенно, ориентируясь на международное нормализованное отношение (МНО), которое поддерживают на уровне 2–3. У пациентов, перенесших ТИА или ИИ на фоне ФП, при приеме варфарина и поддержании МНО на уровне 2,0–3,5 ишемические события ежегодно развиваются только в 8% случаев при относительно низкой частоте (до 3 % в год) больших кровотечений.

В последние несколько лет опубликованы результаты многоцентровых рандомизированных исследований, в которых у пациентов с НФП изучалась эффективность новых пероральных антикоагулянтов дабигатрана [9], ривароксабана [10], аписабана [11], эдоксабана [12] по сравнению с варфарином. Результаты этих исследований показали, что новые пероральные антикоагулянты не уступают по эффективности варфарину в отношении профилактики ИИ и других системных эмболий, при этом имеют преимущество в виде более низкого риска развития внутричерепных кровотечений [9–12]. Значительная часть пациентов, включенных в эти исследования, ранее перенесли ИИ или ТИА, поэтому антикоагулянты использовались у них в качестве вторичной профилактики ИИ.

Среди новых пероральных антикоагулянтов только аписабан превосходил варфарин (исследование ARISTOTLE) по трем ключевым показателям: снижение риска инсульта, в

том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности [11]. Кроме того, продемонстрировано преимущество апиксабана перед АСК (исследование AVERROES) у пациентов с НФП, у которых лечение АВК было признано неподходящим по тем или иным причинам [13].

Исследование ARISTOTLE [11]

ARISTOTLE – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование (39 стран, 1034 центров) с участием 18 201 пациентов с неклапанной ФП, которым была показана терапия АВК (варфарин). В исследование включали пациентов с неклапанной постоянной или пароксизмальной ФП и наличием одного или нескольких дополнительных факторов риска инсульта: инсульт, системная эмболия или ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии артериальная гипертензия (АГ), СД, сердечная недостаточность.

Средний возраст пациентов – 70 лет, 35,3% – женщины, средняя оценка по шкале оценки риска инсульта при ФП (CHADS2) – 2,1 балла. Около 57% пациентов ранее получали АВК, 19% перенесли инсульт, ТИА или эпизод системной эмболии. В группу апиксабана рандомизировано 9120 пациентов, в группу варфарина – 9081, пациенты обеих групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам (табл. 1).

Пациенты методом рандомизации получали апиксабан по 5 мг 2 раза в день (или 2,5 мг 2 раза в день при наличии ≥2 следующих факторов: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥133 мкмоль/л) либо варфарин (с достижением целевого МНО 2,0–3,0).

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности апикса-

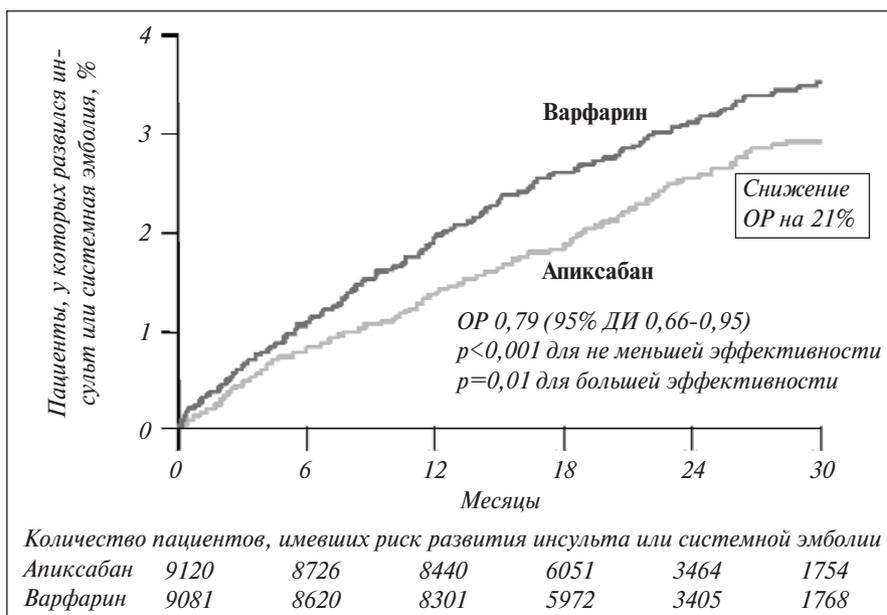


Рис. 1. Основные события (инсульт или системная эмболия) у пациентов с НФП, принимающих варфарин или апиксабан

бана и варфарина в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичная конечная точка безопасности – развитие большого кровотечения. Ключевая вторичная конечная точка – смерть от любых причин.

Среднее время наблюдения пациентов, включенных в исследование, составило 1,8 года. Установлено, что пациенты, принимавшие варфарин, чаще (27,5%) прекращали лечение, чем пациенты, леченные апиксабаном (25,3%), до окончания исследования (p=0,001).

За время наблюдения возник инсульт, в том числе повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) у 212 пациентов, принимающих апиксабан (1,27% в год), и у 265 пациентов, использующих варфарин (1,60% в год), что указывало на достоверное (p=0,01) преимущество апиксабана перед варфарином (рис. 1, табл. 2).

Большое кровотечение развилось у 327 пациентов, использующих апиксабан (2,13% в год), и у 462 пациентов, принимающих варфарин (3,09% в год), что указывало на до-

Таблица 2. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки эффективности

Основные конечные точки эффективности	Частота событий, % в год		ОР (95% ДИ)	p
	апиксабан (n=9120)	варфарин (n=9081)		
Первичная конечная точка эффективности: инсульт или системная эмболия	1,27	1,60	0,79 (0,66, 0,95)	0,01
Инсульт	1,19	1,51	0,79 (0,65, 0,95)	0,01
ИИ или неустановленный инсульт	0,97	1,05	0,92 (0,74, 1,13)	0,42
Геморрагический инсульт	0,24	0,47	0,51 (0,35, 0,75)	<0,001
Системная эмболия	0,09	0,10	0,87 (0,44, 1,75)	0,70
ИМ	0,53	0,61	0,88 (0,66, 1,17)	0,37
Смерть от всех причин	3,52	3,94	0,89 (0,80, 0,998)	0,047

Примечание. ИМ – инфаркт миокарда.

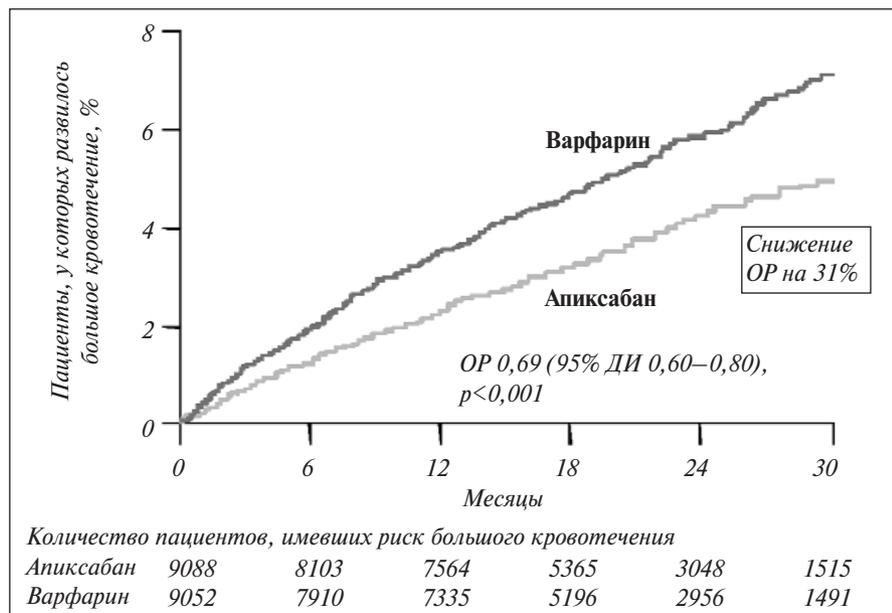


Рис. 2. Большие кровотечения у пациентов с ФП, принимающих варфарин или апиксабан

Таблица 3. Исследование ARISTOTLE: основные конечные точки безопасности

Основные конечные точки безопасности	Частота событий, % в год		ОР (95% ДИ)	p
	апиксабан (n=9088),	варфарин (n=9,052),		
Первичная конечная точка безопасности: большое кровотечение	2,13	3,09	0,69 (0,60, 0,80)	<0,001
Внутричерепное кровотечение	0,33	0,80	0,42 (0,30, 0,58)	<0,001
Кровотечение другой локализации	1,79	2,27	0,79 (0,68, 0,93)	0,004
Желудочно-кишечное кровотечение	0,76	0,86	0,89 (0,70, 1,15)	0,37
Тяжелое или клинически значимое нетяжелое кровотечение	4,07	6,01	0,68 (0,61, 0,75)	<0,001
Тяжелое кровотечение: GUSTO	0,52	1,13	0,46 (0,35, 0,60)	<0,001
	TIMI	0,96	1,69	0,57 (0,46, 0,70)
Любое кровотечение	18,1	25,8	0,71 (0,68, 0,75)	<0,001

стоверно ($p < 0,001$) более высокую безопасность апиксабана по сравнению с варфарином (рис. 2, табл. 3). Частота развития геморагического инсульта была на 49% ниже в группе апиксабана, чем в группе варфарина.

Смертность от всех причин (ключевая вторичная конечная точка, см. табл. 2) была достоверно ниже ($p = 0,047$) в группе пациентов, леченных апиксабаном (3,52% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (3,94% в год).

В целом результаты исследования ARISTOTLE показали, что у пациентов с НФП апиксабан эффективнее варфарина в снижении уровня всех трех ключевых исходов: инсульта или системной эмболии, больших кровотечений и общей смертности. На основании результатов исследования можно сделать заключение: если 1000 пациентов с НФП будут принимать апиксабан вместо варфарина в течение 1,8 года, дополнительно можно предотвратить в среднем 6 инсультов, 18 больших кровотечений и 8 смертельных исходов.

Среди участников исследования ARISTOTLE 3436 (19%) ранее перенесли инсульт или ТИА. У них по сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе повторный инсульт или системная эмболия возникали чаще (ОР 2,52, 95% ДИ 2,09–3,04), как и смерть от любых причин (ОР 1,27, ДИ 1,11–1,45).

За весь период наблюдения инсульт или системную эмболию (первичная конечная точка) у пациентов, перенесших инсульт или ТИА и принимающих апиксабан, регистрировали реже, чем у пациентов, перенесших инсульт или ТИА и использующих варфарин (рис. 3).

По сравнению с пациентами без инсульта или ТИА в анамнезе у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вероятность развития тяжелого кровотечения была выше (ОР 1,37, 95% ДИ 1,17–1,62), как и

вероятность внутричерепного кровоизлияния (ОР 2,15, ДИ 1,57–2,96). Преимущество апиксабана перед варфарином в снижении риска больших кровотечений сохранялось у пациентов с ФП как с предшествующим инсультом или ТИА, так и без них.

Исследование AVERROES [13]

AVERROES – рандомизированное двойное слепое многонациональное исследование, включавшее более 5500 пациентов с неклапанной ФП, которым терапия АВК не подходила по тем или иным причинам. В исследование вошли пациенты с неклапанной пароксизмальной или постоянной ФП и одним или несколькими следующими дополнительными факторами риска: ТИА в анамнезе, возраст 75 лет и старше, требующая терапии АГ, СД, сердечная недостаточность, заболевание периферических артерий.

Методом рандомизации пациенты получали лечение апиксабаном в дозе 5 мг 2 раза в день или АСК в дозе от 81 до

324 мг в день. Аписабан по 2,5 мг дважды в день назначали пациентам, которые имели как минимум два из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела ≤ 60 кг, уровень креатинина сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л. Дозу варфарина подбирали до достижения целевого МНО на уровне 2,0–3,0.

По основным исходным клиническим показателям не наблюдалось различий в группах пациентов, леченных аписабаном или АСК (табл. 4).

Основная цель исследования (первичная конечная точка эффективности) – сравнение эффективности аписабана и АСК в профилактике инсульта и системной эмболии. Первичный исход безопасности – возникновение большого кровотечения.

Наблюдение показало, что пациенты, принимающие АСК, чаще (20,5% в год) прекращали лечение, чем пациенты, получающие аписабан (17,9%), до окончания исследования ($p=0,03$).

За период наблюдения возник инсульт, в том числе повторный, или системная эмболия (первичная конечная точка) у 51 пациента, принимающего аписабан (1,6% в год), и у 113 пациентов, использующих АСК (3,7% в год), что указывало на достоверное ($p<0,001$) преимущество аписабана перед АСК (рис. 4).

Смертность от всех причин была ниже ($p=0,07$) в группе пациентов, леченных аписабаном (3,5% в год), чем в группе пациентов, принимающих варфарин (4,4% в год).

Среди пациентов, принимавших аписабан, зарегистрировано 44 случая больших кровотечений (1,4% в год), а среди пациентов, принимавших АСК – 39 (1,2% в год), что указывало на отсутствие статистически значимых различий ($p=0,57$).

Основные точки безопасности лечения представлены в табл. 5.

Серьезные нежелательные явления возникали в группе пациентов, получающих аписабан, реже (22%), чем в группе пациентов, принимающих АСК (27%, $p<0,001$).

Результаты исследования показывают, что если 1000 пациентов с НФП будут получать в течение 1 года аписабан вместо АСК, дополнительно у 21 пациента можно предотвратить инсульт или системную эмболию, 9 пациентам сохранить жизнь, при этом только у 2 пациентов разовьется большое кровотечение.

В исследовании AVERROES были изучены эффективность и безопасность аписабана по сравнению с АСК в подгруппе пациентов, перенесших инсульт или ТИА до начала исследования. У этих пациентов отмечалась более высокая частота повторного инсульта или системной эмболии,

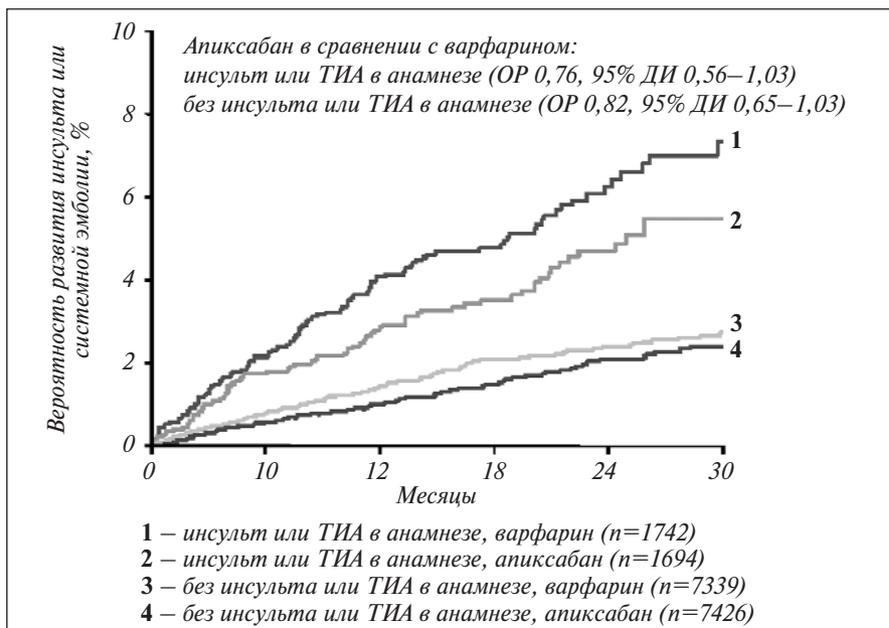


Рис. 3. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов с ФП, перенесших инсульт или ТИА, или без них в анамнезе при лечении варфарином или аписабаном

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов с ФП, принимающих аписабан или АСК

Клиническая характеристика	Аписабан (n=2808)	АСК (n=2791)
Средний возраст (\pm д), годы	70 \pm 9	70 \pm 10
Мужчины	59	58
Средний балл по шкале CHADS ₂ (\pm д):	2,0 \pm 1,1	2,1 \pm 1,1
≤ 1	36	37
2	37	34
≥ 3	27	29
Факторы риска:		
инсульт или ТИА в анамнезе	14	13
терапия АВК на протяжении 30 дней до скрининга	14	15
терапия АСК на протяжении 30 дней до скрининга	76	75

чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе; при этом преимущество аписабана перед АСК было более значительным в группе больных, перенесших инсульт или ТИА, чем у больных без этих событий (рис. 5).

У пациентов, перенесших инсульт или ТИА и леченных аписабаном, возникло 10 случаев инсульта или системной эмболии (2,39% в год) по сравнению с 33 случаями в группе пациентов, принимающих АСК (9,16% в год), что соответствовало общим результатам исследования. В целом эффективность аписабана была выше по сравнению с таковой АСК у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта и ТИА. Большие кровотечения чаще развивались у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, чем у пациентов без инсульта или ТИА в анамнезе. Однако прием аписабана у больных, перенесших инсульт или ТИА, не увеличивал частоту кровотечений по сравнению с приемом АСК.

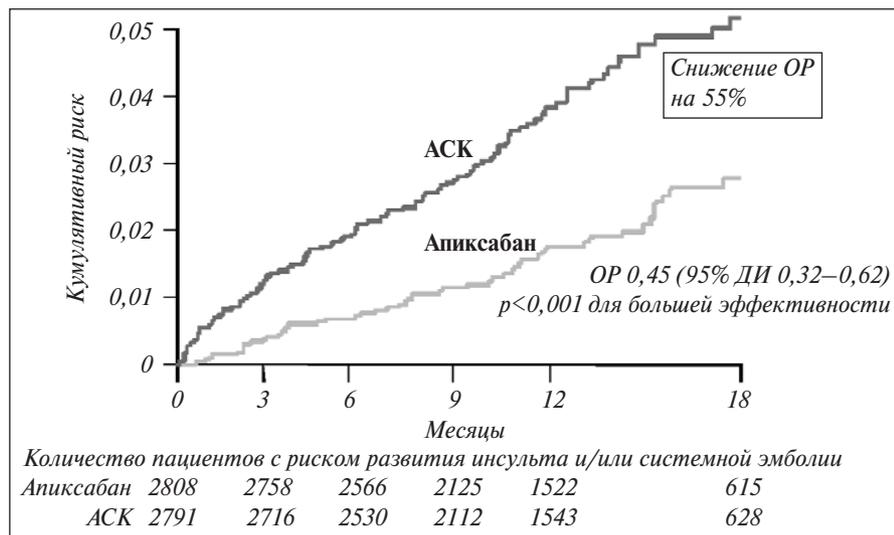


Рис. 4. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов с ФП, принимающих АСК или апиксабан

венно препараты, улучшающие мозговое кровообращение и метаболические процессы в головном мозге, но при этом не применяют в полной мере эффективные средства для предупреждения повторного ИИ. Варфарин назначается сравнительно редко, что связано преимущественно с относительной сложностью частого контроля МНО, его многочисленными возможными нежелательными взаимодействиями с другими препаратами и пищевыми продуктами.

Собственный опыт ведения 350 пациентов, перенесших инсульт, был подробно изложен ранее [14]. Во время проведения исследования новые пероральные антикоагулянты еще не были разрешены к применению для вторичной профилактики ИИ в нашей стране, поэтому из антикоагулянт-

Таблица 5. Исследование AVERROES: основные конечные точки безопасности

Исход	Частота событий, % в год апиксабан (n=2808)	Частота событий, % в год АСК (n=2791)	ОР (95% ДИ)	p
Большое кровотечение	1,4	1,2	1,13 (0,74, 1,75)	0,57
Внутричерепное кровотечение	0,4	0,4	0,85 (0,38, 1,90)	0,69
Внечерепное и неклассифицированное кровотечение	1,1	0,9	1,23 (0,74, 2,05)	0,42
Желудочно-кишечное кровотечение	0,4	0,4	0,86 (0,40, 1,86)	0,71
Кровотечение другой локализации	0,6	0,4	1,55 (0,77, 3,12)	0,22
Фатальное кровотечение	0,1	0,2	0,67 (0,19, 2,37)	0,53
Клинически значимое небольшое кровотечение	3,1	2,7	1,15 (0,86, 1,54)	0,35
Малое кровотечение	6,3	5,0	1,24 (1,00, 1,53)	0,05

Результаты проведенного субанализа показывают, что если у 100 пациентов, перенесших инсульт или ТИА, вместо АСК использовать апиксабан, то в течение года можно предотвратить дополнительно 6,4 случая инсульта, не увеличивая при этом риск кровоизлияния.

В целом у больных, перенесших ИИ или ТИА на фоне неклапанной ФП, апиксабан рекомендуется назначать по 5 мг внутрь 2 раза в день независимо от приема пищи. Снижение дозы до 2,5 мг 2 раза в сутки показано при наличии у пациента ≥ 2 следующих критериев: возраст 80 лет и старше, при массе тела ≤ 60 кг, уровне креатинина сыворотки крови ≥ 133 мкмоль/л. Лечение апиксабаном не требует рутинного лабораторного контроля.

Оптимизация вторичной профилактики инсульта у пациентов с ФП

К сожалению, в нашей стране только небольшая часть пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне ФП, лечатся согласно международным рекомендациям, постоянно получают адекватную терапию [3, 14, 15]. Значительная часть пациентов курсами (или регулярно) используют преимущест-

тов можно было использовать только АВК. Из 77 больных, перенесших кардиоэмболический инсульт и имевших показание к лечению АВК, только 21 (27%) принимал варфарин и смог достигнуть рекомендуемых значений МНО (от 2 до 3). Остальные 56 больных отказались от приема варфарина (в большинстве случаев вследствие сложности регулярного контроля МНО), поэтому принимали АСК в дозе 75–325 мг/сут. Сравнение основных событий (инсульт, ИМ, системная эмболия и сосудистая смерть) показало достоверное их снижение ($p < 0,001$) в группе больных, принимавших варфарин, по сравнению с больными, использовавшими АСК.

В настоящее время для профилактики повторного ИИ рекомендуются АВК варфарин или новые пероральные антикоагулянты – ингибиторы Ха фактора свертывания крови апиксабан и ривароксабан, прямой ингибитор тромбина дабигатран [7]. Только в тех случаях, когда пациент отказывается от приема антикоагулянтов или имеются противопоказания к их применению, используются антитромбоцитарные средства.

Преимущество новых пероральных антикоагулянтов заключается в том, что при их использовании в отличие от

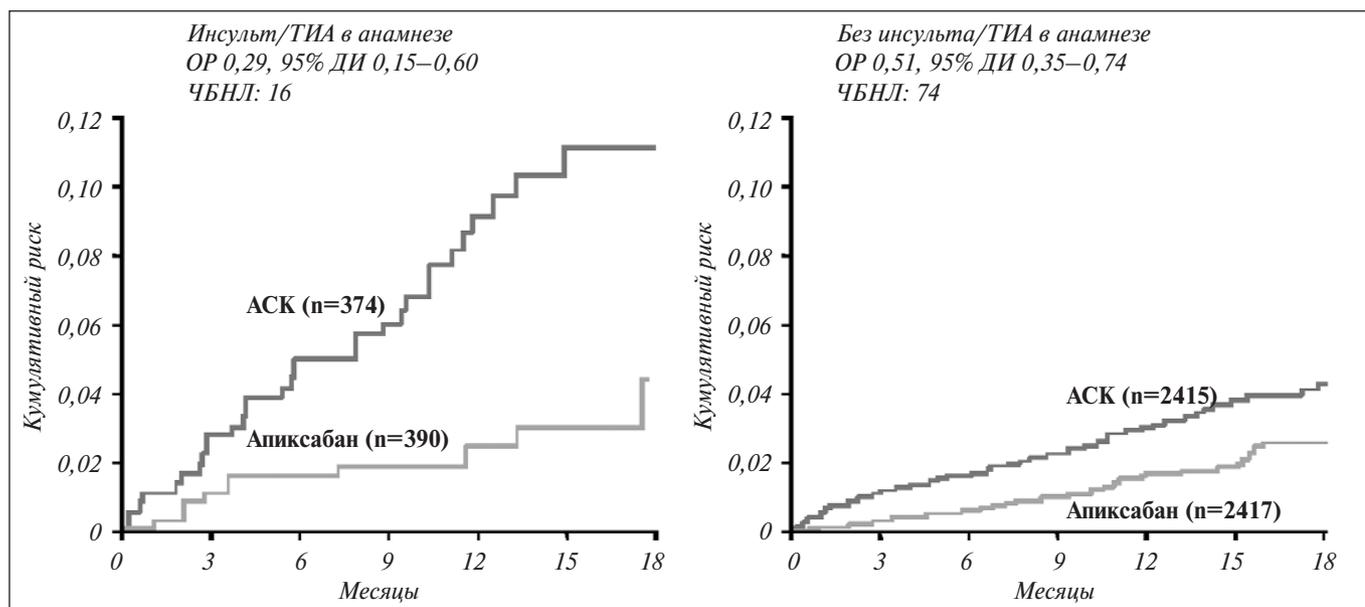


Рис. 5. Основные события (инсульт и/или системная эмболия) у пациентов, перенесших инсульт или ТИА, и у пациентов без инсульта и ТИА в анамнезе.

ЧБНЛ – число больных, которых необходимо лечить в течение 1 года для предотвращения одного исхода

варфарина не требуется регулярный лабораторный контроль. Возможность лечения новыми пероральными антикоагулянтами имеет большое практическое значение, потому что часть пациентов не могут принимать варфарин из-за невозможности регулярного контроля МНО и поддержания его на требуемом уровне.

Целесообразно назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА и в первые 14 дней с момента развития ИИ, однако в случае неконтролируемой АГ или больших размеров инсульта (с геморрагической трансформацией) назначение такой терапии может быть более поздним. Некоторые авторы предлагают назначать новые пероральные антикоагулянты сразу после ТИА, на 3-й день после малого инсульта, на 6-й день после среднего по объему инфаркта мозга и на 14–21-й день большого инфаркта мозга [16].

Существенное улучшение профилактики повторного ИИ при ФП может быть достигнуто путем совершенствования имеющихся медико-экономических стандартов, введения их в соответствие с имеющимися международными рекомендациями. Необходимо, чтобы все пациенты, перенесшие ИИ или ТИА на фоне НФП, регулярно принимали варфарин под контролем МНО или новые пероральные антикоагулянты, если для этого нет противопоказаний. Большое значение имеют нелекарственные методы вторичной профилактики ИИ, достижение нормального уровня АД на фоне антигипертензивной терапии, что позволяет снизить риск кровотечений при антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП.

Многие неврологи в нашей стране у пациентов, перенесших ИИ или ТИА на фоне НФП, предпочитают применение новых пероральных антикоагулянтов варфарину вследствие их эффективности и безопасности, отсутствия взаи-

модействия с рядом пищевых продуктов и необходимости регулярного лабораторного контроля крови. Основным ограничением к широкому применению новых пероральных антикоагулянтов может быть их более высокая стоимость, однако следует учитывать расходы на лабораторные исследования (контроль МНО) и лечение возможных геморрагических осложнений при использовании варфарина.

Таким образом, для вторичной профилактики ИИ пациентам с НФП рекомендуется регулярный прием варфарина под контролем МНО или новых пероральных антикоагулянтов (апиксабан, дабигатран, ривароксабан). Новые пероральные антикоагулянты в отличие от варфарина не требуют регулярного лабораторного контроля, как минимум не уступают ему по эффективности и некоторые из них имеют более низкую частоту кровотечений. При этом применение всех новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с варфарином характеризуется меньшим риском возникновения внутричерепных кровотечений. По результатам непрямым сравнений новых пероральных антикоагулянтов с варфарином только апиксабан имеет преимущество перед варфарином по трем основным показателям: снижение риска инсульта, в том числе повторного, и системной эмболии, уменьшение числа больших кровотечений и снижение общей смертности [17, 18]. При ведении пациентов после инсульта следует использовать нелекарственные методы профилактики, антигипертензивную терапию и в части случаев статины. В нашей стране для вторичной профилактики ИИ у пациентов с НФП в недостаточной мере применяются как варфарин, так и новые пероральные антикоагулянты, однако их использование открывает перспективы для снижения заболеваемости ИИ и смертности от него.

1. Скворцова ВИ, Губский ЛВ, Стаховская ЛВ и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология. Национальное руководство. Под редакцией Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. Москва: ГЭОТАР-МЕДИА; 2009, С. 592–615. [Skvortsova VI, Gubskii LV, Stakhovskaya LV, et al. *Ischemic stroke*. In: *Nevrologiya, natsional'noe rukovodstvo* [Neurology. National Guide]. Guseva EI, Konovalova AI, Skvortsovi VI, editors. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2009, P. 592–615.]
2. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Гераскина ЛА и др. Практическая кардионеврология. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2010. 304 с. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Geraskina LA, et al. *Prakticheskaya kardionevrologiya* [Practical cardioneurology]. Moscow: IMA-PRESS; 2010. 304 p.]
3. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insult'* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
4. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*. 2006;37(2):577–617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>.
5. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
6. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke or Transient Ischemic Attack A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043. Epub 2010 Oct 21.
7. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Москва; 2012. 112 с. [*Diagnostika i lechenie fibrillyatsii predserdii. Rekomendatsii RKO, VNOA i ASSKh* [Diagnostics and treatment of fibrillation of auricles. RKO, VNOA and ACCX recommendations]. Moscow; 2012. 112 p.]
8. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007;146(12):857–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007>.
9. Connolly S, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. DOI: 10.1056/NEJMoA0905561. Epub 2009 Aug 30.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. DOI: 10.1056/NEJMoA1009638. Epub 2011 Aug 10.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoA1107039. Epub 2011 Aug 27.
12. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2093–104. DOI: 10.1056/NEJMoA1310907. Epub 2013 Nov 19.
13. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyneret C, et al; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *KN Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. DOI: 10.1056/NEJMoA1007432. Epub 2011 Feb 10.
14. Вербицкая СВ, Парфенов ВА. Вторичная профилактика инсульта в амбулаторных условиях. Неврологический журнал. 2011;16(1):42–6. [Verbitskaya SV, Parfenov VA. The secondary prevention of stroke in out-patient conditions. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(1):42–6. (In Russ.)]
15. Шандалин ВА, Фоныкин АВ, Гераскина ЛА. Вторичная профилактика ишемического инсульта: от рекомендаций – к реальной клинической практике. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(2):35–41. [Shandalin VA, Fonyakin AV, Geraskina LA. Secondary prevention of ischemic stroke: from recommendations to real clinical practice. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(2):35–41. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-379>.
16. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2013;15(5):625–51. DOI: 10.1093/europace/eut083.
17. Lip GYH, Larsen TB, Skjoth F, Rasmussen LH. Indirect comparisons of new oral anticoagulant drugs for efficacy and safety when used for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:738–746. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.03.019.
18. Potpara TS, Polovina MM, Licina MM, et al. Novel oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation: focus on apixaban. *Adv Ther*. 2012 Jun;29(6):491–507. Doi: 10.1007/s12325-012-0026-8.

Исследования ARISTOTLE и AVERROES проводились при поддержке Альянса BMS&Pfizer. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шамалов Н.А.

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»

Минздрава России, Москва, Россия

117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы

Современные технологии лечения ишемического инсульта (ИИ) включают применение в первые 4,5 ч заболевания высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга (тромболитической терапии – ТЛТ), направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде. После создания в нашей стране в составе региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений подразделений для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) существенно возросло количество процедур системной ТЛТ. В последние 5 лет практически в 10 раз увеличилось количество больных ИИ, которым был выполнен системный тромболитизис. За 2009–2013 гг. в первичных и региональных центрах Российской Федерации проведено 10 718 процедур системной ТЛТ, преимущественно пациентам с инсультом средней степени тяжести. Дальнейшему росту числа процедур реперфузии у больных с ИИ препятствуют: поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу ОНМК в связи с низкой медицинской грамотностью населения (поэтому так важны образовательные кампании для населения с целью повышения информированности о признаках ОНМК), задержки и проблемы на догоспитальном этапе, плохая организация при поступлении больных в стационар (задержки при выполнении диагностических процедур).

Важно максимально раннее поступление пациентов в специализированные отделения для лечения ОНМК. По рекомендациям АНА/ASA, время от поступления до начала ТЛТ (показатель «от двери до иглы») не должно превышать 60 мин. Основные факторы, влияющие на показатель «от двери до иглы»: время от поступления до осмотра врачом-неврологом, время выполнения и получения результатов нейровизуализации, время исследования необходимых лабораторных показателей, время от поступления до перевода в блок интенсивной терапии и реанимации после проведения компьютерной томографии (КТ). Можно выделить следующие процессуальные индикаторы качества (выполнение необходимых диагностических, лечебных и других вмешательств), негативно влияющие на безопасность и эффективность ТЛТ: ошибки при определении противопоказаний к реперфузии, несоблюдение протокола проведения тромболитизиса и последующего мониторинга состояния больного.

С учетом имеющегося потенциала созданных инсультных отделений представляется абсолютно реальным увеличение количества процедур ТЛТ посредством проведения активных информационных кампаний среди населения, что будет способствовать максимально ранней госпитализации пациентов с ОНМК в специализированные отделения, необходимо также дальнейшее организационное совершенствование системы медицинской помощи пациентам с инсультом на всех ее этапах.

Ключевые слова: тромболитическая терапия; ишемический инсульт; ранняя госпитализация; задержки при госпитализации.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):15–21.

Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises

Shamalov N.A.

Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University,

Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Current technologies for treating ischemic stroke (IS) within the first 4.5 hours after its onset involve highly effective brain substance reperfusion techniques (thrombolytic therapy (TLT)) aimed at restoring blood flow in the affected vessel. There has been a substantial increase in the number of systemic TLT procedures after establishing stroke subdivisions as part of regional vascular centers and primary vascular departments in our country. In the past 5 years, the number of IS patients undergoing systemic thrombolysis has virtually risen 10-fold. In 2009–2013, the primary and regional centers of the Russian Federation performed 10,718 systemic TLT procedures mainly in patients with moderate stroke. The further increase in the number of reperfusion procedures in IS patients is hindered by the fact that they seek medical advice too late for acute cerebrovascular attack (ACVA) because the population has low medical knowledge (therefore education campaigns are so important for the population to increase its awareness of the signs of ACVA), prehospital delays and problems, poor organization of hospital admission (delays in diagnostic procedures).

It is important that the patients should be admitted to specialized ACVA departments as soon as possible. According to the AHA/ASA guidelines, the time between admission and TLT initiation (door-to-needle time) should not exceed 60 minutes. The major factors influencing the door-to-needle time are as follows: the time between admission and neurological examination, that between neuroimaging and its results, that of examination of necessary laboratory findings, that between admission and transfer to an intensive care unit after computed tomography. One may identify the following quality indices of the procedures (necessary diagnostic, therapeutic, and other interventions),

which negatively affect the safety and efficiency of TLT: errors in determining contraindications to reperfusion, noncompliance with the protocol of thrombolysis, and further patient monitoring.

In terms of the available potential of the established stroke departments, it is absolutely real to increase the number of TLT procedures through active information campaigns among the population, which will contribute to the earliest admission of patients with ACVA to the specialized departments, and it is also necessary to make further organizational improvements of the healthcare system for stroke patients at its all stages.

Key words: thrombolytic therapy; ischemic stroke; early hospitalization; delay in hospitalization.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalov@gmail.com

For reference: Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):15–21.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21>

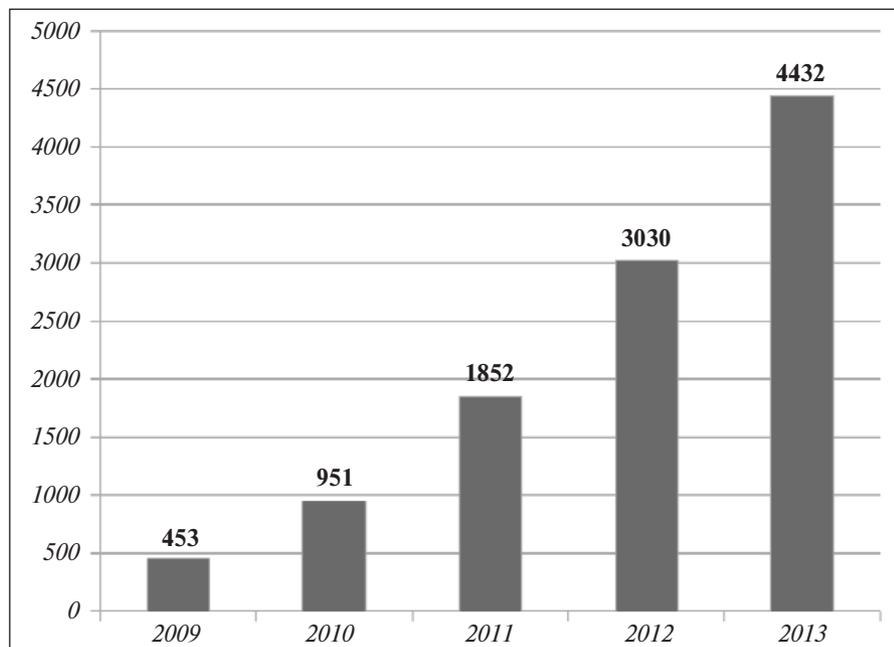
Во всем мире лечение ишемического инсульта (ИИ) является чрезвычайно важной медицинской и социальной проблемой вследствие значительной частоты развития, высоких показателей смертности и инвалидизации [1]. Современные технологии лечения ИИ включают применение высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т. е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

Системный (внутривенный) тромболитический с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным методом терапии ИИ в первые 4,5 ч после развития симптоматики в соответствии с рекомендациями Европейской инсультной ассоциации (ESO) и Американской ассоциации сердца и инсультной ассоциации (AHA/ASA; класс доказательности 1, уровень А) [2, 3]. Эффективность и безопасность rt-PA при инсульте были показаны в ряде крупных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований (NINDS, ECASS 1, 2, 3, ATLANTIS A, B) [4–8].

Большая эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) по сравнению с другими методами лечения в остром периоде инсульта, а также фармакоэкономические данные [9, 10] делают обоснованным и необходимым увеличение количества пациентов, у которых может использоваться тот или иной метод реперфузии [11].

В Российской Федерации методы системного и селективного внутриартериального тромболитического впервые были внедрены в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России еще в 2005–2006 гг. [12, 13], однако до 2008–2009 гг. тромболитический применялся только в отдельных центрах, преимущественно в университетских или академических клиниках [14, 15]. В соответствии с постановлениями Правительства Российской Федерации с 2008 г. в нашей стране была начата реализация мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями. В составе региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений созданы подразделения для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), в которых внедряются современные методы диагностики, лечения, реабилитации и вторичной профилактики инсульта, в том числе реперфузионная терапия [16].

По данным Федерального государственного регистра стационарного больного с ОНМК, в процессе реализации программы совершенствования медицинской помощи сосудистым больным наблюдалось существенное увеличение абсолютного количества процедур системной ТЛТ: 453 процедуры в 2009 г., 4432 – в 2013 г. (см. рисунок). Таким образом, в последние 5 лет прослеживается отчетливая положительная тенденция к увеличению (практически в 10 раз) количества больных, которым был выполнен системный тромболитический. По данным за 2013 г., системная ТЛТ проведена 2,9% всех пациентов с ИИ. Это существенно меньше, чем в развитых западных странах, где частота выполнения процедур реперфузии достигает



Количество процедур системной ТЛТ, выполненных в Российской Федерации с 2009 по 2013 г.

ет 5–10% [17, 18]. Необходимо отметить, что для достижения аналогичного (2–3%) показателя, например в США, потребовалось около 10 лет (с момента одобрения t-PA в качестве метода рутинной терапии в 1996 г.) [19], при этом ТЛТ внедрялась в действующих инсультных центрах, тогда как в Российской Федерации в сжатые сроки (2008–2012 гг.) была реализована программа по созданию таких центров, их оснащению, обучению специалистов и внедрению современных методов диагностики и лечения, в том числе тромболиза.

За 2009–2013 гг. в первичных и региональных центрах Российской Федерации было проведено 10 718 процедур системной ТЛТ. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Как следует из данных этой таблицы, тромболизис выполнялся преимущественно пациентам с инсультом средней степени тяжести (в среднем 13 баллов по шкале тяжести инсульта – NIHSS). Среди больных преобладали мужчины (59%), медиана возраста составила 62 года. Показатель 30-дневной летальности – 13,2%, клинически явная геморрагическая трансформация диагностирована в 6,7% случаев.

Анализ эффективности и безопасности ТЛТ при помощи метода регрессионного анализа (табл. 2) показал, что с летальным исходом были ассоциированы такие факторы, как возраст (ОШ 1,029, 95% ДИ 1,002–1,056), уровень систолического артериального давления (АД) при поступлении (ОШ 1,009, 95% ДИ 1,001–1,016), выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS (ОШ 1,121, 95% ДИ 1,062–1,184). На вероятность благоприятного функционального восстановления влияли: уровень диастолического АД при поступлении (ОШ 1,012, 95% ДИ 1,001–1,023), тяжесть инсульта по шкале NIHSS

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с ИИ, которым проводилась системная ТЛТ

Характеристика больных	Показатель
Пол, м/ж, %	59/41
Возраст (медиана), годы	62 [54; 71]
Патогенетический вариант инсульта (TOAST), %:	
атеротромботический	47
кардиоэмболический	27
лакунарный	3,5
другой этиологии	4,5
неуточненной этиологии	18
Балл по NIHSS при поступлении (медиана)	13 [9; 17]
АД при поступлении (медиана), мм рт. ст.:	
систолическое	160 [140; 170]
диастолическое	90 [80; 100]

(ОШ 1,117, 95% ДИ 1,07–1,166). Вероятность возникновения геморрагической трансформации очага поражения головного мозга (как клинически явной, так и бессимптомной) была связана с такими факторами, как наличие при компьютерной томографии (КТ) ранних признаков инфаркта головного мозга (ОШ 2,057, 95% ДИ 1,206–3,509), возраст (ОШ 1,034, 95% ДИ 1,012–1,057), а также выраженность неврологического дефицита по NIHSS (ОШ 1,097, 95% ДИ 1,049–1,147). Таким образом, выраженность клинической симптоматики по шкале NIHSS оказывала значимое влияние на все анализируемые исходы, что еще раз подчеркивает необходимость тщательного обследования и отбора пациентов для ТЛТ.

В целом результаты безопасности и эффективности внедрения метода ТЛТ в Российской Федерации были сопоставимы с результатами наиболее крупных исследований и регистра SITS-MOST (табл. 3). Более высокие показатели клинически явной геморрагической трансформации и летальности по сравнению с ECASS III и SITS-MOST, вероят-

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с летальным исходом, благоприятным функциональным восстановлением по модифицированной шкале Рэнкина и развитием любого типа геморрагической трансформации после ТЛТ

	ОШ	Летальный исход 95% ДИ	p
Возраст	1,029	1,002 – 1,056	0,035
Балл по NIHSS при поступлении	1,121	1,062 – 1,184	0,0001
Систолическое АД при поступлении	1,009	1,001–1,016	0,02
Благоприятное функциональное восстановление (0–2 балла по шкале Рэнкина)			
Балл по NIHSS при поступлении	1,117	1,070 – 1,166	0,001
Диастолическое АД при поступлении	1,012	1,001 – 1,023	0,034
Геморрагическая трансформация (все типы)			
Возраст	1,034	1,012 – 1,057	0,003
Наличие ранних КТ-признаков инфаркта головного мозга	2,057	1,206 – 3,509	0,008
Балл по NIHSS при поступлении	1,097	1,049 – 1,147	0,0001

Таблица 3. Сравнение результатов внедрения ТЛТ в Российской Федерации с результатами наиболее крупных исследований тромболитика при ИИ (NINDS, ECASS III, SITS-MOST)

Показатель	Российская Федерация	NINDS	ECASS III	SITS-MOST
Летальность, %	13,2	17	7,7	11,3
Клинически явная геморрагическая трансформация, %	6,7	6,4	2,4	6,8
Хорошее функциональное восстановление (0–2 балла по шкале Рэнкина), %	49	–	52,4	54,8
Балл по NIHSS при поступлении	13	14	10,7	12

Таблица 4. Частота госпитализации в первые 4,5 ч и частота выполнения ТЛТ у больных с ИИ

Показатель	Год				
	2009	2010	2011	2012	2013
Количество больных, госпитализированных в первые 4,5 ч, %	17,9	18,6	18,1	18,4	18,0
Количество больных, поступивших в первые 4,5 ч, которым выполнена системная ТЛТ, %	8,8	7,1	6,4	7,0	7,1

но, обусловлены исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по NIHSS при поступлении (13 баллов против 10,7 и 12 соответственно).

По данным госпитального регистра, в нашей стране только около 18% пациентов с ИИ госпитализируют в период терапевтического окна (табл. 4). Частота выполнения ТЛТ у больных, поступивших в первые 4,5 ч после начала инсульта, составляет 7–8%, что существенно меньше ожидаемой потребности в реперфузионной терапии.

Как свидетельствует опыт ведущих клиник, выполнение системной ТЛТ возможно 40–50% всех пациентов, госпитализированных в период терапевтического окна [19–22] (соответственно, 50–60% приходится на долю пациентов с геморрагическим инсультом и другими противопоказаниями к тромболитису или с другими заболеваниями, имитирующими инсульт).

Таким образом, в нашей стране в инсультных отделениях имеется существенный потенциал для увеличения частоты системной ТЛТ. Прогнозируемое количество больных, которым должен проводиться тромболитис (учитывая, что ежегодное количество случаев ОНМК составляет 450 тыс. и в первые часы поступают 18% пациентов с ИИ), может достигать примерно 20 тыс. в год.

Среди факторов, препятствующих дальнейшему росту числа процедур реперфузии у больных с ИИ, – поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу ОНМК в связи с низкой медицинской грамотностью населения, различные задержки и проблемы на догоспитальном этапе, недостатки организации при поступлении больных в стационар (прежде всего, задержки при выполнении различных диагностических процедур), в ряде случаев – недостаточная мотивация медицинского персонала к выполнению ТЛТ.

Краеугольным камнем внедрения новых высокоэффективных технологий лечения инсульта является максимальное раннее поступление пациентов в специализированные отделения для лечения ОНМК. В связи с этим особое значение имеют проведение образовательных кампаний для населения с целью повышения информированности о признаках ОНМК, минимизация задержек при транспортировке

на догоспитальном этапе, сокращение времени обследования больного и правильное распределение потоков поступающих больных внутри стационара.

Большой промежуток времени от возникновения первых симптомов ОНМК до обращения за медицинской помощью – один из наиболее значимых факторов задержек на догоспитальном этапе [23, 24]. Ведущими причинами позднего обращения за медицинской помощью являются неосведомленность большинства пациентов о признаках инсульта и недооценка их серьезности, а также надежда на то, что эти симптомы исчезнут самостоятельно. В связи с этим одним из наиболее приоритетных направлений является разработка обучающих программ не только для медицинских специалистов, но и для населения. Как показал ряд исследований, подобные программы действительно повышают уровень осведомленности населения и способствует увеличению количества обращений за медицинской помощью в первые минуты и часы после начала инсульта [25]. Как показано в исследовании С. Hodgson и соавт. [26], для информирования населения следует использовать ресурсы, имеющие максимальный информационный охват (средства массовой информации). Авторы оценивали эффективность влияния средств массовой информации, в частности телевизионных роликов, на осведомленность населения старше 45 лет о симптомах инсульта, а также на частоту госпитализации больных в первые 2,5 и 5 ч после развития заболевания и на количество поступлений с диагнозом транзиторной ишемической атаки (ТИА). Результаты исследования убедительно показали, что подобное информирование населения является эффективным и способствует повышению обращаемости за медицинской помощью (увеличение общей обращаемости на 9%, поступлений в течение первых 5 ч на 15% и в течение первых 2,5 ч на 5 %, для ТИА – на 30%).

Кроме низкой информированности населения о признаках ОНМК, на раннюю госпитализацию при инсульте негативно влияет множество факторов, связанных с организацией работы службы скорой медицинской помощи (СМП). В Российской Федерации подавляющее большинство пациентов с ОНМК обращаются в первую очередь в

Таблица 5. Основные причины задержек при госпитализации больных с ОНМК

Этап оказания медицинской помощи	Наиболее частые причины задержек	Пути уменьшения задержек
<p>Догоспитальный:</p> <p>время от начала заболевания до обращения за медицинской помощью</p> <p>звонок в службу СМП</p> <p>осмотр бригадой СМП</p>	<p>Низкая медицинская грамотность населения, позднее обращение за медицинской помощью</p> <p>Неинформативный расспрос</p> <p>Вызов «на себя» специализированной бригады</p>	<p>Информационные кампании, обучающие программы для населения</p> <p>Формализованное телефонное интервью</p> <p>Госпитализация бригадой, первой прибывшей на вызов</p>
<p>Стационарный:</p> <p>госпитализация в медицинское учреждение</p> <p>время от поступления до осмотра врачом отделения</p> <p>время от поступления до получения результатов КТ</p> <p>время от поступления до получения результатов лабораторных исследований</p>	<p>Госпитализация через общее приемное отделение</p> <p>Поздний осмотр врачом</p> <p>Работа кабинета КТ в некруглосуточном режиме, задержка с описанием томограмм рентгенологом, психомоторное возбуждение у пациента</p> <p>Экстренная лаборатория существенно отдалена от отделения</p> <p>Использование устаревших методов лабораторных исследований</p>	<p>Госпитализация, минуя общее приемное отделение</p> <p>Предварительное оповещение медицинского учреждения бригадой СМП</p> <p>Круглосуточный режим работы кабинета КТ, телемедицинская связь с региональным сосудистым центром с целью получения врачебного заключения в случае отсутствия в первичном отделении врача-рентгенолога. Предварительное оповещение сотрудников кабинета КТ о поступлении больного, приоритет в обследовании больного с ОНМК. Седация для больных с психомоторным возбуждением</p> <p>Размещение лаборатории в непосредственной близости от входной группы, куда поступают больные с ОНМК</p> <p>Использование современных гематологических и коагулологических анализаторов</p>

службу СМП и, соответственно, ею госпитализируются. До последнего времени имелись существенные региональные различия по таким показателям, как частота госпитализации, точность диагностики ОНМК и время транспортировки больных в стационар. По данным регистра инсульта, представленным Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом в конце 1990-х – начале 2000-х гг., частота госпитализации в различных городах варьировала от 38,5 до 81,1% [27]. Внедрение программы совершенствования медицинской помощи позволило значительно уменьшить временные затраты при обслуживании вызова бригадами СМП, сократить время от начала заболевания до обращения за медицинской помощью, а также время от вызова бригады СМП до первого контакта с больным. Кроме того, значительно увеличилось количество больных, госпитализированных в первые часы заболевания [28, 29].

Однако и в настоящее время существует ряд факторов, существенно ограничивающих быструю госпитализацию пациентов в специализированные отделения (табл. 5). Прежде всего, это неиспользование формализованных алгоритмов телефонного опроса диспетчером СМП, плохое качество диагностики ОНМК бригадой СМП, отсутствие информирования стационара о поступлении больного, госпитализация пациента через общий приемный покой, стремление бригады СМП выполнить весь стандарт лечения больного с ожиданием эффекта от лечения, что особенно критично для больных в период терапевтического окна, вызов «на себя» специализированной бригады. В некоторых случаях, особенно на удаленных территориях в условиях фельдшерской бригады, практикуется транспортировка пациента в бли-

жайшее медицинское учреждение, в котором отсутствует специализированное инсультное отделение, для подтверждения диагноза ОНМК врачом и, если диагноз подтвержден, – госпитализация уже в первичное или региональное сосудистое отделение. Совокупность данных факторов может приводить к значительным задержкам госпитализации в специализированное отделение, и как следствие – к уменьшению частоты выполнения процедур ТЛТ.

В соответствии с рекомендациями АНА/ASA время «от двери до иглы» (от поступления до начала ТЛТ) не должно превышать 60 мин (в идеале – чем меньше, тем лучше) [3]. Данный показатель является интегративным и в целом отражает качество организации помощи при госпитализации пациентов в конкретном медицинском учреждении.

Основными факторами, влияющими на показатель «от двери до иглы», являются: время от поступления до осмотра врачом-неврологом, время выполнения и получения результатов нейровизуализации, время исследования необходимых лабораторных показателей, время от поступления до перевода в блок интенсивной терапии и реанимации после КТ в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи больным с ОНМК (приказ Минздрава Российской Федерации от 25.11.2012 г. №928н; см. табл. 5).

Перечисленные факторы являются временными индикаторами качества медицинской помощи [29]. С точки зрения процессуальных индикаторов качества (выполнение необходимых диагностических, лечебных и других вмешательств) можно выделить следующие, негативно влияющие на безопасность и эффективность ТЛТ: ошибки при определении противопоказаний к реперфузии, несоблюдение про-

токола проведения тромболизиса и последующего мониторинга состояния больного.

Как показал анализ 137 историй болезни, полученных из инсультных отделений в различных регионах, при определении противопоказаний к ТЛТ наиболее часто встречаются некорректное использование шкалы инсульта NIHSS, являющейся общепризнанным инструментом определения степени тяжести больного с ОНМК [3] (например, оценка двигательного дефицита только в паретичных конечностях, неправильная оценка дизартрии, афазии, чувствительных нарушений и т. д.), недооценка ранних КТ-признаков ишемического поражения головного мозга (наиболее критичным является игнорирование гиподенсивности более 1/3 размера бассейна средней мозговой артерии), неполный сбор анамнеза. Подобные нарушения протокола приводят к выполнению ТЛТ пациентам с тяжелым инсультом (в том числе находящимся в сопоре и коме), которым реперфузия противопоказана, что зачастую сопровождается осложнениями или не дает существенного эффекта. Все это не может не приводить к увеличению летальности, способствует разочарованию специалистов в методике. В ряде случаев в историях болезни отсутствуют результаты лабораторных исследований, необходимых для выполнения ТЛТ, например данные о количестве тромбоцитов (наиболее важного показателя) отсутствовали в 20% проанализированных историй болезни.

Среди отклонений от протокола выполнения процедуры ТЛТ и мониторинга в течение последующих 24 ч следует

отметить: отсутствие контроля или недостаточный контроль витальных показателей (АД, частоты сердечных сокращений и др.) в 17% случаев, невыполнение повторной КТ или магнитно-резонансной томографии в конце 1-х суток заболевания в 23%, назначение антиагрегантов или антикоагулянтов в 10%, что существенно увеличивает риск геморрагических осложнений [3]. Несоблюдение или недостаточное выполнение временных и процессуальных требований может сказываться на показателях качества медицинской помощи, характеризующих исход заболевания, — уровне летальности и степени функционального восстановления.

Таким образом, в последние годы реперфузионная терапия в нашей стране стала частью рутинной клинической практики и не является прерогативой ограниченного количества крупных научных центров, результаты внедрения ТЛТ по безопасности и эффективности сопоставимы с зарубежными данными. С учетом имеющегося потенциала созданных инсультных отделений, работающих по единым порядкам и стандартам оказания медицинской помощи, представляется абсолютно реальным и необходимым увеличение количества процедур ТЛТ. Этому могут способствовать проведение активных информационных кампаний среди населения с целью максимально ранней госпитализации пациентов с ОНМК в специализированные отделения, а также дальнейшее организационное совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с инсультом на всех ее этапах.

ЛИТЕРАТУРА

- Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013;1(5):e259–e81. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5. Epub 2013 Oct 24.
- Available from: <http://www.eso-stroke.org>
- Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(3):870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.1995.03530130023023>.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9)
- Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.21.2019>.
- Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- Fagan SC, Morgenstern LB, Petitta A, et al. Cost-effectiveness of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. NINDS rt-PA Stroke Study Group. *Neurology*. 1998;50(4):883–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.4.883>.
- Guzauskas GF, Boudreau DM, Villa KF, et al. The cost-effectiveness of primary stroke centers for acute stroke care. *Stroke*. 2012;43(6):1617–23. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.648238. Epub 2012 Apr 25.
- Kruyt ND, Nederkoorn PJ, Dennis M, Leys D et al. Door-to-needle time and the proportion of patients receiving intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(11):3249–53. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001885. Epub 2013 Sep 19.
- Скворцова ВИ, Голухов ГН, Губский ЛВ и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(12):24–31. [Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubskii LV, et al. System thrombolytic therapy at an ischemic stroke. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):24–31. (In Russ.)]
- Скворцова ВИ, Голухов ГН, Волынский ЮД и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболизиса при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006;106(12):32–40. [Skvortsova VI, Golukhov GN, Volynskii YuD, et al. High efficiency of a selective intra arterial trombolysis at treatment of an ischemic stroke at patients with occlusion of arteries of large caliber. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2006;106(12):32–40. (In Russ.)]
- Демин ТВ, Сайхуннов МВ, Хасанова ДР. Опыт применения внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте». *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2010;(1):42–7. [Demin TV, Saikhunov MV, Khasanova DR. Experience in using intravenous thrombolysis in ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika*

- = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2010;(1):42–7. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2010-69>.
15. Домашенко МА, Максимова МЮ, Лоскутников МА и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012;(4):53–8. [Domashenko MA, Maksimova MYu, Loskutnikov MA, et al. The mechanisms of reperfusion during in stroke patients treated with intravenous thrombolysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2012;(4):53–8. (In Russ.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-422>.
16. Скворцова ВИ, Шамалов НА, Анисимов КВ, Рамазанов ГР. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2010;12(2):17–22. [Skvortsova VI, Shamalov NA, Anisimov KV, Ramazanov GR. Results of introduction of thrombolytic therapy at an ischemic stroke in the Russian Federation. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Issue Stroke*. 2010;12(2):17–22. (In Russ.)]
17. Bray BD, Campbell J, Cloud GC, et al. Bigger, Faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2013;44(11):3129–35. DOI: [10.1161/STROKEAHA.113.001981](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001981). Epub 2013 Sep 19.
18. Kunisawa S, Kobayashi D, Lee J, et al. Factors associated with the administration of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014 Apr;23(4):724–31. DOI: [10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.033](http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.033). Epub 2013 Jul 30.
19. Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*. 2004;61(3):346–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.61.3.346>.
20. Van Wijngaarden JD, Dirks M, Niessen LW, et al. Do centres with well-developed protocols, training and infrastructure have higher rates of thrombolysis for acute ischaemic stroke? *QJM*. 2011;104(9):785–91. DOI: [10.1093/qjmed/hcr075](http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcr075). Epub 2011 May 24.
21. Van Wijngaarden JD, Dirks M, Huijsman R, et al. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke*. 2009 Oct;40(10):3390–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.559492>.
22. Boode B, Welzen V, Franke C, van Oostenbrugge R. Estimating the number of stroke patients eligible for thrombolytic treatment if delay could be avoided. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(4):294–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000098330>.
23. Keskin O, Kalemoglu M, Ulusoy RE. A clinic investigation into prehospital and emergency department delays in acute stroke care. *Med Princ Pract*. 2005;14(6):408–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000088114>.
24. Mosley I, Nicol M, Donnan G, et al. The impact of ambulance practice on acute stroke care. *Stroke*. 2007;38(10):2765–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.483446>.
25. Stern EB, Berman M, Thomas JJ, Klassen AC. Community education for stroke awareness: an efficacy study. *Stroke*. 1999;30(4):720–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.4.720>.
26. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? *Stroke*. 2007;38(7):2115–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.484071>.
27. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ и др. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт. 2003;(8)4–9. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, et al. Stroke epidemiology in Russia. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova. Issue Stroke*. 2003;(8)4–9. (In Russ.)]
28. Биденко МА, Шпрах ВВ. Оценка качества оказания медицинской помощи больным мозговым инсультом по данным госпитального регистра в г. Иркутске. Сибирский медицинский журнал. 2009;85(2):68–70. [Bidenko MA, Shprakh VV. Estimation of medical assistance to the patients with cerebral insult on the data of hospital register in Irkutsk-city. *Sibirskii meditsinskii zhurnal*. 2009;85(2):68–70. (In Russ.)]
29. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Лелюк ВГ и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Ярославль, 2011. Москва: Реал-Тайм; 2011. С. 13–33. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Lelyuk VG, et al. Formation of system of delivery of health care by the patient with a cerebral stroke in the Russian Federation. In: *Materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Sovershenstvovanie okazaniya meditsinskoi pomoshchi bol'nym s sosudistymi zabolovaniyami»*. Yaroslavl', 2011 [Materials of the All-Russian scientific and practical conference «Improvement of Delivery of Health Care by the Patient with Vascular Diseases». Yaroslavl, 2011]. Moskva: Real-Taim; 2011. S. 13–33.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Яушева Л.М.
Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Россия
420101, Казань, ул. Карбышева, д. 12а

Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями

Цель исследования — сравнение лекарственного и мультимодального подхода в лечении постинсультных когнитивных нарушений (КН).

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта с постинсультными КН. Пациенты были распределены на 4 группы: получавшие только вторичную профилактику инсульта (группа сравнения, без лечения); инфузии актовегина; инфузии церебролизина; сочетание лекарственной терапии с нелекарственным когнитивным тренингом, который проводили по стандартной методике. Наблюдение и нейропсихологическую оценку осуществляли на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 мес после инсульта. Конечной точкой исследования считали состояние когнитивных функций через 6 мес после инсульта.

Результаты исследования и их обсуждение. На этапе включения в исследование у пациентов различных групп состояние когнитивных функций по краткой шкале оценки психического статуса и шкале лобной дисфункции не имело статистических различий. К 3-му месяцу наблюдения когнитивный статус в группах, получавших стимуляцию нейрональной пластичности, был достоверно лучше, чем у пациентов группы сравнения ($p \leq 0,05$). На 6-м месяце наблюдения достоверное улучшение когнитивных функций отмечено в группе комбинированной стимуляции по сравнению с группами, находившимися на лекарственной терапии, и группой сравнения ($p \leq 0,05$). Повседневная активность и независимое функционирование также значимо быстрее улучшались у пациентов, получавших лекарственную и комбинированную терапию. Более сложные инструментальные виды повседневной активности достоверно лучше восстанавливались на фоне комбинированной стимуляции когнитивных функций, чем только при фармакологическом стимулировании.

Подтверждена эффективность препаратов с доказанным стимулирующим влиянием на нейрональную пластичность и нелекарственного когнитивного тренинга в лечении КН в раннем восстановительном периоде инсульта. Установлена наибольшая эффективность у таких пациентов комбинированного лекарственного и нелекарственного метода лечения постинсультных КН, отражающего мультимодальный подход, в сравнении с лекарственной терапией.

Ключевые слова: постинсультные когнитивные расстройства; когнитивное стимулирование; когнитивный тренинг; мультимодальный подход.

Контакты: Юлия Владимировна Житкова; zhitkova@mail.ru

Для ссылки: Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Яушева ЛМ. Лекарственная терапия и когнитивное стимулирование у больных с постинсультными когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):22–27.

Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments

*Khasanova D.R., Zhitkova Yu.V., Yausheva L.M.
Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia
12a, Karbyshev St., Kazan 420101*

Objective: to compare a multimodal drug approach to treating poststroke cognitive impairments (CI).

Patients and methods. Eighty patients with poststroke CI in the early recovery period were examined. They were allocated to 4 groups: 1) secondary stroke prevention only (a comparison nontreatment group); 2) actovegin infusions; 3) cerebrolysin infusions; 4) drug therapy in combination with non-drug cognitive training using the standard procedure. Follow-ups and neuropsychological assessments were made at the inclusion in the study and 3 and 6 months after stroke. The state of cognitive functions 6 months after stroke was considered to be an endpoint of the study.

Results and discussion. At the inclusion in the study, the mini-mental state examination and the frontal lobe dysfunction scale showed no statistical differences in cognitive functions in different patient groups. At a 3-month follow-up, the cognitive status in the neuronal plasticity stimulation groups was significantly better than in the comparison group ($p \leq 0.05$). At a 6-month follow-up, there was a significant cognitive improvement in the combined stimulation group versus the drug-therapy and comparison groups ($p \leq 0.05$). Day-to-day activities and independent functioning also improved significantly more promptly in the patients receiving drug or combined therapies. More complex instrumental activities of daily living recovered significantly better during combined cognitive function stimulation than during pharmacological stimulation only.

There was evidence that the drugs with proven stimulating effects on neuronal plasticity and nondrug cognitive training were effective in treating CI in the early recovery period of stroke. The combined drug and nondrug poststroke CI treatments reflecting the multimodal approach versus drug therapy were found to be most effective in these patients.

Key words: *poststroke cognitive impairments; cognitive stimulation; cognitive training; multimodal approach.*

Contact: *Yulia Vladimirovna Zhitkova; zhitkova@mail.ru*

For reference: *Khasanova DR, Zhitkova YuV, Yausheva LM. Drug therapy and cognitive stimulation in patients with poststroke cognitive impairments. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):22–27.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-22-27>

Инсульт — вторая по частоте причина развития когнитивных нарушений (КН) после нейродегенеративного заболевания. В основе развития КН при цереброваскулярном заболевании лежат сосудистые изменения, определяемые при нейровизуализации. Эти изменения неспецифичны, однако КН при цереброваскулярном заболевании ассоциируются с повреждением так называемых стратегических зон, а также мультифокальным или диффузным сосудистым повреждением [1]. Выделяют два вида клинических вариантов постинсультных КН: очаговый нейропсихологический дефект, связанный с локализацией очага инсульта, и глобальный когнитивный дефект от умеренного КН до деменции различной степени тяжести. Если очаговый нейропсихологический дефект возникает непосредственно в остром периоде инсульта, то угроза развития деменции сохраняется в течение нескольких лет после инсульта. Однако чаще всего КН развиваются в раннем постинсультном периоде, при этом у 10–30% лиц наблюдается деменция [2–6]. Ведущим фактором, определяющим клиническую картину КН при цереброваскулярном заболевании, считается состояние церебрального перфузионного резерва. В то же время это открывает дополнительные возможности для терапии, связанные с улучшением перфузии мозга.

Тем не менее далеко не всегда инсульт можно считать непосредственной причиной когнитивного снижения. Примерно в 50% случаев инсульт просто демаскирует скрытый нейродегенеративный процесс [7]. Поэтому в последние годы все больше говорят о смешанном характере КН, когда множество факторов играет роль в развитии сосудистой деменции, что указывает на ее гетерогенность, особенно в пожилом возрасте [8–13].

В поисках путей воздействия на когнитивные функции было акцентировано внимание на феномене пластичности, который протекает на всех уровнях в широком временном диапазоне и является основой функциональности мозга. Способность индивида менять поведенческие реакции в ответ на воздействие внешней среды стала главным принципом нейрореабилитации. Впервые постулат о синаптической пластичности был сформулирован в 1949 г. Дональдом Хеббом, что легло в основу понимания процессов обучения и памяти. С тех пор знания о мозге значительно пополнились. Сформулирована концепция нейрональной пластичности, согласно которой возможен многоуровневый путь передачи информации (как синаптический, так и внесинаптический), регулируемый изменениями концентрации нейротрансмиттеров и приспособленный под нужды организма в конкретный момент времени. Существуют два доказанных пути стимуляции синаптической пластичности. Первый путь — лекарственный, целью которого является поддержка естественных нейробиологических процессов: нейротрофическая регуляция, нейропротекция, нейрогенез. Второй путь — нелекарственный, или когнитивный тренинг, его цель состоит в адаптации

пациента с КН к повседневной жизни. В многочисленных работах последних лет показано, что нейрогенез гиппокампа взрослого человека может быть стимулирован факторами внешней среды, при этом происходит не только стимуляция нейрогенеза, синаптогенеза и ангиогенеза, но и реорганизация коры и достоверное улучшение процессов обучения и памяти [14–21]. Точный механизм этого процесса до конца неясен, однако повседневное функционирование пациентов с КН улучшается. На основе этих открытий, был разработан и внедрен в клиническую практику метод когнитивного стимулирования [22–26, 27]. Когнитивное стимулирование — научно обоснованный нелекарственный метод лечения пациентов с деменцией легкой и умеренной степени тяжести, чаще всего альцгеймеровского типа. Эффективность этого метода подтверждена в рандомизированных клинических исследованиях и сопоставима с эффектом известной на сегодняшний день лекарственной терапии. Показаны экономическая выгода и рентабельность когнитивного стимулирования в сравнении с лекарственной терапией с учетом приносимой пользы [23, 24, 27, 28]. По данным рандомизированных клинических исследований, мнению пациентов, ухаживающих лиц и медицинского персонала, когнитивное стимулирование достоверно улучшает память и другие когнитивные функции, а также повседневное функционирование пациента и качество жизни. Положительный эффект когнитивного стимулирования сохраняется почти 6 мес. Метод когнитивного стимулирования — это, как правило, групповой тренинг, он проводится по определенной программе, которая не является догмой и должна быть адаптирована под конкретных пациентов. Однако есть ряд ключевых принципов, которые должны строго соблюдаться. Главный принцип — стимулирование умственной деятельности пациента. Обращаясь к сильным сторонам, которые есть у пациента с деменцией, например воспоминания о накопленном жизненном опыте, необходимо с помощью наводящих вопросов и поощрений стимулировать его к высказыванию новых идей, мыслей и ассоциаций. На отдельных занятиях тренируются навыки решения задач, организации и планирования, подбора ассоциации к словам, деления целого на части, пациенты участвуют в дискуссиях о сходствах и различиях и т. п. Разумеется, обучение должно проводиться деликатно, чтобы в центре внимания был сам пациент, а не его КН.

Цель исследования — сравнительное изучение лекарственного и мультимодального подходов в лечении КН.

Пациенты и методы. Обследовано 80 пациентов в раннем восстановительном периоде инсульта с постинсультными КН. Пациенты были распределены на следующие группы: 19 пациентам (11 женщин и 8 мужчин в возрасте 57–78 лет) проводили только вторичную профилактику инсульта (группа сравнения, без лечения); в дополнение к этому 23 пациента (10 женщин и 13 мужчин в воз-

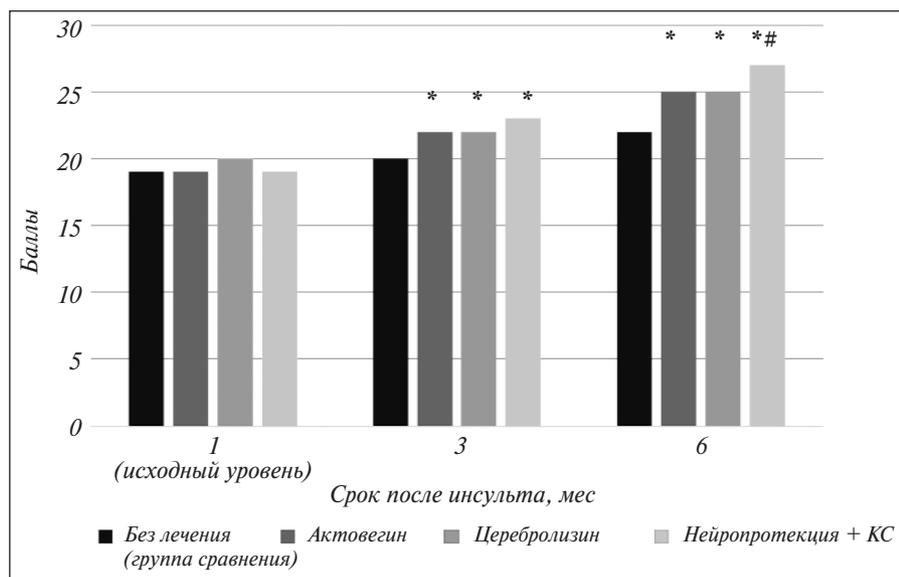


Рис. 1. Динамика когнитивных функций по КШОПС. Здесь и на рис. 2–4: КС – когнитивное стимулирование. * $p \leq 0,05$ при сопоставлении с группой сравнения, # $p \leq 0,05$ при сопоставлении групп

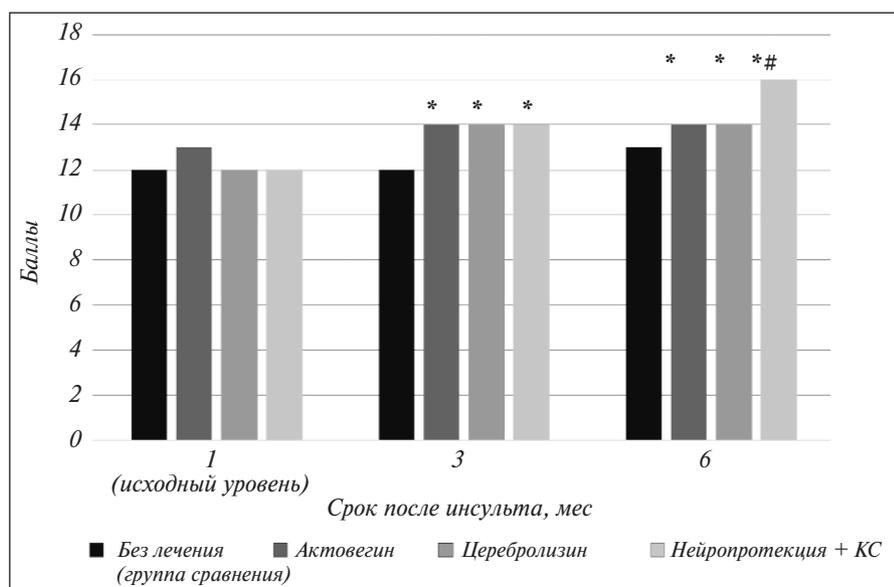


Рис. 2. Динамика показателей по ШЛД

расте 60–79 лет) получали терапию актовегином в дозе 200 мл/сут внутривенно, курсом 20 дней; 28 пациентов (15 женщин и 13 мужчин в возрасте 62–77 лет) – церебролизин в дозе 20 мл/сут внутривенно, курсом 20 дней; 10 пациентов (6 женщин и 4 мужчины в возрасте 58–80 лет) – один из указанных выше препаратов по той же схеме и когнитивный тренинг. Выбор лекарственных средств основан на имеющейся доказательной базе проведенных ранее исследований, посвященных эффективности указанных препаратов в лечении КН при цереброваскулярном заболевании, и данных о воздействии на нейропластичность [29–45].

Диагноз деменции устанавливали на основании критериев МКБ-10. В исследование включали пациентов, имеющих балл по краткой шкале оценки психического статуса

(КШОПС) ≥ 17 , без грубого неврологического дефицита (балл по шкале тяжести инсульта – NIHSS ≤ 15), без грубых нарушений зрения и слуха, без психотических и эмоционально-аффективных нарушений. Для когнитивного стимулирования отбирали пациентов, не имеющих барьера коммуникации, связанного с излишним волнением, например учитывали культуральные особенности, уровень образования, гендерный состав группы, согласно индивидуальным предпочтениям.

Срок включения в исследование – 1 мес после перенесенного инсульта. Программа когнитивного стимулирования состояла из 14 занятий, которые проводили с интервалом в 1 нед. Наблюдение и нейропсихологическую оценку осуществляли на этапе включения в исследование, а также через 3 и 6 мес после инсульта. Когнитивные функции оценивали по КШОПС и шкале лобной дисфункции (ШЛД). Повседневное функционирование – с помощью опросника Lawton и Brody (1969) с привлечением ухаживающих лиц. Для исключения психотической и эмоционально-аффективной симптоматики использовали сокращенный вариант нейропсихиатрического опросника – NPI (Kaufner D.I. и соавт. 1994). Конечной точкой являлось состояние когнитивных функций через 6 мес после инсульта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью метода парного сравнения групп пациентов. При нормальном распределении для сравнительного анализа между группами использовали критерии Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку средних величин. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы 1-й и 3-й процентиля. Для сравнения групп применяли критерии Манна – Уитни.

Результаты исследования и их обсуждение. На этапе включения в исследование средний показатель по КШОПС в различных группах не имел статистических различий и составил: 19 ± 2 балла в группе сравнения, 19 ± 2 балла в группе лечения актовегином, 20 ± 1 балла в группе лечения церебролизинном и 19 ± 2 балла в группе получающих лекарственную и когнитивную стимуляцию (рис. 1). Уже к 3-му месяцу наблюдения отмечена статистически значимая разница в состоянии когнитивных функций у пациентов группы сравнения и пациентов, получавших какой-либо вид стимуляции нейрональной

пластичности: средний балл по шкале КШОПС в группе сравнения составил 20 ± 1 , в группе лечения актовегином – 22 ± 2 ($p=0,04$), в группе лечения церебролизином – 22 ± 1 ($p=0,04$) и в группе получавших лекарственную и нелекарственную стимуляцию – 23 ± 2 ($p=0,02$). На этом этапе наблюдения не было достоверных различий между группами пациентов, получавших только фармакологическую стимуляцию нейрональной пластичности, и группой пациентов с дополнительным нелекарственным тренингом (см. рис. 1). Однако к 6-му месяцу наблюдения имелись достоверно более высокие показатели по КШОПС у пациентов с дополнительным нелекарственным тренингом по сравнению с группами пациентов, которым проводили только лекарственную стимуляцию когнитивных функций: средний балл по КШОПС в группе актовегина – 25 ± 1 ($p=0,01$), в группе церебролизина – 25 ± 1 ($p=0,01$) и в группе лекарственной и нелекарственной стимуляции – 27 ± 1 . В группе сравнения средний балл по шкале КШОПС на 6-м месяце наблюдения составил 22 ± 1 , что значимо отличалось от состояния когнитивных функций у пациентов, получавших изолированную фармакологическую стимуляцию ($p=0,007$) и особенно комбинированную стимуляцию нейрональной пластичности ($p=0,003$).

Те же тенденции наблюдались при оценке по ШЛД. Исходный балл по ШЛД в разных группах не отличался статистически и составил: в группе сравнения 12 ± 2 , в группе актовегина 13 ± 1 , в группе церебролизина 12 ± 3 , в группе с комбинированной когнитивной стимуляции 12 ± 3 (рис. 2). На 3-м месяце наблюдения обнаружены статистические различия между группой сравнения и группами, получавшими лечение: средний балл по ШЛД в группе сравнения – 12 ± 3 , в группе актовегина – 14 ± 2 ($p=0,03$), в группе церебролизина – 14 ± 1 ($p=0,03$), в группе комбинированной стимуляции – 14 ± 3 ($p=0,02$; см. рис. 2). Значимых различий в состоянии когнитивных функций по ШЛД у пациентов, получавших лекарственную и комбинированную терапию, на 3-м месяце наблюдения не выявлено. Однако на 6-м месяце наблюдения отмечена достоверная разница в состоянии когнитивных функций у пациентов, которым проводили комбинированную стимуляцию, и у пациентов, получавших изолированную лекарственную терапию: средний балл по ШЛД в группе актовегина составил 14 ± 2

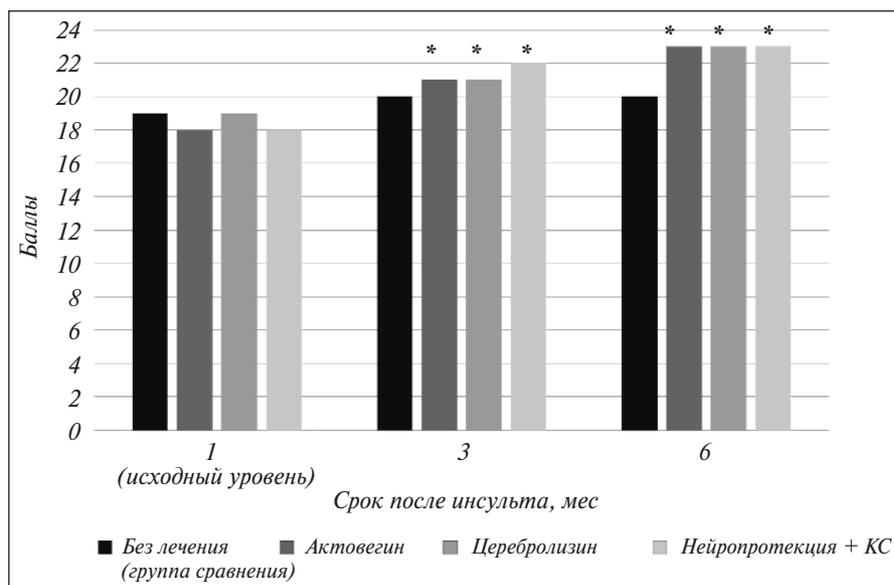


Рис. 3. Динамика базисной повседневной активности по шкале Lawton и Brody

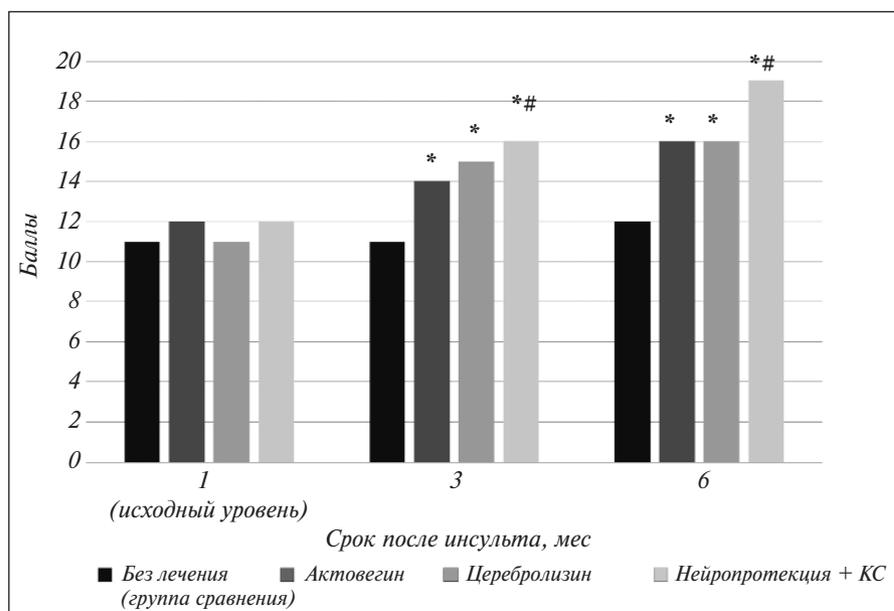


Рис. 4. Динамика инструментальной повседневной активности по шкале Lawton и Brody

($p=0,02$), в группе церебролизина – 14 ± 1 ($p=0,02$) по сравнению с 16 ± 2 в группе пациентов с комбинированной стимуляцией когнитивных функций. В группе сравнения на данном этапе наблюдения средний балл по ШЛД достигал 13 ± 1 , что также значимо отличалось от показателей у пациентов, получавших лекарственную ($p=0,01$) и комбинированную ($p=0,008$) терапию.

Однако главной задачей когнитивной стимуляции является снижение влияния поражения головного мозга на повседневную активность и улучшение независимого функционирования пациента. В связи с этим наибольший интерес представляет динамика повседневной активности пациентов по шкале Lawton и Brody. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось улучшение повседневного функционирования во всех группах. Но темпы этого улучшения бы-

ли значимо выше в группах, в которых проводилось лечение. При этом более простые виды деятельности, связанные с самообслуживанием (базисная активность), восстанавливались одинаково хорошо как в группе с комбинированной, так и с изолированной лекарственной когнитивной стимуляцией. Статистические различия имелись только при сопоставлении групп, получавших и не получавших (группа сравнения) лечение: на 3-м месяце наблюдения в группе сравнения оценка по шкале Lawton и Brody составляла 20 баллов, в группе актовегина – 21 балл ($p=0,03$), в группе церебролизина – 21 балл ($p=0,03$), в группе комбинированного лечения – 22 балла ($p=0,02$); на 6-м месяце наблюдения соответственно 20; 23 ($p=0,01$); 23 ($p=0,01$) и 23 балла ($p=0,01$; рис. 3). В то же время более сложные инструментальные виды повседневной активности достоверно лучше восстанавливались у пациентов с комбинированной стимуляцией когнитивных функций по сравнению с пациентами, получавшими только фармакологическое стимулирование: на 3-м месяце наблюдения в группе актовегина оценка составляла 14 баллов ($p=0,02$), в группе церебролизина – 15 баллов ($p=0,03$) по сравнению с группой комбинированного лечения – 16 баллов; на 6-м месяце наблюдения в группе актовегина – 16 баллов ($p=0,02$), в группе церебролизина – 15 баллов

($p=0,01$) по сравнению с группой комбинированного лечения – 19 баллов. В группе сравнения на 3-м месяце наблюдения показатели инструментальной повседневной активности составили 11 баллов, в то время как в группе лечения актовегином – 14 баллов ($p=0,03$), в группе лечения церебролизинном – 15 баллов ($p=0,02$), в группе комбинированного лечения – 16 баллов ($p=0,01$); на 6-м месяце наблюдения в группе сравнения показатели достигали 12 баллов, а в группе актовегина – 16 баллов ($p=0,01$), в группе церебролизина – 15 баллов ($z=0,01$), в группе комбинированного лечения – 19 баллов ($p=0,008$; рис. 4).

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы. В раннем восстановительном периоде инсульта всем пациентам необходимо исследование когнитивных функций с целью своевременного выявления КН. Подтверждена эффективность у таких пациентов препаратов с доказанным стимулирующим влиянием на нейрональную пластичность и нелекарственного когнитивного тренинга. В раннем восстановительном периоде инсульта установлена наибольшая эффективность комбинированного лекарственного и нелекарственного метода лечения постинсультных КН, отражающего мультимодальный подход, в сравнении с лекарственной терапией.

ЛИТЕРАТУРА

- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of NINDS-AIREN International Work Group. *Neurology*. 1993;43(2):250–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.43.2.250>.
- Pohjasvaara T, Erkinjuntti T, Vataja R, Kaste M. Dementia three months after stroke. Baseline frequency and effect of different definitions for dementia in the Helsinki Aging Memory Study (SAM) cohort. *Stroke*. 1997;28(4):785–92. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.4.785>.
- Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Intellectual decline after stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1998;29(4):805–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.29.4.805>.
- Tatemichi TK, Desmond DW, Mayeux R, et al. Dementia after stroke: baseline frequency, risks and clinical features in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1992;42(6):1185–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.42.6.1185>.
- Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, et al. Risk of dementia after stroke in a hospitalized cohort. *Neurology*. 1994;44(10):1885–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.10.1885>.
- Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia: clinical features and risk factors. *Stroke*. 2000;31(7):1494–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.7.1494>.
- Pasquier F, Leys D. Why are stroke patients prone to develop dementia? *J Neurol*. 1997;244(3):135–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s004150050064>.
- Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study. *Acta Neuropathol*. 2010 Apr;119(4):421–33. DOI: [10.1007/s00401-010-0654-5](https://doi.org/10.1007/s00401-010-0654-5). Epub 2010 Mar 4.
- Brunnström B, Gustafson L, Passant U, Englund E. Prevalence of dementia subtypes: a 30-year retrospective survey of neuropathological reports. *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;49(1):146–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.archger.2008.06.005>.
- Fö rst H, Einhä upl KM. Diagnose und Differentialdiagnose der Demenzen. In: Beyreuther K, Einhä upl KM, Fö rst H, Kurz A (Hrsg). *Demenzen. Grundlagen und Klinik*. Stuttgart: Thieme; 2002. С. 43–70.
- Вахнина НВ. Сосудистые когнитивные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):74–9. [Vakhnina NV. Vascular cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):74–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-74-79>.
- Локшина АБ. Тяжелая деменция: диагностика, ведение пациентов, профилактика осложнений. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(1):54–60. [Lokshina AB. Severe dementia: diagnosis, patient management, prevention of complications. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(1):54–60. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-1-54-60>.
- Преображенская ИС. Деменция – эпидемиология, клиническая картина, диагностика, подходы к терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):71–7. [Preobrazhenskaya IS. Dementia: epidemiology, clinical picture, diagnosis, approaches to therapy. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):71–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2459>.
- Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96(23):13427–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.96.23.13427>.
- Van Praag H, Shubert T, Zhao C, Gage FH. Exercise enhances learning and hippocampal neurogenesis in aged mice. *J Neurosci*. 2005;25(38):8680–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1731-05.2005>.
- Komitova M, Mattsson B, Johansson BB, Eriksson PS. Enriched environment increases neural stem/progenitor cell proliferation and neurogenesis in the subventricular zone of stroke-lesioned adult rats. *Stroke*. 2005;36(6):1278–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000166197.94147.59>.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage G. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997;386(6624):493–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/386493a0>.
- Gould E, Beylin A, Tanapat P, et al. Learning enhances adult neurogenesis in the hippocampal formation. *Nature Neurosci*. 1999;2(3):260–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/6365>.

19. Cao L, Jiao X, Zuzga DS, et al VEGF links hippocampal activity with neurogenesis, learning, 2010, 61–70 and memory. *Nat Genet.* 2004;36(8):827–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ng1395>.
20. Fabel K, Fabel K, Tam B, et al. VEGF is necessary for exercise-induced adult hippocampal neurogenesis. *Eur J Neurosci.* 2003;18(10):2803–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2003.03041.x>.
21. Matthew J, Cao L. VEGF a mediator of the effect of experience on hippocampal neurogenesis. *Curr Alzheimer Res.* 2006;3(1):29–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/156720506775697133>.
22. Spector A, Orrell M, Davies S, Woods B. Can reality orientation be rehabilitated? Development and piloting of an evidence based programme of cognition-based therapies for people with dementia. *Neuropsychological Rehabilitation.* 2001;11(3–4):377–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/09602010143000068>.
23. Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: Randomised Controlled Trial. *Br J Psychiatry.* 2003;183:248–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.183.3.248>.
24. Spector A, Aguirre E, Orrell M. Translating research into practice: a pilot study examining the use of Cognitive Stimulation Therapy (CST) after a one-day training course. *Non-pharmacological Therapies in Dementia Journal.* 2010;1(1):61–70.
25. Spector A, Gardner C, Orrell M. The impact of Cognitive Stimulation Therapy groups on people with dementia: views from participants, their carers and group facilitators. *Aging Ment Health.* 2011 Nov;15(8):945–9. DOI: 10.1080/13607863.2011.586622. Epub 2011 Jul 4.
26. Woods RT. Non-pharmacological techniques. In: Qizilbash N. Evidence-based dementia practice. Oxford: Blackwell; 2002. С. 428–46.
27. Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B. A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2005;20(5):446–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/gps.1304>.
28. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, et al. Cognitive Stimulation Therapy for people with dementia: cost effectiveness analysis. *Br J Psychiatry.* 2006;188:574–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.105.010561>.
29. Herrmann WM, Bohn-Olszewsky WJ, Kuntz G. Actovegin infusion treatment in patients with primarily degenerative dementia of the Alzheimer type and multiinfarct dementia. *Z Geriatr.* 1992;(5):46–55.
30. Oswald WD, Steiger W, Oswald B, Kuntz G. Die Verbesserung fluidier kognitiver leistung als indicator fuer die klinische Wirksamkeit einer nootropen Substanz. Eine Placebo-kontrollierte Doppelblind-Studie mit Actovegin. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und psychiatrie.* 1991;(4):209–20.
31. Kanowski S. Confirmed Clinical Efficacy of Actovegin in Elderly patients with Organic Brain Syndrome. *Pharmacopsychiatrie.* 1995;4(28):125–33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979604>.
32. Rettig K, Lehmann F. Biometric report on the study «Tizentrische, doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte Studie zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von ACTO-HORM bei Patienten mit organischem Psychosyndrom» Study 89 HIMO, 13.06.1992. Unpublished report.
33. Ückert B. Medical report on the AFB-KFB study (08/0390-90) «Doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Phase III-Prüfung zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Actovegin forte Dragees bei ambulanten Patienten mit leichtem bis mittelgradigem organischem Psychosyndrom». 13.07.1992. Unpublished report.
34. Schumann G. A multi-centre, national, double-blind, placebo-controlled and randomised phase III study to evaluate the efficacy and safety of ActoHorm 2000 pro infusione and ActoHorm coated tablets in moderate dementia. Date of final report by Retting K: 03.01.2001. Unpublished report.
35. Ladurner G, Kalvach P, Moessler H. Neuroprotective treatment with Cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomized controlled trial. *J Neural Transm.* 2005;112(3):415–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-004-0248-2>.
36. Chen CC, Wei ST, Tsai SC, et al. Cerebrolysin enhances cognitive recovery of mild traumatic brain injury patients: double-blind, placebocontrolled, randomized study. *Br J Neurosurg.* 2013;27(6):803–07. DOI: 10.3109/02688697.2013.793287. Epub 2013 May 8.
37. Chen N, Yang M, Guo J, et al. Cerebrolysin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jan 31;1:CD008900. DOI: 10.1002/14651858.CD008900.pub2.
38. Heiss WD, Brainin M, Bornstein NM, et al. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke.* 2012;43(3):630–6. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537. Epub 2012 Jan 26.
39. Wei Z-H, He Q-B, Wang H, et al. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2007;114(5):629–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-007-0630-y>. Epub 2007 Feb 23
40. Виленский БС, Кузнецов АН, Виноградов ОИ. Новое направление применения церебролизина — повторное курсовое введение препарата больным, перенесшим полусферный ишемический инсульт. *Неврологический журнал.* 2007;12(1):44–6. [Vilenskii BS, Kuznetsov AN, Vinogradov OI. Modern approach to cerebrolysin administration — repeated course treatment on this medicine in patients with the history of recurrent hemispherical ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2007;12(1):44–6. (In Russ.)]
41. Гаврилова СИ, Кольхалов ИВ, Коровайцева ГИ и др. ApoE-генотип и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2005;105(4):27–34. [Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, et al. ApoE-genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2005;105(4):27–34. (In Russ.)]
42. Guekht AB, Moessler H, Novak PH, Gusev EI. Cerebrolysin in Vascular Dementia: Improvement of Clinical Outcome in a Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011 Jul-Aug;20(4):310–8. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.01.012. Epub 2010 Jul 24.
43. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2014;114(6–2):20–9. [Kalyn YaB, Safarova TP, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Comparative efficiency and safety anti-depressive mono- and multimodal therapy at elderly patients with a depression (experience of clinical application in a gerontopsychiatric hospital). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2014;114(6–2):20–9. (In Russ.)]
44. Чуканова ЕИ. Сравнительный анализ эффективности Церебролизина при лечении пациентов с хронической ишемией мозга. *Фармакоэкономические аспекты. Трудный пациент.* 2011;9(1):1–7. [Chukanova EI. The comparative analysis of efficiency of Tserobrolizin at treatment of patients with chronic ischemia of a brain. *Farmakoekonomichesky aspects. Trudnyi patient.* 2011;9(1):1–7. (In Russ.)]
45. Шпрах ВВ, Суворова ИА. Эффективность длительной терапии сосудистой деменции. *Клиническая медицина.* 2011;89(5):57–60. [Shprakh VV, Suvorova IA. Efficacy of prolonged therapy of vascular dementia. *Klinicheskaya meditsina.* 2011;89(5):57–60. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Богданов А.Н.¹, Добрынин Ю.В.², Добрынина И.Ю.³, Сони́на С.Н.⁴^{1,2,3}ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет». Медицинский институт; «Сургутская окружная клиническая больница Ханты-Мансийского автономного округа – Югра, Сургут, Россия^{1,2,3,4} 628400 Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Тюменская область, Сургут, ул. Энергетиков, 14

Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения)

Цель работы – изучение эпидемиологии, факторов риска, клинического течения и исходов ишемического инсульта (ИИ) на основании 20-летнего наблюдения больных в Сургуте (Ханты-Мансийский автономный округ – ХМАО).

Пациенты и методы. За время исследования наблюдалось около 9 тыс. больных ИИ. Сопоставлены результаты наблюдений, полученные в 1990, 2000 и 2012 гг. Работа проводилась в соответствии с методикой «Регистр инсульта» с использованием данных неврологических стационаров города, службы скорой медицинской помощи, городских поликлиник и бюро судебно-медицинской экспертизы.

Результаты исследования. Заболеваемость ИИ в Сургуте за изученный период значительно выросла: в 1990 г. наблюдалось около 300 случаев первого и повторного в течение года ИИ, в 2000 г. – около 600, а в 2012 г. – свыше 1 тыс., при этом прирост достигал почти 100% за каждое десятилетие. Рост заболеваемости обусловлен увеличением распространенности среди населения основных факторов риска инсульта: артериальной гипертензии (на 42%), атеросклероза (на 24%), сахарного диабета (на 101%), нарушений сердечного ритма (на 18%).

Стенозы и окклюзии магистральных артерий головы (МАГ) обнаружены в 162 (43,2%) из 375 наблюдений ИИ с нейровизуализационно подтвержденным диагнозом. Частота стеноотических поражений МАГ невелика, нарастает с возрастом и приобретает существенное значение у пациентов старше 51–55 лет.

Выявлена сезонная неравномерность заболеваемости, ее пик (около 70% ИИ) приходился на май – июнь (в ХМАО это весна), когда наблюдается резкая межсезонная изменчивость основных метеофакторов.

Клиническое течение инсульта характеризуется относительно благоприятными исходами, низким уровнем летальности, снизившейся с 14,5% в 1990 г. до 6,7% в 2012 г., что обусловлено совершенствованием организации медицинской помощи.

Ключевые слова: ишемический инсульт; эпидемиология; факторы риска; Западная Сибирь.

Контакты: Александр Николаевич Богданов; a.n.bogdanov52@mail.ru

Для ссылки: Богданов АН, Добрынин ЮВ, Добрынина ИЮ, Сони́на СН. Эпидемиология, факторы риска и организация неотложной помощи при ишемическом инсульте в городском центре севера Западной Сибири (опыт 20-летнего изучения). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):28–33.

Epidemiology, risk factors, and emergency care for ischemic stroke in the urban center of the north of West Siberia: 20-year study experience
Bogdanov A.N.¹, Dobrynin Yu.V.², Dobrynina I.Yu.³, Sonina S.N.⁴

^{1,2,3}Medical Institute, Surgut State University;

⁴Surgut District Clinical Hospital, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra, Surgut, Russia

^{1,2,3,4} 14, Energetikov St., Surgut, Tyumen Region, Khanty-Mansi Autonomous District-Yugra 628400

Objective: to study the epidemiology, risk factors, clinical course, and outcomes of ischemic stroke (IS) on the basis of a 20-year follow-up of patients in Surgut (Khanty-Mansi Autonomous District (KMAD)).

Patients and methods. About 9 thousand patients with IS were followed up during the study. The follow-up results obtained in 1990, 2000, and 2012 were compared. The study was conducted in accordance with the procedure described in the Register of Stroke, by using the records of neurological hospitals of the town, its emergency service, urban polyclinics, and forensic medical examination bureau.

Results. The incidence of IS significantly increased in Surgut in the examined period: there were about 300 primary and secondary IS cases in 1990; about 600 in 2000, and above 1,000 in 2012; the increment being nearly 100% per decade. The rise in the incidence of IS was due to the higher prevalence of its major risk factors: hypertension (by 42%), atherosclerosis (by 24%), diabetes mellitus (by 101%), and cardiac arrhythmia (by 18%).

Major cerebral artery (MCA) stenosis and occlusion were identified in 162 (43.2%) of 375 IS cases with their neuroimaging diagnosis. The rate of MCA stenotic lesions was not high, increased with age, and assumed considerable significance in patients over 51–55 years of age. There was a seasonal non-uniform pattern of morbidity, its peak (about 70% of IS) occurred in May–June (this is a spring in the KMAD) when there was a dramatic interdiurnal variability in major meteorological factors.

The clinical course of stroke was characterized by relatively favorable outcomes, low mortality rates that declined from 14.5% in 1990 to 6.7% in 2012, which stemmed from the improved delivery of health care.

Key words: *ischemic stroke; epidemiology; risk factors; West Siberia.*

Contact: *Aleksandr Nikolaevich Bogdanov; a.n.bogdanov52@mail.ru*

For reference: *Bogdanov AN, Dobrynin YuV, Dobrynina IYu, Sonina SN. Epidemiology, risk factors, and emergency care for ischemic stroke in the urban center of the north of West Siberia: 20-year study experience. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):28–33.*

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-28-33>

Заболеваемость инсультом в России постоянно растет, за последние 10 лет она увеличилась на 30%, составив 3,36 случая на 1 тыс. населения в год, смертность от инсульта достигает 1,23 случая на 1 тыс. населения в год [1, 2]. У 50% больных в течение первого года развивается повторный инсульт [3]. Показатели заболеваемости увеличиваются с возрастом и достигают у пациентов 45–54 лет 1 на 1 тыс. и повышаются вдвое в каждое последующее десятилетие жизни [4]. Все это диктует необходимость поиска эффективных путей снижения заболеваемости инсультом и смертности от него [5–7]. Вместе с тем сохраняются нерешенные вопросы, касающиеся госпитализации больных инсультом, использования нейровизуализационной диагностики, качества медицинской помощи [8, 9]. Заболеваемость и смертность при инсульте в России по-прежнему превышают аналогичные показатели в развитых странах, в том числе располагающих обширными северными территориями [10–12].

Признано перспективным планирование и осуществление мероприятий, направленных на профилактику инсульта, на основе территориально-популяционных регистров. Регистры позволяют получать сведения о заболеваемости, смертности, этиологии и факторах риска инсульта в климатических, социально-демографических и экономических условиях отдельных городов и регионов России [13–15]. В настоящее время эта работа проводится и координируется Национальной ассоциацией по борьбе с инсультом. Создание регистров для всей территории России ограничивается трудоемкостью, продолжительностью и отсутствием целевого финансирования таких исследований.

Цель настоящей работы – изучение эпидемиологии ишемического инсульта (ИИ), патоморфоза факторов риска и клинического течения заболевания в городском центре северного района Западной Сибири (Сургут, Ханты-Мансийский автономный округ – ХМАО). Данное исследование проводится нами с 90-х годов прошлого века [16–18]. Изучается влияние на исходы инсульта изменений возрастной структуры популяции города и условий оказания помощи больным, которые произошли за указанный период.

Пациенты и методы. За время проведения исследования наблюдалось около 9 тыс. больных ИИ. Сопоставлены результаты, полученные в 1990, 2000 и 2012 гг. Работа проводилась в соответствии с методикой «Регистр инсульта» с использованием данных неврологических стационаров города, службы скорой медицинской помощи (СМП), городских поликлиник и бюро судебно-медицинской экспертизы. Учет случаев заболевания облегчается тем, что медицинская помощь при инсульте в городе оказывается централизованно на базе одного неврологического, одного нейрохирургического стационара и городской станции скорой помощи.

Результаты исследования и их обсуждение. Сургут расположен в климатически неблагоприятном северном районе Западной Сибири, характеризующемся полифакторным дискомфортом в любое время года – дефицитом ультрафиолетового излучения, пониженным содержанием кис-

лорода в атмосфере, охлаждающим действием среды. Среднегодовая температура составляет -2°C , длительность периода с отрицательной температурой в течение года – 180 сут, индекс изменчивости погоды по Русанову – 50% (при норме до 35%). Большинство работоспособного населения (около 75%) занято на предприятиях нефтегазодобывающего комплекса с вахтовыми условиями труда, длительным (до 12 ч) физическим трудом на открытом воздухе.

Демографические показатели Сургута, как и других «новых» городов ХМАО, основанных в 70-х годах прошлого века, имеют свои особенности. В 1990 г. при населении в 280 тыс. человек 61,6% популяции составляли лица работоспособного возраста и только 1,9% – лица старше 60 лет. В 2000 г. количество жителей в возрасте 60 лет и старше возросло до 3,9%, в 2012 г. – до 7,6%.

На жителей в возрасте старше 50 лет, потенциально составляющих группу риска в отношении ИИ, в 1990 г. приходилось только 6,3% популяции, в 2000 и 2012 гг. – соответственно 10,4 и 23,0%. Аналогичные изменения возрастной структуры населения наблюдаются во всех городах ХМАО, что не могло не отразиться на эпидемиологических показателях инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания в ХМАО, в том числе в Сургуте, в отличие от европейских регионов России с 2008 г. занимают 1-е место среди причин первичного выхода на инвалидность (27,8% в 2010 г.). В 2010 г. причиной инвалидности в 41,3% случаев были последствия острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), в 18,0% – дисциркуляторная энцефалопатия. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инфаркт миокарда (ИМ) послужили причиной инвалидности в 40,7% случаев [19].

Заболеваемость и смертность. Заболеваемость ИИ в Сургуте значительно выросла. Если в 1990 г. наблюдалось около 300 случаев первого и повторного в течение года ИИ, то в 2000 г. этот показатель составил около 600, в 2012 – свыше 1 тыс. Прирост достигал почти 100% за каждое десятилетие. Данные о динамике заболеваемости ИИ и смертности у таких пациентов, стандартизованные по возрасту, приведены в табл. 1 и 2.

Согласно приведенным данным, рост заболеваемости ИИ отмечается во всех возрастно-половых группах, начиная с 40–49 лет. Прирост общей заболеваемости за 22 года составил 45,5%, среди населения в целом – 57,9%, среди лиц 50–59 лет – 43,4%, среди лиц лет старше 60 лет – 50,9%. Во всех возрастных группах в течение всех изучаемых периодов заболеваемость среди мужчин превышала заболеваемость среди женщин в 2–2,5 раза.

К 2000 г. смертность от ИИ увеличилась в целом примерно в 2 раза. Смертность среди мужчин значительно превышала таковую среди женщин на всех этапах исследования. В 2012 г. отмечено незначительное повышение смертности в популяции, достоверное среди лиц старше 60 лет и незначительное среди лиц 40–59 лет.

Таблица 1. *Заболеваемость ИИ населения различного пола и возраста (случаи на 1 тыс. в год)*

Возраст, годы	1990 г.			2000 г.			2012 г.		
	м.	ж.	ОП	м.	ж.	ОП	м.	ж.	ОП
20–59	0,94	0,61	0,78	1,12	1,00	1,09	1,63	1,17	1,39
60 и старше	24,20	5,14	8,05	23,40	6,17	9,24	26,65	10,15	14,47
20–29	0,03	–	0,01	0,03	0,01	0,02	0,09	0,06	0,08
30–39	0,52	0,36	0,29	0,63	0,48	0,54	0,65	0,51	0,57
40–49	2,19	1,95	2,07	3,12	2,05	2,09	3,46	2,20	2,44
50–59	7,71	2,55	5,05	8,64	4,65	6,26	9,20	4,90	7,24
60–69	24,60	9,40	11,55	26,90	12,52	14,64	27,60	14,48	16,42
70 и старше	22,50	9,46	10,55	25,07	14,56	16,42	26,10	13,60	16,64
Всего	0,88	0,65	0,77	1,05	0,74	0,88	1,25	1,04	1,12

Примечание. Здесь и в табл. 2: ОП – оба пола.

Факторы риска. Объяснить увеличение заболеваемости ИИ, которое мы наблюдали в течение исследования, позволяет анализ распространенности основных факторов риска инсульта (табл. 3).

За время исследования произошло существенное изменение в соотношении основных факторов риска ИИ. Частота выявления артериальной гипертензии (АГ) в 2012 г. увеличилась на 42,4%; атеросклероза (без АГ или сопутствующего) – на 23,8%; нарушений сердечного ритма – на 18,3%; повторного ИИ – на 52,6%; ИМ в анамнезе – на 32,9%; сахарного диабета (СД) – на 101,4%; злоупотребления алкоголем, непосредственно предшествовавшего инсульту, – на 67,4% ($p \leq 0,05$).

Для совокупной оценки факторов риска использовали коэффициент факторов риска (КФР), вычисляемый как отношение совокупности выявленных факторов в процентах к их количеству. В 1990 г. КФР равнялся 17,8, в 2000 г. – 23,2 и в 2012 г. – 26,7.

Климато- и метеозависимость. Окологодичные колебания частоты ИИ изучали с помощью суммирования наблюдений в течение 3 лет. Выявлена сезонная неравномерность забо-

леваемости, которая была наиболее низкой в сентябре и октябре, что в ХМАО соответствует поздней осени. Начиная с декабря, заболеваемость возрастала и достигала пика в мае – июне (в ХМАО в это время весна). В эти месяцы происходит около 70% ИИ. По-видимому, имеет значение наблюдаемая в этот период резкая межсуточная изменчивость основных метеофакторов. В 87,9% случаев ИИ развился при межсуточных колебаниях температуры внешней среды $\pm 15^\circ\text{C}$ (при физиологически допустимых $\pm 5^\circ\text{C}$), в 91,4% наблюдений – при повышении относительной влажности воздуха более допустимых 60%.

Поражение магистральных экстра- и интракраниальных артерий. Для изучения роли поражения магистральных артерий головы (МАГ) в патогенезе ИИ рассмотрены результаты обследования 375 больных с нейровизуализационно подтвержденным диагнозом. Всем пациентам проводили дуплексное УЗИ МАГ и внутричерепных артерий, исследовали скоростные параметры кровотока и цереброваскулярной реактивности, в части наблюдений (32%) с помощью контрастной магнитно-резонансной ангиографии.

Стенозы и окклюзии МАГ обнаружены в 162 (43,2%) из 375 наблюдений ИИ. Все пациенты были старше 45 лет.

Таблица 2. *Смертность при ИИ населения различного пола и возраста (случаи на 1 тыс. в год)*

Возраст, годы	1990 г.			2000 г.			2012 г.		
	м.	ж.	ОП	м.	ж.	ОП	м.	ж.	ОП
20–59	0,10	0,10	0,07	0,11	0,10	0,09	0,13	0,11	0,12
60 и старше	3,37	1,46	1,76	3,30	1,62	1,86	3,45	1,96	2,40
20–29	0,02	–	0,01	–	–	–	0,02	–	0,01
30–39	0,02	–	0,01	0,01	0,01	0,01	0,03	0,01	0,02
40–49	0,07	0,09	0,07	0,06	0,06	0,06	0,08	0,06	0,07
50–59	1,33	0,38	0,80	1,58	0,77	0,94	1,62	0,98	1,22
60–69	2,50	1,84	1,90	3,23	1,38	1,98	3,46	1,99	2,61
70 и старше	7,50	4,16	4,05	8,00	5,20	4,59	9,08	5,90	5,84
Всего	0,09	0,06	0,07	0,17	0,09	0,13	0,19	0,10	0,15

Таблица 3. Сравнительная частота факторов риска ИИ

Фактор риска	Частота, %			p<
	1990 г.	2000 г.	2012 г.	
АГ	62,8	75,1	89,4	0,05
Атеросклероз	29,4	32,5	36,4	0,05
ИБС и нарушения ритма сердца	27,3	30,5	32,3	0,05
Отягощенная наследственность	36,6	37,0	35,1	0,07
Ранее перенесенный инсульт	15,6	17,0	23,8	0,05
Ранее перенесенный ИМ	7,3	12,4	9,7	0,05
Преходящие нарушения мозгового кровообращения	6,3	6,5	6,6	0,10
СД	7,4	9,2	14,9	0,02
Ожирение	7,8	8,0	8,2	0,1
Злоупотребление алкоголем	9,2	11,3	15,4	0,05
Злоупотребление курением	16,1	15,5	22,2	0,01

В 111 случаях инфаркт мозга развился в бассейне кровоснабжения внутренних сонных артерий (ВСА), в 51 наблюдении – в вертебробазиллярном бассейне. Частота стеногических поражений МАГ невелика, нарастает с возрастом и приобретает существенное значение у пациентов старше 51–55 лет (7,2% всех случаев ИИ), в 56–60 лет она достигает 9,3%, после 60 лет – 11,7%. Окклюзии одной общей сонной артерии (ОСА) или одной ВСА, одной позвоночной артерии (ПА) в сочетании с значительным стенозом другой ВСА или ПА были обнаружены у только у 14 больных, что составило 8,6% пациентов с выявленным поражением МАГ и 3,7% всех обследованных с ИИ.

Стенозы расценивали как гемодинамически значимые, когда определялось снижение скорости кровотока по ОСА, ПА или ВСА дистальнее стенозированного участка. Как правило, это наблюдалось при уменьшении просвета сосуда >50%. У пациентов 46–50 лет на гемодинамически значимые стенозы ОСА приходилось 27,8% всех случаев стеноза, у пациентов 51–59 лет – 34,8%, 56–60 лет – 51,9%, старше 60 лет – 43,3%. Гемодинамически значимые стенозы выявлены у 13,1%, а в совокупности с окклюзиями МАГ – у 16,8% больных ИИ.

Организация помощи больным ИИ и исходы заболевания.

С 2000 г. в Сургуте реализуется принцип 100% госпитализации больных с ОНМК, включая транзиторные ишемические атаки (ТИА), завершившиеся к моменту приезда бригады СМП. Время прибытия бригады СМП составляет от 10 до 20 мин после поступления вызова. Время от оказания первичной помощи на дому до госпитализации – не более 20–30 мин.

В последние годы 85–95% больных с ОНМК госпитализируют в специализированное 50-коечное ангионеврологическое отделение Сургутской окружной клинической больницы (СОКБ). Всем пациентам проводятся экстренное нейровизуализационное исследование (компьютерная или магнитно-резонансная томография) сразу после осмотра невролога в приемном покое и дуплексное УЗИ МАГ и вну-

тричерепных артерий. По показаниям непосредственно из приемного отделения пациентов госпитализируют в отделение реанимации и интенсивной терапии. Тем не менее, несмотря на такую организацию неотложной помощи, часть больных инсультом поступают в СОКБ с опозданием.

Анализ временных параметров оказания экстренной помощи (от появления первых симптомов ОНМК до поступления больных в приемное отделение СОКБ) показал следующее: в 2010 г. в первые 3 ч поступило 28,3% больных, в течение 3–6 ч – 12,0%, в 2012 г. – соответственно 23,6% и 12,4%. В совокупности в эти временные периоды в 2010 г. поступило 40,3%, в 2012 г. – 36,0% больных.

Изучение причин позднего поступления больных ИИ в стационар позволило сделать вывод, что многое в этой ситуации зависит от самих пациентов и их близких. Так, 20% больных с первым ИИ и 22% больных, ранее перенесших одну или несколько быстро проходивших ТИА, надеялись на самопроизвольное улучшение состояния. В 8% случаев ИИ развился на фоне алкогольной интоксикации, с чем больные и связывали плохое самочувствие. В 12% случаев при повторном ИИ за медицинской помощью своевременно не обратились родственники больного или он находился дома один. 4% больных были незаконными мигрантами.

В остальных наблюдениях задержка госпитализации была связана с неправильной диагностикой и организацией медицинской помощи. В 8% случаев ИИ в вертебробазиллярном бассейне, развившийся на фоне гипертонического криза, не был распознан врачом СМП или участковым терапевтом. У 10% больных задержка госпитализации обусловлена несвоевременным прибытием бригады СМП в отдаленные районы города из-за крайне неблагоприятных погодных условий. В остальных 36% случаев пациенты с предположительным диагнозом геморрагического инсульта вначале были доставлены СМП в нейрохирургический стационар (в другую городскую больницу) и только после установления диагноза ИИ – в СОКБ.

Патогенетические варианты ИИ. На основании клинических, инструментальных и лабораторных данных, УЗИ и нейровизуализационного исследования МАГ и мозгового кровотока по наблюдениям 2012 г. определены наиболее вероятные патогенетические типы ИИ. Атеротромботический ИИ имел место у 4% больных, кардиоэмболический — у 28%, гемодинамический — у 59%, гемореологический — у 4%, неуточненного генеза — у 5%.

Исходы заболевания. Исходы ИИ были рассмотрены с позиций социальной адаптации. В 1990 г. (520 наблюдений) исходы ИИ были следующие: полное редуцирование очаговых симптомов (малый инсульт) — у 34% пациентов, умеренно выраженные очаговые симптомы с возможностью полного самообслуживания — у 17%, необходимость в частичной посторонней помощи — у 12,0%, полная зависимость от посторонней помощи — у 22,5%; летальность составила 14,5%. В 2010 г. (646 наблюдений): малый инсульт — у 9,8% пациентов; улучшение с полным восстановлением самообслуживания — у 32,4%, с необходимостью частичной помощи — у 18,2, полная зависимость от посторонней помощи — у 38,3%; летальность составила 12,1%. В 2012 г. (750 наблюдений): малый инсульт — у 14,0% пациентов, улучшение с сохранением самообслуживания — у 35,7%, с необходимостью частичной посторонней помощи — у 16,1%, полная зависимость от посторонней помощи — у 27,5%; летальность составила 6,7%. В целом достаточное и удовлетворительное функциональное восстановление в 1990 г. отмечено в 51,0% наблюдений, в 2010 г. — в 42,2%, в 2012 г. — в 49,7%.

В Сургуте отмечается высокая заболеваемость ИИ, ее значимые показатели регистрируются начиная с 40–49 лет и увеличиваются с каждым последующим десятилетием жизни

более чем в 2 раза. За последние 10 лет заболеваемость ИИ в популяции возросла на 27,6%. В меньшей степени (на 14,3%) увеличилась смертность от ИИ. Рост заболеваемости объясняется значительным увеличением распространенности среди населения Сургута большинства основных факторов риска ИИ, в первую очередь АГ, ИБС, нарушений сердечного ритма и особенно СД 2-го типа. Возрастает количество повторных инсультов и инсультов у лиц, перенесших ИИ. Наличие у большинства больных ИИ одновременно нескольких основных факторов риска при увеличении их распространенности среди населения города также обуславливает рост заболеваемости. Такая же тенденция наблюдается и в других регионах России, но заболеваемость в ХМАО выше, чем в городах Урала и южных районах Западной Сибири [20, 21]. Возможно, среди причин высокой заболеваемости в ХМАО ведущее значение имеют повышение распространенности факторов риска ИИ среди городского населения вследствие его старения, а также длительное влияние климата и экологических условий. Выявленная зависимость развития ИИ от метеоусловий отражает окологодичные колебания заболеваемости, но не является причиной ее повышения.

Относительно благоприятные исходы и низкая стационарная летальность при ИИ объясняются несколькими причинами. Основная из них — госпитализация всех больных ИИ, независимо от тяжести состояния, а также всех пациентов с ТИА и церебральными гипертензивными кризами. Известно, что оставление больного ИИ на дому повышает летальность до 40–60% [22]. Другие благоприятные факторы — незначительное количество больных пожилого и старческого возраста (лишь 9–12% всех госпитализированных с ИИ в последние годы), а также малое количество больных с атеротромботическим инсультом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2003;(Приложение Инсульт):4–9. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke epidemiology in Russia. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2003;(Suppl. Stroke):4–9. (In Russ.)]
2. Айриян НЮ. Анализ данных эпидемиологического мониторинга инсульта в Российской Федерации. Автореф. ... дисс. канд. мед. наук. Москва; 2006. [Airiyan NYu. Analiz dannykh epidemiologicheskogo monitoringa insul'ta v Rossiiskoi Federatsii. Avtoref. ... diss. kand. med. nauk. Moscow; 2006. [The analysis of data of epidemiological monitoring of a stroke in the Russian Federation: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Moscow; 2006.]
3. Бойцов СА, Чучалин АГ, Арутюнов ГП и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Методические рекомендации. Москва: МЗ РФ; 2013. 128 с. [Boitsov SA, Chuchalin AG, Arutyunov GP, et al. Profilaktika khronicheskikh neinfektsionnykh zabolovani. Metodicheskie rekomendatsii [Prevention of chronic noninfectious diseases. Methodical recommendations]. Moscow: MZ RF; 2013. 128 p.]
4. Быкова ОН, Гузева ОВ. Факторы риска и профилактика ишемического инсульта. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013;4(44):46–8. [Bykova ON, Guzeva OV. Risk factors and prevention of ischemic stroke. Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii. 2013;4(44):46–8. (In Russ.)]
5. Исмагилов МФ. Ишемический инсульт: терминология, эпидемиология, принципы диагностики, патогенетические подтипы, терапия острого периода заболевания. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2005;XXXVII(1–2):67–76. [Ismagilov MF. Ischemic cerebral insult (terminology, epidemiology, principles of diagnosis, pathogenic subtypes and treatment of an acute period of disease). Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. 2005;XXXVII(1–2):67–76. (In Russ.)]
6. Катушкина ЭА, Парфенов ВА. 19-я Европейская конференция по инсульту (XIX European stroke conference, Барселона, 25–28 мая 2010 г.). Неврологический журнал. 2011;16(3):54–9. [Katushkina EA, Parfenov VA. The review of materials of the XIX European Stroke Conference, May 25–28, 2010, Barcelona. Nevrologicheskii zhurnal. 2011;16(3):54–9. (In Russ.)]
7. Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Камчатнов ПР. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы. Доктор. Ру. 2013;5:2–7. [Gusev EI, Martynov MYu, Kamchatnov PR. Ishemicheskii insul't. Sovremennoe sostoyanie problemy. Doktor. Ru. 2013;5:2–7. (In Russ.)]
8. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(8):1–11. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 2007;107(8):1–11. (In Russ.)]
9. Сидоров АМ, Лукьянов АЛ, Шамалов НА. Организация медицинской помощи больным церебральным инсультом на догоспитальном этапе. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвыпуск Инсульт. 2013;(2S):4–8. [Sidorov AM, Lukyanov AL, Shamalov NA. Organization of prehospital medical care for patients with cerebral stroke. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika. Spetsvypusk Insul't = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. Special issue «Stroke». 2013;(2S):4–8. (In Russ.)] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2352>.
10. Morris DL, Rosamond WD, Hinn AR,

- Gorton RA. Time delays in accessing stroke care in the emergency department. *Acad Emerg Med.* 1999;6(3):218–23.
11. Barata AD, Ho SY, Brass LM. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke.* 2003;34:669–704.
12. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25(5):457–507. DOI: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
13. Верещагин НВ, Варакин ЮЯ. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2001;(Приложение Инсульт):34–40.
14. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Прыникова НА и др. Программа эпидемиологического мониторинга «Регистр инсульта» для апробации в территориях Российской Федерации. Методические рекомендации. Москва: Минздравсоцразвития РФ; 2005. 28 с. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Pryanikova NA, et al. Programma epidemiologicheskogo monitorirovaniya «Registr insul'ta» dlya aprobatsii v territoriyakh Rossiiskoi Federatsii. Metodicheskie rekomendatsii [The program of epidemiological monitoring «The stroke register» for approbation in territories of the Russian Federation. Methodical recommendations]. Moscow: Minzdravsotsrazvitiya RF; 2005. 28 p.]
15. Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ, Прыникова НА и др. Госпитальный регистр инсульта. Методические рекомендации. Москва: Минздравсоцразвития РФ; 2006. 24 с. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Pryanikova NA, et al. Gospi'tal'nyi registr insul'ta. Metodicheskie rekomendatsii [Hospital register of a stroke. Methodical recommendations]. Moscow: Minzdravsotsrazvitiya RF; 2006. 24 p.]
16. Богданов АН. Ишемический инсульт в городском центре Среднего Приобья. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Пермь; 1990. [Bogdanov AN. Ishemicheskii insul't v gorodskom tsentre Srednego Priob'ya. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk [Ischemic stroke in Srednego Priobya city center: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Perm'; 1990.]
17. Богданов АН. Хронические цереброваскулярные заболевания и ишемический инсульт в Среднем Приобье. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Иваново; 1998. [Bogdanov AN. Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya i ishemicheskii insul't v Srednem Priob'e. Avtoref. diss. ... dokt. med. Nauk [Khronicheskie tserebrovaskulyarnye zabolevaniya i ishemicheskii insul't v Srednem Priob'e: Dr. Diss. (Med. Sci.)]. Ivanovo; 1998.]
18. Добрынин ЮВ. Системный анализ и синтез фазового пространства состояний больных с цереброваскулярной патологией. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Тула; 2006. [Dobrynin YuV. Sistemnyi analiz i sintez fazovogo prostranstva sostoyanii bol'nykh s tserebrovaskulyarnoi patologiei. Avtoref. diss. ... kand. med. Nauk [The system analysis and synthesis of phase space of conditions of patients with tserebrovaskulyarny pathology: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Tula; 2006.]
19. Богданов АН, Зарайская НГ. Эпидемиология инвалидности в ХМАО-Югре и значение сердечно-сосудистых заболеваний. Наука в современном мире. Материалы VII Международной научно-практической конференции. Москва: 2011. С. 34–7. [Bogdanov AN, Zaraiskaya NG. Disability epidemiology to Khanty-Mansi Autonomous Okrug-Yugra and value of cardiovascular diseases. Materialy VII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii [Materials VII of the International scientific and practical conference]. Moscow: 2011. P. 34–7.]
20. Пинчук ЕА. Эпидемиология и вторичная профилактика ишемического инсульта в условиях крупного промышленного центра. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Екатеринбург; 2004. 18 с. [Pinchuk EA. Epidemiologiya i vtorichnaya profilaktika ishemicheskogo insul'ta v usloviyakh krupnogo promyshlennogo tsentra. Avtoref. diss. ... kand. med. Nauk [Epidemiology and secondary prevention of an ischemic stroke in the conditions of the large industrial center: Cand. Diss. (Med. Sci.)]. Ekaterinburg; 2004. 18 p.]
21. Коваленко АВ, Гилева ОА. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Кемерово. Бюллетень сибирской медицины. 2008;5:170–4. [Kovalenko AV, Gileva OA. Epidemiology and risk factors of a stroke in Kemerovo. Byulleten' sibirskoi meditsiny. 2008;5:170–4. (In Russ.)]
22. Хаертдинова РФ, Исмагилов МФ, Гильманов АА. Медицинская помощь больным острыми нарушениями мозгового кровообращения, оставленным на дому в остром периоде заболевания, и пути ее оптимизации. Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. 2011;XLIII(1):58–62. [Khaertdinova RF, Ismagilov MF, Gil'manov AA. Medical help to the patients with acute cerebral circulation impairment (acci), non-hospitalized during the acute period of the disease; ways of its optimization. Nevrologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva. 2011;XLIII(1):58–62. (In Russ.)]

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

¹Орлова А.С., ¹Силина Е.В., ²Румянцева С.А., ²Ступин В.А., ¹Меньшова Н.И., ¹Орлов В.А.,
¹Синельникова Т.Г., ¹Болевич С.Б.

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.И. Сеченова», Москва, Россия;

²ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
Москва, Россия

¹119048, Москва, ул. Трубецкая, д. 8 стр. 2; ²117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Особенности свободнорадикальных процессов у коморбидных больных с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой

Цель исследования — изучение течения свободнорадикальных процессов (СРП) и роли расстройств гликолиза у больных с инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), развившимися на фоне нескольких сосудистых заболеваний (сосудистой коморбидности).

Пациенты и методы. В исследование включен 141 больной 28–94 лет (средний возраст — $65,48 \pm 13,44$ года) с инсультом и ТИА, развившимися на фоне сосудистой коморбидности. Ишемический инсульт диагностирован у 87 (61,7%) больных, геморрагический — у 35 (24,8%), ТИА — у 19 (13,5%). В динамике оценивали неврологический и функциональный статус по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США, индексу Бартел, шкале Рэнкина. Исследование СРП в плазме крови проводили в динамике по кислородным и перекисно-липидным маркерам окислительного стресса. После выписки из стационара больных наблюдали в течение 6 мес — 6 лет. Оценивали выживаемость и частоту повторных сердечно-сосудистых событий.

Результаты исследования. У больных, перенесших инсульт, тяжесть сосудистой коморбидности коррелировала с ростом летальности, которая в течение 6 лет после выписки из стационара составила у больных с 4 сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) 42,9%, а с 1 ССЗ — 8,3%. Сосудистая коморбидность коррелировала с исходом заболевания. Подчеркнута роль гипергликемии в срыве адапционных процессов при инсульте. Низкий уровень малонового диальдегида (МДА) и высокая антиперекисная активность вторичной плазмы (АПА) у больных инсультом являются маркерами хорошего функционального восстановления на госпитальном этапе и снижения постинсультной летальности при длительном наблюдении.

Заключение. Инсульт и ТИА развиваются на фоне выраженной сосудистой коморбидности, предопределяющей тяжесть заболевания. Показатели СРП, коррелирующие с дизэнергетическими процессами, являются достоверными прогностическими маркерами как в остром, так и отдаленном периоде инсульта.

Ключевые слова: инсульт; транзиторная ишемическая атака; оксидантный стресс; свободные радикалы; гипергликемия; коморбидность.

Контакты: Екатерина Владимировна Силина; silinaekaterina@mail.ru

Для ссылки: Орлова АС, Силина ЕВ, Румянцева СА и др. Особенности свободнорадикальных процессов у коморбидных больных с острым инсультом и транзиторной ишемической атакой. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):34–41.

Specific features of free radical processes in comorbid patients with acute stroke and transient ischemic attack
Orlova A.S.¹, Silina E.V.¹, Rumyantseva S.A.², Stupin V.A.², Menshova N.I.¹, Orlov V.A.¹, Sinelnikova T.G.¹, Bolevich S.B.¹

¹I.N. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia;

²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

¹8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048; ²1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Objective: to study the course of free radical processes (FRP) and the role of glycolytic disorders in patients with stroke and transient ischemic attack (TIA) developing in the presence of several vascular diseases (vascular comorbidity).

Patients and methods. The study enrolled 141 patients aged 28–94 years (mean age 65.48 ± 13.44 years) with stroke and TIA developing in the presence of vascular comorbidity. Ischemic stroke was diagnosed in 87 (61.7%) patients, hemorrhagic stroke and TIA were in 35 (24.8%) and 19 (13.5%) patients, respectively. Their neurological and functional status was evaluated over time using the U.S. National Institute of Health stroke scale, the Barthel index, and the Rankin scale. Plasma FRP was investigated over time from the oxygen and lipid peroxide markers of oxidative stress. After hospital discharge, the patients were followed up for 6 months to 6 years. Survival and recurrent cardiovascular event rates were estimated.

Results. In the patients with prior stroke, the severity of vascular comorbidity correlated with the rise in death rates that within 6 years after hospital discharge were 42.9% and 8.3% in patients with 4 cardiovascular diseases (CVD) and 1 CVD, respectively. Vascular comorbidity correlated with the outcome of the disease. Emphasis was laid on the role of hyperglycemia in the breakdown of adaptive processes in stroke. The low level of malonic dialdehyde and the high antiperoxide activity of secondary plasma in the stroke patients are markers for good in-hospital functional recovery and reduced poststroke mortality rates during a long-term follow-up.

Conclusion. Stroke and TIA develop in the presence of obvious vascular comorbidity that predetermines the severity of the disease. The FRP values correlating with dysenergetic processes are significant prognostic markers in both acute and chronic stroke.

Key words: stroke; transient ischemic attack; oxidative stress; free radicals; hyperglycemia; comorbidity.

Contact: Ekaterina Vladimirovna Silina; silinaekaterina@mail.ru

For reference: Orlova AS, Silina EV, Rumyantseva SA, et al. Specific features of free radical processes in comorbid patients with acute stroke and transient ischemic attack. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):34–41.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-34-41>

Инсульт занимает лидирующее положение среди цереброваскулярных заболеваний; летальность при инсульте составляет от 13 до 54%, причем в острой стадии она достигает 35%, увеличиваясь на 12–15% к концу первого года после инсульта [1–3]. Приоритетной задачей практического здравоохранения является снижение заболеваемости и улучшение результатов лечения инсульта [1, 4–7]. Важную роль в решении этой задачи играют своевременное определение функционального исхода и реабилитационного потенциала у таких пациентов, а также долгосрочного прогноза, которые основаны на оценке клинических, инструментальных и лабораторных параметров и невозможны без фундаментальных знаний патогенеза заболевания.

Главным патофизиологическим звеном инсульта является церебральная ишемия/гипоксия, обусловленная

прекращением церебрального кровотока и сопровождающаяся снижением мощности как анаэробного, так и аэробного гликолиза. Совокупность расстройств энергосинтеза приводит к разбалансировке свободнорадикальных процессов (СРП), формируя патофизиологическую картину окислительного дисбаланса (окислительного стресса) [4, 8, 9].

Инсульт часто возникает на фоне комплекса сосудистых заболеваний (сосудистой коморбидности) [10]. Наличие таких сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), как артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда (ИМ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия напряжения, сахарный диабет (СД), оказывает неблагоприятное влияние на течение инсульта, результаты его лечения и прогноз [8]. Роль СРП доказана при инсульте, СД, мерцательной аритмии (МА), ИБС и других заболеваниях [11, 12], однако

Таблица 1. Коморбидность у больных с инсультом и ТИА

Фоновые заболевания	ИИ (n=87)	ГИ (n=35)	ТИА (n=19)	p	Всего (n=141)
АГ	86 (98,9)	32 (91,4)	17 (89,5)	0,064	135 (95,7)
ИБС, кардиосклероз, стенокардия*	63 (72,4)	17 (48,6)	6 (31,6)	0,001	86 (60,9)
МА*	31 (35,6)	2 (5,7)	0	0,001	33 (23,4)
СД	23 (26,4)	6 (17,1)	4 (21,1)	0,530	33 (23,4)
Инсульт (ИМ/ГИ в анамнезе)*	25 (28,7)	1 (2,9)	0	0,001	26 (18,4)
ПИКС	20 (23,0)	3 (8,6)	2 (10,5)	0,114	25 (17,7)
Коморбидность					
АГ + ИБС, стенокардия*	63 (72,4)	16 (45,7)	6 (31,6)	0,001	85 (59,6)
АГ + МА*	31 (35,6)	2 (5,7)	0	0,001	33 (23,4)
АГ + ИБС, стенокардия + МА*	30 (34,5)	2 (5,7)	0	0,001	32 (22,7)
АГ + СД	23 (26,4)	5 (14,3)	4 (21,1)	0,344	32 (22,7)
АГ + ПИКС	20 (23,0)	2 (5,7)	2 (10,5)	0,052	24 (17,0)
АГ + ПИКС + МА	8 (9,1)	1 (2,9)	0	0,204	9 (6,4)
АГ + ПИКС + СД	8 (9,1)	1 (2,9)	2 (10,5)	0,445	11 (7,8)
АГ + ИБС + МА + СД	8 (9,1)	1 (2,9)	0	0,204	9 (6,4)
АГ + ИБС + МА + СД + ПИКС	3 (3,4)	1 (2,9)	0	0,714	4 (2,8)
ПИКС + СД	8 (9,1)	1 (2,9)	0	0,204	9 (6,4)
Итого*	79 (90,8)	20 (57,1)	6 (31,6)	0,001	105 (74,5)
Контрольная группа (без коморбидности)					
Только АГ*	8 (9,2)	15 (42,9)	13 (68,4)	0,001	36 (25,50)

Примечание. В скобках – процент больных (здесь и в табл. 2–4). * – достоверные различия ($p < 0,05$, здесь и в табл.3). ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

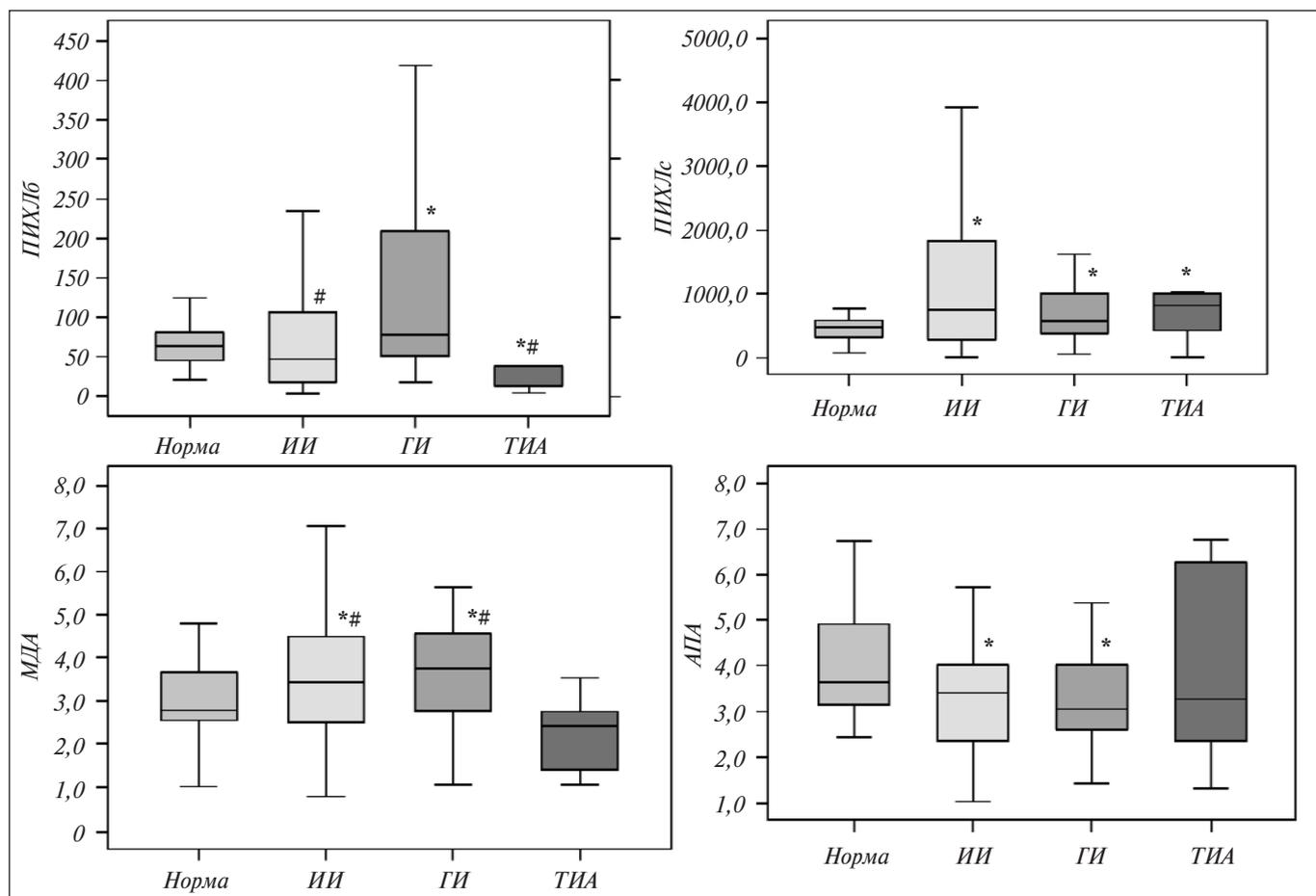


Рис. 1. Показатели СРП у пациентов с ИИ, ГИ и ТИА.

* – $p < 0,05$ – по сравнению с нормой (здесь и на рис. 2); # – $p < 0,05$ – при сравнении групп больных

клинико-лабораторных исследований, посвященных изучению различных клинических и лабораторных аспектов течения СРП у пациентов с церебральным инсультом, развившимся на фоне сосудистой коморбидности различной степени тяжести, не проводилось, что и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования – изучение течения СРП и роли расстройств гликолиза у больных с инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА), развившимися на фоне сосудистой коморбидности, определение их прогностического значения в остром и отдаленном периоде.

Пациенты и методы. В исследование включен 141 больной с инсультом различной степени тяжести и ТИА в возрасте 28–94 лет (средний возраст – $65,48 \pm 13,44$ года), в том числе 72 (51,1%) мужчины и 69 (48,9%) женщины. У 87 (61,7%) обследованных диагностирован ишемический инсульт (ИИ), у 35 (24,8%) – геморрагический (ГИ) и у 19 (13,5%) – ТИА. В 60,3% случаев инсульт развился у пациентов старше 65 лет, в 41,2% – старше 75 лет. ИИ был повторным у 25 (28,7%) из 87 пациентов, ГИ – у 1 (2,9%) из 35.

Исследование состояло из нескольких этапов. На первом, госпитальном, этапе оценивали влияние сочетания ССЗ на течение и прогноз инсульта и ТИА. Группу сравнения составили пациенты (25,5%), имевшие до инсульта только АГ. У 24,8% больных выявлено 2 ССЗ, у 27,0% – 3, у 22,7% ≥ 4 .

Всем больным проводили комплексное клинико-инструментальное обследование, включавшее изучение анамнеза и жалоб; мониторинг соматического состояния. Оценка неврологического статуса проводилась по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), функционального состояния и восстановления – по шкалам Рэнкина и индексу Бартел. Исследование СРП в плазме крови осуществляли в динамике по кислородным маркерам окислительного стресса – показателю интенсивности хемилюминесценции лейкоцитов базальному (ПИХЛб) и стимулированному зимозаном (ПИХЛс), а также перекисно-липидным маркерам – антиперекисной активности вторичной плазмы (АПА) и уровню малонового диальдегида (МДА). Контрольную группу составили 33 здоровых обследованных и донора.

После выписки из стационара больных наблюдали от 6 мес до 6 лет; удалось получить информацию о 45 (31,9%) из 141 больного. Методом телефонного интервью изучали выживаемость, частоту и исход повторных сердечно-сосудистых событий. Проведен неврологический и соматический осмотр выживших пациентов. При анализе катamnестических данных оценивали функциональные возможности пациентов по шкалам Рэнкина, NIHSS и индексу Бартел.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистического анализа данных Statistica 8.0 for Windows (StatSoft Inc., USA) и SPSS 15.0 с примене-

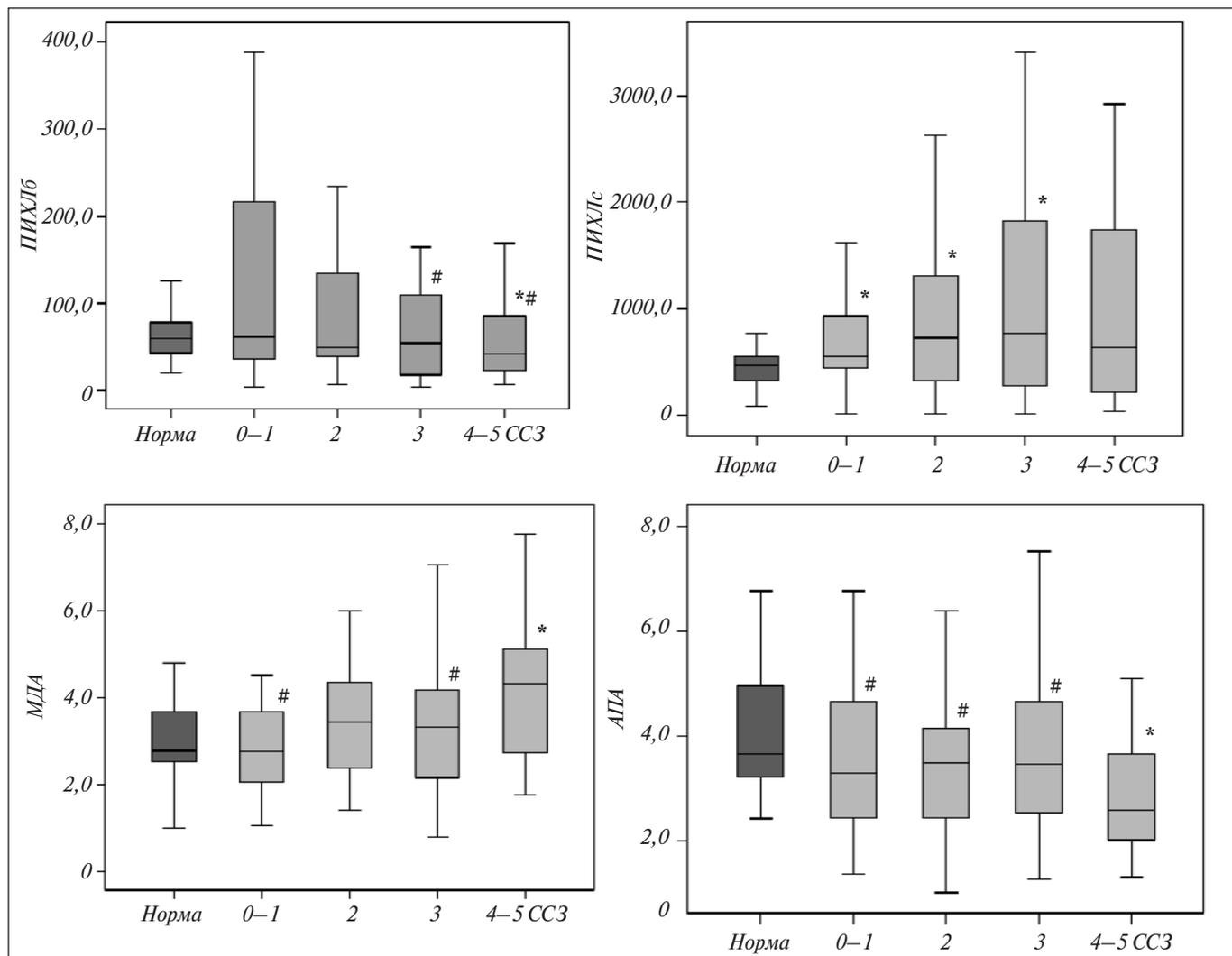


Рис. 2. СРП у больных с инсультом и ТИА в зависимости от количества ССЗ.

– $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с группой пациентов, имевших ≥ 4 ССЗ

нием стандартных параметрических и непараметрических критериев оценки статистической значимости различий. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех больных оценивали уровень сосудистой коморбидности. Анализ показал, что у пациентов, перенесших инсульт, имелось не одно, а несколько заболеваний: АГ, МА, ИБС, СД, т. е. в большинстве случаев отмечался высокий фоновый уровень коморбидности (табл. 1).

У больных с инсультом и ТИА уже к моменту госпитализации выявлен дисбаланс СРП, затрагивающий и кислородные, и перекисно-липидные маркеры. Однако эти изменения различались в зависимости от характера острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Важно отметить, что у пациентов с ТИА отличия от нормы обнаружены только по кислородным маркерам, при этом уровень ПИХЛб был в 1,73 раза ниже нормы ($p < 0,05$), в 1,29 раза ниже, чем при ИИ ($p < 0,01$), и в 2,17 раза ниже, чем при ГИ ($p < 0,01$), а уровень ПИХЛс при ТИА был в 1,52 раза выше по сравнению с нормой ($p < 0,05$). Уровень МДА и АПА при ТИА оставались интактными в 1-е сутки госпитализации, при этом уровень

МДА у больных с ИИ был в 1,37 раза выше ($p < 0,001$), с ГИ – 1,48 раза выше, чем при ТИА ($p < 0,001$), у пациентов с ИИ и ГИ различий по этим показателям не выявлено. АПА была ниже нормы у пациентов с ИИ в 1,1 раза ($p < 0,05$) и с ГИ в 1,19 раза ($p < 0,05$; рис. 1).

Полученные данные, свидетельствуют о сохранении защитно-приспособительной эндогенной антиоксидантной системы у пациентов с ТИА, что позволяет предотвратить развитие морфологических постишемических повреждений вещества мозга при этой форме цереброваскулярной болезни.

ПИХЛб прогрессивно уменьшался пропорционально числу ССЗ: при 3 ССЗ он был меньше в 1,20 раза, при 4 – в 1,75 раза ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами, у которых инсульт развился на фоне АГ. ПИХЛс был наибольшим при наличии ≤ 3 ССЗ, большее их количество приводило к истощению резервных возможностей организма. Уровень МДА увеличивался пропорционально числу ССЗ, тогда как защитная АПА была максимальной при наличии 2–3 ССЗ, а их увеличение до ≥ 4 резко снижало резервные возможности организма и приводило к падению АПА (рис. 2).

Таблица 2. *Влияние сосудистой коморбидности на госпитальную летальность*

Количество ССЗ	Исход		Итого
	умершие	выжившие	
Группа сравнения	5 (13,9)	31 (86,1)	36 (100)
2 ССЗ	6 (17,1)	29 (82,9)	35 (100)
3 ССЗ	8 (21,1)	30 (78,9)	38 (100)
≥4 ССЗ	12 (37,5)	20 (62,5)	32 (100)
Всего	31 (22,0)	110 (78,0)	141 (100)

Таблица 3. *Распределение больных с соматической отягощенностью в зависимости от уровня глюкозы при поступлении в стационар*

Заболевание	Наличие	Уровень глюкозы, ммоль/л		p
		<6,6	≥6,6	
ИБС, стенокардия	+	35 (40,2)	52 (59,8)	0,043*
	-	29 (53,7)	25 (46,3)	
ПИКС	+	6 (24,0)	19 (76,0)	0,015*
	-	58 (50,0)	58 (50,0)	
МА	+	11 (33,3)	22 (66,7)	0,042*
	-	53 (49,1)	55 (50,9)	
СД	+	8 (24,2)	25 (75,8)	0,004*
	-	56 (51,9)	52 (48,1)	
Повторный инсульт	+	9 (34,6)	17 (65,4)	0,158
	-	55 (47,8)	60 (52,2)	

Таблица 4. *6-летний исход у больных после инсульта и ТИА в зависимости от количества ССЗ*

Исход	Количество ССЗ				Итого
	1	2	3	≥4	
Выжившие	11 (91,7)	6 (54,5)	9 (60,0)	4 (57,1)	30 (66,7)
Умершие	1 (8,3)	5 (45,5)	6 (40,0)	3 (42,9)	15 (33,3)
Всего	12 (26,7)	11 (24,4)	15 (33,3)	7 (15,6)	45 (100)

Установлены достоверные корреляции количества ССЗ с уровнем ПИХЛб ($r=-0,249$; $p<0,01$), МДА ($r=0,240$; $p<0,01$) и АПА ($r=-0,201$; $p<0,05$), что подтверждает снижение АПА и уровня ПИХЛб и увеличение уровня МДА пропорционально тяжести сосудистой коморбидности.

Таким образом, у больных с инсультом и ТИА отмечается усиление дисбаланса СРП по мере увеличения тяжести сопутствующей сосудистой патологии.

За время пребывания в стационаре умер 31 (22,0%) больной с тяжелым инсультом. Летальный исход достоверно чаще наблюдался при ГИ (16 пациентов, или 45,7%), чем при ИИ (15 пациентов, или 17,2%; $p<0,05$). Среди пациентов с ТИА летальных исходов не было. Выявлено значимое увеличение летальности пропорционально количеству ССЗ ($r=0,646$; $p<0,01$). У пациентов с наличием ≥4 ССЗ летальность была в 2,4 раза выше, чем в группе сравнения ($p=0,026$), в 2 раза выше, чем у имевших 2 ССЗ ($p=0,049$), и в 1,5 раза выше, чем у имевших 3 ССЗ ($p=0,131$; табл. 2).

При оценке суммарного вклада сосудистой коморбидности в динамику неврологического статуса у больных

инсультом выявлено, что чем больше ССЗ имелось у пациента до развития настоящего инсульта, тем хуже и медленней шло восстановление. Так, в 1-е сутки госпитализации индекс Бартел составил $55,0\pm 5,5$; $43,6\pm 5,0$; $31,2\pm 4,77$ и $31,83\pm 5,73$ балла в группах пациентов с 1, 2; 3 и ≥4 ССЗ в анамнезе. Статистически значимые различия выявлены между группами пациентов с 1 и 4 ССЗ, с 1 и 3 ССЗ, с 2 и 3 ССЗ ($p<0,05$). На 5-е сутки заболевания между группами пациентов с 1 и 3 ССЗ и ≥4 ССЗ отмечены значимые различия – в 1,58 и 1,37 раза соответственно ($p<0,05$), различия выявлены также между группами больных с 1 и 2 ССЗ ($p<0,05$). На 10-е сутки продолжали сохраняться различия по индексу Бартел между группами больных с 1 ССЗ, 3 и 4 ССЗ ($p<0,05$). Так, индекс Бартел у больных с 1 ССЗ составил $72,5\pm 6,72$ балла, с 3 ССЗ – $57,42\pm 6,06$ балла и с 4 ССЗ – $51,05\pm 7,96$ балла. На 20-е сутки значимые различия отмечены между группами с 1 и 3 ССЗ ($p<0,05$; рис. 3).

Таким образом, сосудистая коморбидность достоверно влияет на функциональный исход у пациентов с инсультом различного характера и ТИА: при наличии 1 ССЗ, по-

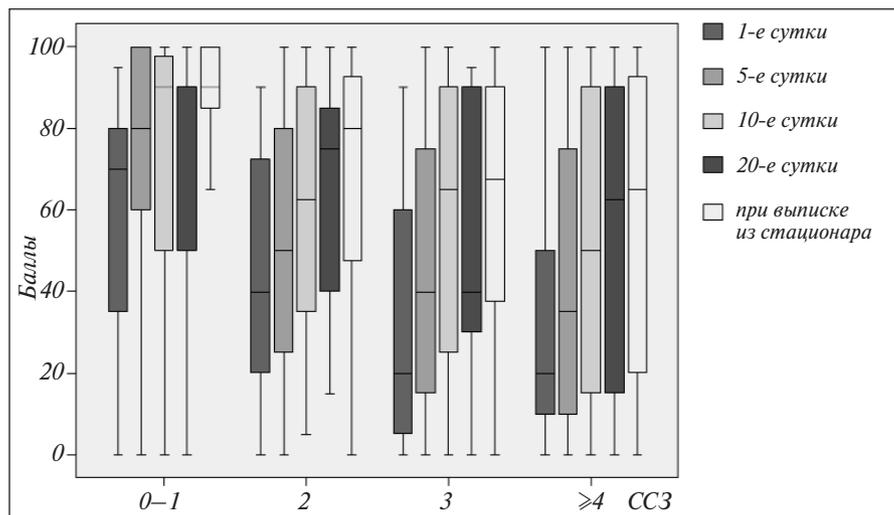


Рис. 3. Динамика индекса Бартел у больных с разным количеством ССЗ до развития инсульта

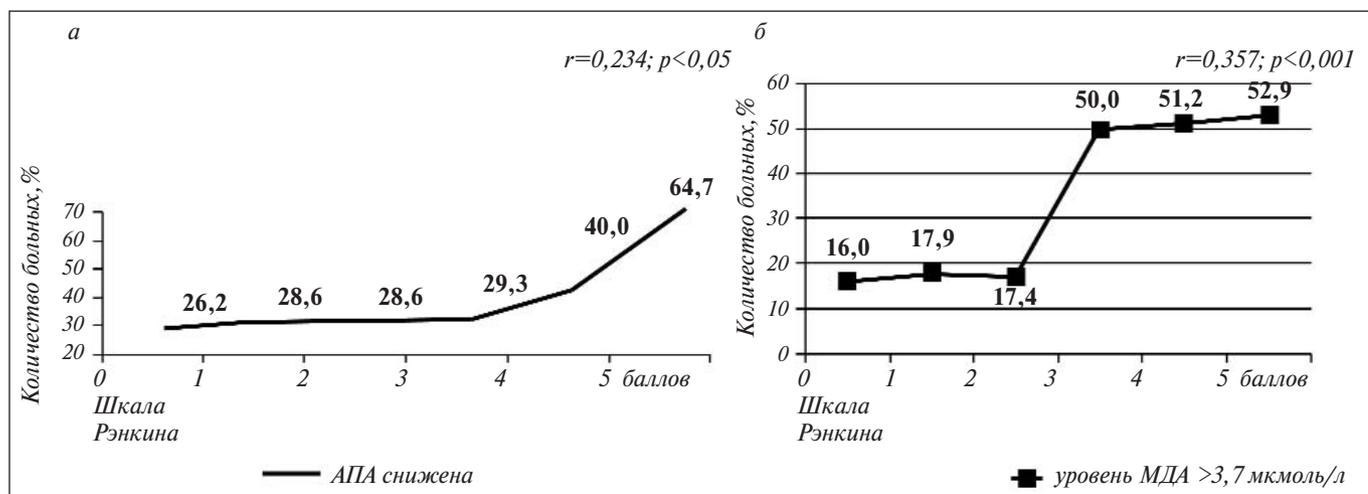


Рис. 4. Влияние сниженной АПА (а) и повышенного уровня МДА (б) на функциональный исход у пациентов с инсультом

мимо инсульта, наблюдался самый лучший исход, а при ≥ 3 ССЗ – худший.

Снижение АПА при госпитализации значимо влияло на функциональный исход по шкале Рэнкина: при хорошем функциональном исходе (0 баллов) снижение АПА имело место в 26,2% случаев, при плохом (5 баллов) – в 64,7% ($r=0,234$; $p<0,05$). Уровень МДА также коррелировал с исходом: при хорошем функциональном исходе повышение уровня МДА отмечено лишь у 16,0% пациентов, при плохом – у 52,9% ($r=0,357$; $p<0,001$; рис. 4).

Во многих фундаментальных исследованиях доказана роль гипергликемии как прогностического маркера различных заболеваний [13–15]. В связи с этим мы решили проанализировать, может ли гипергликемия рассматриваться в качестве неблагоприятного маркера нарушения синтеза энергии.

При госпитализации уровень глюкозы крови превышал 6,6 ммоль/л у 77 (54,6%) больных, в то время как диагноз СД, в том числе впервые, установлен у 33 (23,3%) больных. На 3-и, 5, 7 и 10-е сутки гипергликемия наблюдалась в 39,0; 48,1; 37,8 и 31,7% случаев соответственно.

Гипергликемия сопряжена с тяжелой сопутствующей соматической патологией. Так, доля пациентов с ИБС и стенокардией, у которых в 1-е сутки уровень глюкозы превышал 6,6 ммоль/л, была больше в 1,3 раза ($p<0,05$), с ПИКС – в 1,5 раза ($p<0,05$), с МА – в 1,3 раза ($p<0,05$), с повторным инсультом – в 1,25 раза по сравнению с пациентами без ИБС, ПИКС, МА и инсульта в анамнезе соответственно (табл. 3). Таким образом, наличие коморбидности у пациентов с инсультом сопряжено с повышенным энергодефицитом.

При наличии гипергликемии (а не СД) неврологический дефицит был наиболее выражен в течение всего времени пребывания больных в стационаре (рис. 5).

Гипергликемия, выявленная в 1-е сутки, коррелировала с функциональным исходом по индексу Бартел при выписке. Так, неудовлетворительный исход отмечался в 3,17 раза чаще при гипергликемии ($p<0,05$), тогда как при нормальном уровне глюкозы хороший и очень хороший функциональный исход встречался в 1,55 и в 2,32 раза чаще, чем при гипергликемии ($p<0,05$).

Летальность у пациентов с гипергликемией составила 27,3%, а при ее отсутствии – 15,6% ($p<0,05$). При этом у

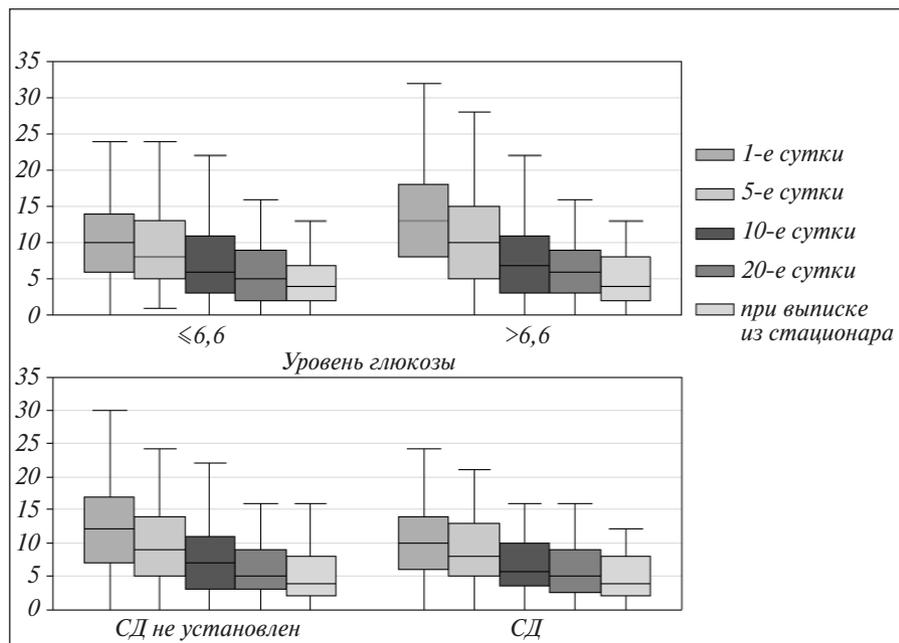


Рис. 5. Динамика неврологической симптоматики (по шкале NIHSS) у коморбидных больных с инсультом и ТИА

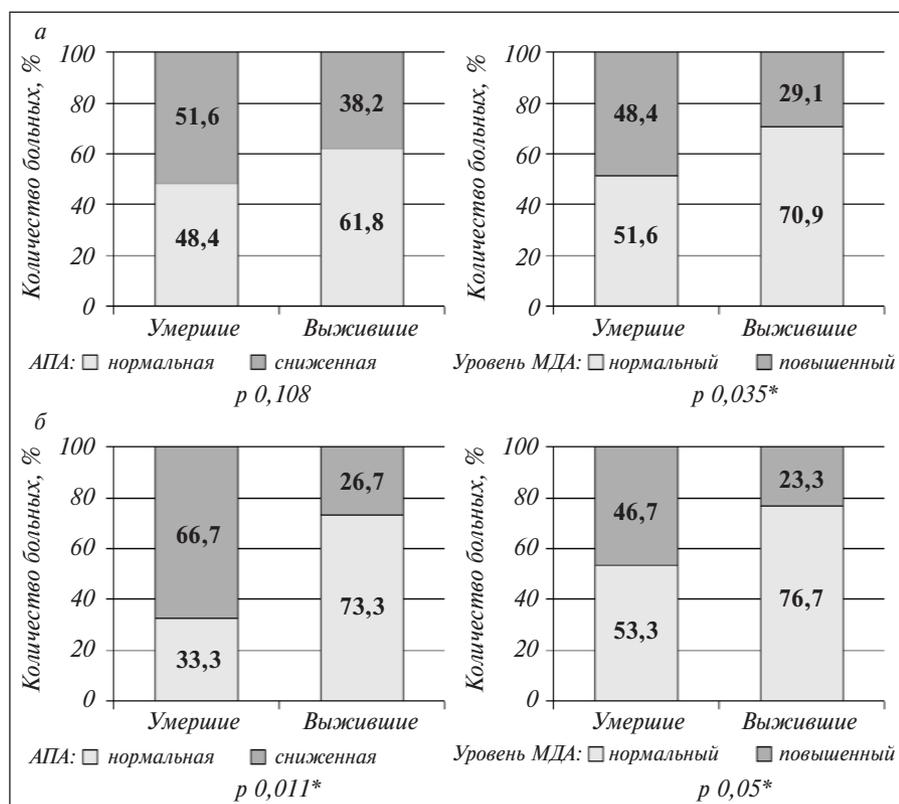


Рис. 6. Прогностическое значение АПА и уровня МДА. а – в стационаре; б – через 3–6 лет. * – достоверные различия

умерших пациентов с гипергликемией снижение АПА наблюдалось в 50% случаев, а повышение уровня МДА – в 52%, что в 1,87 и 1,75 раза чаще, чем у выживших пациентов ($p < 0,05$).

Таким образом, наличие гипергликемии в 1-е сутки заболевания отражает тяжесть окислительного дисбаланса, вызванного расстройством анаэробного гликолиза, и коррелирует с повышением летальности.

В течение 6 лет после инсульта умерли 32,6% пациентов, причем большинство из них – в течение первого года после выписки из стационара (9 из 15; или 60%), что в 2,25 и 4,51 раза больше, чем через 2–3 и 4–6 лет соответственно ($p < 0,05$).

При наличии 1 ССЗ пациенты выживали в 2,8 раза чаще, чем при наличии ≥ 4 ССЗ; при наличии ≤ 2 ССЗ – в 1,42 раза чаще ($p < 0,05$). Большее количество ССЗ приводило к увеличению смертности (табл. 4).

Наибольшей прогностической ценностью обладают перекисно-липидные маркеры окислительного стресса: на госпитальном этапе наиболее показательным является МДА (маркер перекисно-липидной деструкции), а в отдаленном периоде (через 0,5–6 лет после выписки) – защитный маркер АПА (наблюдается снижение его уровня по сравнению с таковым при госпитализации; рис. 6).

Таким образом, было выявлено, что низкий уровень МДА и высокая АПА у больных инсультом являются маркерами хорошего функционального восстановления на госпитальном этапе и снижения постинсультной летальности при длительном (до 6 лет) наблюдении. Выраженный дисбаланс СРП, коррелирующий у больных инсультом с тяжестью сосудистой коморбидности и являющийся отражением тяжести окислительного стресса и расстройств гликолиза, необходимо рассматривать как патогенетическое обоснование длительного применения высоких доз антиоксидантов, оказывающих энергокорригирующее действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев ЕИ, Скворцова ЛВ, Стаховская ЛВ. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007;107(8):1–11. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Stroke in the Russian Federation: time for united concentrated activities. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2007;107(8):1–10. (In Russ.)]
2. Howard VJ. Reasons underlying racial differences in stroke incidence and mortality. Stroke. 2013;44(6 Suppl 1):S126–8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000691.
3. Nagata K, Suzuki K. Update on stroke epidemiology. Brain Nerve. 2013;65(7):857–70.
4. Парфенов ВА, Вербицкая СВ. Ведение больного, перенесшего ишемический инсульт. Клиническая геронтология. 2012;18(11–12):3–10. [Parfenov VA, Verbitskaya SV. Management of patients with ischemic stroke. Klinicheskaya gerontologiya. 2012;18(11–12):3–10. (In Russ.)]
5. Румянцева СА, Ступин ВА, Афанасьев ВВ и др. Второй шанс (современные представления об энергокоррекции). Москва: МИГ «Медицинская книга», 2010. 176 с. [Rumyantseva SA, Stupin VA, Afanas'ev VV, et al. Vtoroi shans (sovremennye predstavleniya ob energokorreksii) [Second chance (modern ideas of power correction)]. Moscow: MIG «Meditsinskaya kniga», 2010. 176 p.]
6. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskii insult [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
7. Sarraj A, Albright K, Barreto AD, et al. Optimizing prediction scores for poor outcome after intra-arterial therapy in anterior circulation acute ischemic stroke. Stroke. 2013;44(4):3324–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001050>.
8. Орлова АС, Меньшова НИ, Румянцева СА и др. Сердечно-сосудистая коморбидность и дисбаланс свободнорадикальных процессов у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Казанский медицинский журнал. 2013;94(6):813–7. [Orlova AS, Men'shova NI, Rumyantseva SA, et al. Cardiovascular comorbidity and free radical mediated processes imbalance in patients with acute stroke. Kazanskii meditsinskii zhurnal. 2013;94(6):813–7. (In Russ.)]
9. Manzanero S, Santro T, Arumugam TV. Neuronal oxidative stress in acute ischemic stroke: sources and contribution to cell injury. Neurochem Int. 2013. 62(5):712–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2012.11.009>.
10. Верткин АЛ, Румянцев МА, Скотников АС. Коморбидность. Клиническая медицина. 2012;90(10):4–11. [Vertkin AL, Rumyantsev MA, Skotnikov AS. Comorbidity. Klinicheskaya meditsina. 2012;90(10):4–11. (In Russ.)]
11. Юсупова ШК. О нарушении функционального состояния симпатико-адреналовой системы и процессов перекисного окисления липидов при сахарном диабете 2 типа с артериальной гипертензией у мужчин. Российский кардиологический журнал. 2009;(2):27–30. [Yusupova ShK. Sympathoadrenal system dysfunction and lipid peroxidation in men with type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2009;(2):27–30. (In Russ.)]
12. Elnakish MT, Hassanain HH, Janssen PM. Emerging role of oxidative stress in metabolic syndrome and cardiovascular diseases: important role of Rac/NADPH oxidase. J Pathol. 2013 Nov;231(3):290–300.
13. Румянцева СА, Силина ЕВ, Орлова АС и др. Гипергликемия и свободнорадикальный дисбаланс как прогностические маркеры острого нарушения мозгового кровообращения. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2012;6(4):26–9. [Rumyantseva SA, Silina EV, Orlova AS, et al. Hyperglycemia and free radical imbalance as prognostic factors in acute stroke. Annaly klinicheskoi i eksperimental'noi nevrologii. 2012;6(4):26–9. (In Russ.)]
14. Ding D, Qiu J, Li X. Hyperglycemia and mortality among patients with coronary artery disease. Diabetes Care. 2014 Feb;37(2):546–54. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc13-1387>.
15. Lipton JA, Barendse RJ, Van Domburg RT. Hyperglycemia at admission and during hospital stay are independent risk factors for mortality in high risk cardiac patients admitted to an intensive cardiac care unit. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2013 Dec;2(4):306–13. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/2048872613489304>

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Шамалов Н.А., Кустова М.А.

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия
117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Криптогенный инсульт

В настоящем обзоре проанализированы патогенетические факторы криптогенного инсульта, результаты исследований, посвященных вторичной профилактике, а также современные подходы к диагностическим критериям данного состояния. Частота криптогенного инсульта (инсульта неуточненной, или неустановленной, этиологии) составляет от 20 до 40%. Значительное количество возможных причин инсульта, обуславливает чрезвычайную гетерогенность данной когорты пациентов, при этом отсутствует общепринятая точка зрения в отношении определения криптогенного инсульта, факторов риска его развития и медикаментозной терапии. Концепция ишемического инсульта с неустановленным источником эмболии и более четкими диагностическими критериями позволит проводить специальные исследования у больных данной группы, что будет способствовать более дифференцированной и эффективной терапии и вторичной профилактике.

Ключевые слова: криптогенный инсульт; инсульт с неустановленным источником эмболии.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Кустова МА. Криптогенный инсульт. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014; (спецвыпуск 2):42–49.

Cryptogenic stroke

Shamalov N.A., Kustova M.A.

*Research Institute of Cerebrovascular Disease and Stroke, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
1, Ostrovityanov St., Moscow 117997*

This review analyzes the pathogenetic factors of cryptogenic stroke, the results of investigations into secondary prevention, and current approaches to diagnostic criteria for this condition. The rate of cryptogenic stroke (stroke with no unspecified or identifiable cause) is 20 to 40%. A great deal of etiological factors leading to the development of cryptogenic stroke determine the extraordinary heterogeneity of this patient cohort; at the same time there is no universally accepted opinion as to the identification of cryptogenic stroke, its risk factors, and medical treatment. The conception of ischemic stroke with no identifiable cause of embolism and with clearer diagnostic criteria will be able to perform special studies in this group of patients, which will contribute to more differentiated and effective therapy and secondary prevention.

Key words: cryptogenic stroke; stroke with no identifiable cause of embolism.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Kustova MA. Cryptogenic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-42-49>

Ишемический инсульт (ИИ) представляет собой клинический синдром с чрезвычайно гетерогенной этиологией. В начале 1990-х годов были предложены различные классификации патогенетических вариантов ИИ, позволяющие более унифицировано подходить как к практическим вопросам диагностики, лечения и вторичной профилактики инсульта, так и к методологии проведения клинических, эпидемиологических, генетических и других исследований [1–6]. В настоящее время в различных исследованиях, а также в клинической практике наибольшее распространение получила классификация (критерии) TOAST [1].

В разработанных классификациях в целом сходно описываются критерии наиболее частых патогенетических вариантов ИИ — атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного (сравнительная характеристика подтипов ИИ представлена в табл. 1). Однако имеются и определенные различия, в частности, в зарубежных классификациях отсутствуют в качестве самостоятельных групп такие подтипы, как

гемодинамический инсульт и инсульт по типу гемореологической микроокклюзии, выделенный в классификации НИИ неврологии РАМН [6]. Также в данных классификациях наблюдаются расхождения в отношении определения и возможных причин так называемого инсульта неуточненной (неустановленной) этиологии (криптогенного инсульта).

Несмотря на высокую частоту криптогенного инсульта (от 20 до 40% всех ИИ [7–9]), в лечении и вторичной профилактике подобных нарушений мозгового кровообращения за последние два десятилетия не намечилось большого прогресса. В настоящем обзоре проанализированы патогенетические факторы криптогенного инсульта, результаты исследований, посвященных вторичной профилактике, а также современные подходы к диагностическим критериям данного состояния.

Большинство нелакунарных инсультов являются эмболическими по патогенезу, гемодинамические механизмы, вазоспазм или тромботическая окклюзия *in situ* в совокупно-

Таблица 1. Классификации подтипов ИИ

TOAST	Лозаннский регистр инсульта	Классификация GENIC	Классификация НИИ неврологии
<p>Атеросклероз крупных артерий: стеноз >50% или окклюзия крупных церебральных артерий либо кортикальных артерий, предположительно вследствие атеросклероза. Отсутствие лакунарных синдромов. Размер очага поражения в коре, подкорковом веществе, мозжечке, стволе головного мозга >1,5 см. Должны отсутствовать кардиальные причины для эмболии и очаги инфаркта <1,5 см в подкорковом веществе и стволе головного мозга</p>	<p>Стенозирующий атеросклероз: стеноз >50% соответствующих экстра- или интракраниальных артерий (СМА, ЗМА, ОА) при отсутствии других причин. Нестенозирующий атеросклероз: бляшки или стеноз <50% соответствующих экстра- или интракраниальных артерий (СМА, ЗМА, ОА) при отсутствии других причин; наличие ≥2 следующих факторов риска: возраст 50 лет и старше, АГ, СД, курение или гиперхолестеринемия</p>	<p>Атеротромботический инсульт: определяется как: 1) ипсилатеральный стеноз >30% ВСА; 2) ипсилатеральный стеноз >50% других интра- или экстракраниальных артерий или 3) бляшки >4 мм в дуге аорты с мобильным компонентом</p>	<p>Атеротромботический инсульт: наличие атеросклеротического поражения экстра- и/или интракраниальных артерий (выраженный стенозирующий, окклюзирующий процесс, атеросклеротическая бляшка с прилежащим тромбом) на стороне, соответствующей очаговому поражению головного мозга; размер очага поражения может варьировать от малого до обширного</p>
<p>Кардиоэмболия: высокого риска — механические клапанные протезы, митральный стеноз с ФП, ФП других типов, кроме изолированной, тромб в предсердии или ушке левого предсердия, синдром слабости синусового узла, недавний (до 4 нед) ИМ, тромб в левом желудочке, дилатационная кардиомиопатия, акинезия участка левого желудочка, миксома предсердия, инфекционный эндокардит; среднего риска — пролапс митрального клапана, кальциноз митрального кольца, митральный стеноз без ФП, аневризма межпредсердной перегородки, открытое овальное окно, трепетание предсердий, изолированная ФП, биопротезы клапанов, небактериальный тромботический эндокардит, застойная сердечная недостаточность, гипокинезия сегмента левого желудочка, ИМ в период от 4 до 6 мес</p>	<p>Эмбологенная патология сердца: внутрисердечный тромб или опухоль, ревматический митральный стеноз, протезированный аортальный или митральный клапан, эндокардит, ФП, синдром слабости синусового узла, аневризма левого желудочка или акинезия после ИМ, острый (в период первого месяца) ИМ или глобальная кардиальная гипокинезия или дискинезия при отсутствии других изменений</p>	<p>Кардиоэмболический инсульт: митральный стеноз, ИМ в предшествующие 3 мес, пристеночный тромб в левых полостях сердца, аневризма левого желудочка, ФП с или без спонтанного эхоконтрастирования или тромб в левом предсердии, внутрисердечные образования</p>	<p>Кардиоэмболический инсульт: локализация — преимущественно зона васкуляризации СМА. Инфаркт — чаще средний или большой, корково-подкорковый; характерно наличие геморрагического компонента; наличие кардиальной патологии — источника эмболии; отсутствие грубого атеросклеротического поражения сосуда проксимально по отношению к закупорке интракраниальной артерии; указания в анамнезе и при КТ на множественное очаговое поражение мозга (в том числе «немые» кортикальные инфаркты) в его различных бассейнах, вне зон смежного кровоснабжения</p>
<p>Окклюзия мелких сосудов (лакуны): один из классических лакунарных синдромов и отсутствие симптомов поражения коры головного мозга; СД или АГ в анамнезе свидетельствуют в пользу диагноза; очаги поражения в стволе или подкорковом веществе диаметром <1,5 см или отсутствие изменений при КТ/МРТ; должны отсутствовать критерии инсульта вследствие поражения крупных сосудов или кардиоэмболии</p>	<p>Гипертензивная артериопатия: инфаркты в бассейне глубоких перфорантных артерий у больных с АГ в анамнезе при отсутствии других причин</p>	<p>Лакунарный инсульт: определяется как глубокий инфаркт <15 мм при МРТ в бассейне, соответствующем симптомам; отсутствие признаков атеротромботического или кардиоэмболического инсульта</p>	<p>Лакунарный инсульт: предшествующая АГ; начало — чаще интермиттирующее; локализация — подкорковые ядра, прилежащее белое вещество семиовального центра, внутренняя капсула, основание моста мозга. Размер очага — малый, до 1–1,5 см, может не визуализироваться при КТ головы; наличие характерных неврологических синдромов, отсутствие общемозговых и менингеальных симптомов, а также нарушений высших корковых функций при локализации очага в доминантном полушарии</p>
<p>Инсульт другой определенной этиологии: неатеросклеротические васкулопатии, гиперкоагуляция, гематологические заболевания; должны быть исключены кар-</p>	<p>Другие причины: расслоение артерии, фибромускулярная дисплазия, мешотчатая аневризма, артериовенозная мальформация, церебральный венозный тромбоз по данным ан-</p>	<p>Расслоение артерии: типичные клинико-ангиографические паттерны диссекции в каротидном или вертебробазиллярном бассейне</p>	

TOAST	Лозаннский регистр инсульта	Классификация GENIC	Классификация НИИ неврологии
диальные причины эмболии и атеросклероз крупных сосудов	гиографии, ангиит (множественное сегментарное сужение артерий на ангиограммах, плеоцитоз в ликворе), гематологические заболевания (полицитемия, тромбоцитоз и др.), мигрень и др.	<i>Редкие причины:</i> полицитемия, красная волчанка и др.	
<i>Инсульт неустановленной этиологии:</i> выявлены ≥ 2 возможные причины; отрицательные данные исследований; неполное обследование	<i>Смешанные причины:</i> комбинации вышеперечисленных 4 подтипов <i>Инсульт неустановленной этиологии:</i> не выявлена ни одна из перечисленных выше причин	<i>Сочетанные причины:</i> присутствуют ≥ 2 из перечисленных выше причин <i>Инсульт неизвестной этиологии:</i> отсутствуют перечисленные выше критерии. Могут быть такие сопутствующие факторы, как изолированное повышение уровня антифосфолипидных антител, открытое овальное окно, аневризма межпредсердной перегородки, пролапс митрального клапана, кальциноз митрального кольца, бляшки дуги аорты без мобильного компонента	<i>Гемодинамический инсульт.</i> Локализация очага – зона смежного кровоснабжения, в том числе корковые инфаркты, очаги в перивентрикулярном и белом веществе семиовальных центров. Размер инфаркта – от малого до большого; наличие патологии экстра- и/или интракраниальных артерий: а) атеросклеротическое поражение (множественное, комбинированное, эшелонированный стеноз); б) деформации артерий с сегментальными стенозами; в) аномалии сосудистой системы мозга (разобщение виллизиева круга, гипоплазия артерий). Гемодинамический фактор: а) снижение АД; б) падение минутного объема сердца
			<i>Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии:</i> отсутствие сосудистого заболевания установленной этиологии; отсутствие гематологической патологии установленной этиологии; наличие выраженных гемореологических изменений, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза; выраженная диссоциация между клинической картиной и значительными гемореологическими нарушениями

Примечание. ВСА – внутренняя сонная артерия, СМА – средняя мозговая артерия, ЗМА – задняя мозговая артерия, ОА – основная артерия, АД – артериальное давление, ФП – фибрилляция предсердий, АГ – артериальная гипертензия, СД – сахарный диабет, ИМ – инфаркт миокарда, МРТ – магнитно-резонансная, КТ – компьютерная томография.

сти реже вызывают ИИ, чем эмболия [8, 10]. Источниками эмболов в артериях головного мозга могут являться митральный или аортальный клапаны, или ушко левого предсердия (кардиогенная эмболия), пре- либо церебральные артерии или дуга аорты (артериальная эмболия), или венозная система (парадоксальная эмболия). Несмотря на различия в составе эмболов (они могут включать в себя опухолевые клетки, кальцифицированные или инфекционные фрагменты), в большей или меньшей степени они содержат тромбы, являющиеся патологической основой тромбоэмболического инсульта. Чаще всего эмболическая окклюзия подвержена спонтанной реканализации и приводит к открытию артерий, кровоснабжающих область инфаркта, что является характерным признаком эмболического инсульта [11]. Большинство ИИ патогенетически являются эмболическими [12, 13], даже если очаг ишемического поражения возникает дистальнее места атеросклеротической окклюзии [14].

Эмболизация лежит в основе большинства нелакунарных инфарктов головного мозга, при которых отсутствуют выраженные стеноокклюзирующие процессы в проксимальных очагу поражения артериях. Кроме того, у многих пациентов основную причину инсульта установить сложно, поскольку у них могут выявляться источники с низким риском эмболии, такие как дисфункция левого желудочка, кальциноз митрального клапана, открытое овальное окно, застой крови в левом предсердии, связанный с предсердной тахикардией, нестенозирующие атеросклеротические бляшки в сонных артериях или атероматоз дуги аорты [15]. Именно такие нелакунарные инсульты без ясно установленной кардиогенной причины или выявленной атеросклеротической окклюзии и выраженного стеноза и выделяют в отдельный подтип криптогенных инсультов.

Наиболее частые причины криптогенного инсульта [16, 17] приведены в табл. 2, из которой видно, что значи-

Таблица 2. Причины криптогенного инсульта

Причины криптогенного инсульта по R.G. Hart и соавт. [16]	Причины криптогенного инсульта по J. Finsterer [17]
<p>Источник с низкой степенью риска кардиоэмболии</p> <p>Митральный клапан: миксоматозное поражение и пролапс кальцификация митрального кольца</p> <p>Аортальный клапан: стеноз аортального клапана кальцификация аортального клапана</p> <p>Нарушение ритма и стаз крови, кроме ФП: предсердная асистолия и синдром слабости синусового узла эпизоды повышения частоты предсердного ритма предсердный стаз со снижением скорости кровотока или спонтанными эхоплотностями</p> <p>Структурные нарушения предсердия: септальная аневризма предсердия сеть Киари</p> <p>Левый желудочек: умеренная систолическая или диастолическая дисфункция (глобальная или региональная) несократимость желудочка фиброз эндомикарда</p> <p>Скрытая пароксизмальная ФП</p> <p>Ассоциированная с онкологией: скрытый небактериальный тромботический эндокардит эмболы раковых клеток из неизвестного источника</p> <p>Артериогенные эмболы: атеросклеротические бляшки на дуге аорты нестенозирующие бляшки с изъязвлением на сонных артериях</p> <p>Парадоксальная эмболия: открытое овальное окно дефект межпредсердной перегородки легочная артериовенозная фистула</p>	<p>Кардиальные причины</p> <p>Часто: открытое овальное окно дефект межпредсердной перегородки аневризма межпредсердной перегородки ФП клапанная патология сердца сегментарная дискинезия миокарда расширение левого предсердия</p> <p>Редко: сеть Киари правого предсердия длинный евстахиев клапан спонтанное эхоконтрастирование в правое предсердие тромбы в желудочке тромбы в ушке левого предсердия дилатационная кардиомиопатия рестриктивная кардиомиопатия синдром такоцубо гипертрабекуляция левого желудочка эндомиокардиальный фиброз папиллярная фиброэластома миксома предсердия</p> <p>Легкие: врожденная телеангиэктазия Рандю – Ослера</p> <p>Сосудистые: атеросклероз крупных, мелких церебральных сосудов, дуги аорты болезнь Фабри расслоение аорты</p> <p>Коагулопатии: антифосфолипидный синдром повышение концентрации липопротеина (а) гипегомоцистеинемия дефицит антитромбина III дефицит протеина С дефицит протеина S дефицит фактора II дефицит кофактора гепарина II мутации протромбина активированный протеин С нарушения системы фибринолиза гипергомоцистеинемия полиморфизмы фактора XIII при опухолях</p>

тельную часть данных состояний можно отнести к факторам кардиоэмболии среднего риска или к причинам инсульта другой установленной этиологии (например, коагулопатии) по критериям TOAST.

В разных исследованиях частота повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) у больных криптогенным инсультом широко варьирует (в среднем – 3–6% в год) вследствие использования различных критериев диагностики, ряда прогностических факторов (в частности, возраста пациентов), отсутствия стандартизированной антитромботической терапии. У пациентов молодого возраста (до 40 лет) с криптогенным ИИ и открытым овальным окном частота повторного инсульта составляет 1–2% в год при приеме аспирина [18–20], однако частота повторных ОНМК значительно выше у больных более старших возрастных групп с диагностированным открытым овальным окном (в одном из исследований – около 14% в год [19]), что, возможно, свидетель-

ствует о роли других причин в дополнение к парадоксальной эмболии.

В руководствах Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки [21] и Американской ассоциации кардиологов (2008) рекомендуется назначение антиагрегантной терапии пациентам с криптогенным инсультом [22]. В рекомендациях Европейской инсультной организации [23], переизданных руководствах Американской ассоциации кардиологов (2011) [24] и Американской коллегии врачей по заболеваниям грудной клетки (2012) [25], Канадских практических рекомендациях по лечению инсульта (2010) [26] не комментируется ведение криптогенного инсульта, однако рекомендуется антиагрегантная терапия пациентам с некардиоэмболическим инсультом. В последних рекомендациях Американской ассоциации сердца/Американской инсультной ассоциации по ведению больных с острым инсультом (2013) [27] и по профилактике ИИ и транзиторной ишемической атаки – ТИА (2014) [28] какая-либо

специфическая терапия пациентам с криптогенным инсультом не показана.

Оценке эффективности антикоагулянтной терапии при криптогенном инсульте при подгрупповом анализе было посвящено единственное многоцентровое рандомизированное исследование WARSS, проводившееся с 1993 по 2000 г. [29, 30]. Из 2206 больных в возрасте от 30 до 85 лет, которые перенесли ИИ и получали аспирин в дозе 325 мг/сут или варфарин (целевое значение МНО — 1,4–2,8, среднее МНО — 1,9), у 576 (26%) диагностирован криптогенный инсульт на основании критериев TOAST. В данной подгруппе повторный ИИ или смерть в течение 2 лет наблюдались в 15% в группе варфарина и в 16,5% в группе аспирина (ОР 0,92; 95% ДИ 0,6–1,4). У 338 пациентов с первичным криптогенным инсультом, у которых по данным КТ выявлена картина эмболических очагов (поверхностные, корковые или мозжечковые, обширные глубинные или комбинированные поверхностные и глубинные инфаркты, исключающие диагноз лакунарного инсульта), в течение 2 лет частота повторных ИИ или летального исхода составила 12% в группе варфарина и 18% в группе аспирина (ОР 0,66; 95% ДИ 0,4–1,2) [30].

В исследовании Открытого Овального Окна у больных с криптогенным инсультом (часть исследования WARSS) [31], 260 (45%) из 576 пациентов с криптогенным инсультом согласились на проведение чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) в рамках протокола. В этой подгруппе частота первичных исходов (повторный ИИ или смерть в течение 2 лет) была почти в 2 раза меньше при приеме варфарина (9% в группе варфарина против 17% в группе аспирина). Таким образом, несмотря на более низкие значения МНО по сравнению с рекомендуемыми, выявлено, что у пациентов с криптогенным инсультом антикоагулянтная терапия более эффективна по сравнению с приемом аспирина при исключении больных с лакунарными очагами поражения. В исследовании WARSS, из которого исключали пациентов с факторами высокого риска кардиоэмболии, частота повторного инсульта у пациентов с повышенной концентрацией N-терминального натрийуретического пептида, маркера кардиоэмболического инсульта, снизилась на 70% ($p=0,02$) при приеме варфарина по сравнению с аспирином [32].

У пациентов с кардиогенными источниками эмболии высокого риска (например, ФП, тяжелой дисфункцией левого желудочка) результаты рандомизированных исследований показали, что антикоагулянты значительно снижают вероятность эмболического инсульта по сравнению с антиагрегантами [33, 34]. Подобранная доза варфарина в 2 раза уменьшает частоту развития инсульта у пациентов с дисфункцией левого желудочка без ФП [35]. Ингибиторы фактора Ха аписабан и ривароксабан и прямой ингибитор тромбина дабигатран эффективны так же, как варфарин, в качестве профилактики инсульта у пациентов с ФП и имеют значительно меньший уровень внутричерепных кровоизлияний [36]. В свете схожих механизмов тромбоэмболии представляется разумной гипотеза о том, что пероральные антагонисты витамина К и прямые пероральные антикоагулянты снижают риск повторных ОНМК более эффективно по сравнению с антиагрегантами у пациентов с криптогенным инсультом, у которых имеются источники кардиоэмболии низкого риска.

В настоящее время отсутствуют данные о рандомизированных исследованиях антикоагулянтов у пациентов с криптогенным инсультом с открытым овальным окном. У этой подгруппы пациентов с парадоксальной венозной эмболией, вероятнее всего, антикоагулянты будут высоко эффективны, о чем свидетельствуют результаты лечения и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений [37].

Не так много известно об относительной эффективности антикоагулянтной и антиагрегантной терапии во вторичной профилактике артерио-артериальной эмболии, однако доступные данные свидетельствуют о высокой эффективности антикоагулянтов. Не абсолютна традиционная дихотомия между белыми тромбами, обогащенными тромбоцитами и отвечающими на лечение антиагрегантами (артериальной эмболией), и красными тромбами, обогащенными фибрином и отвечающими на лечение антикоагулянтами. Результаты двойного слепого рандомизированного исследования показали [38], что прием аспирина снижает частоту венозных тромбоэмболий (красные тромбы) у 30% пациентов. В рандомизированном исследовании ESPRIT [39], включавшем 1068 пациентов с некардиоэмболическим ИИ, назначением оральных антагонистов витамина К (целевое МНО — 2,6) привело к статистически незначимому снижению частоты повторного инсульта на 24% (ОР 0,76; 95% ДИ 0,51–1,15) по сравнению с аспирином, что демонстрирует способность антикоагулянтов снижать частоту тромбоэмболических явлений артериального генеза.

В двух нерандомизированных сравнительных исследованиях [40, 41] выявлено снижение частоты повторного инсульта при приеме антикоагулянтов у пациентов с первичным ИИ, ассоциированным с атеросклеротическим поражением дуги аорты, однако эти данные не подтверждены подгрупповым анализом исследования WARSS, несмотря на относительно низкий уровень МНО в последнем [42].

В многоцентровых рандомизированных исследованиях, посвященных вторичной профилактики ИИ, в которых сравнивались эффективность и безопасность варфарина и антиагрегантной терапии у пациентов с разными механизмами ИИ, отмечалась тенденция к снижению частоты повторных ИИ, что, однако, компенсировалось увеличением частоты интра- и экстракраниальных кровоизлияний [43, 44]. Новые пероральные антикоагулянты снижают риск внутричерепных кровоизлияний значительно, чем варфарин [36]. Более того, риск внемозговых кровоизлияний у некоторых новых пероральных антикоагулянтов оказывается меньше по сравнению с варфарином [45] и зависит от дозы препарата [46]. Вероятно, следует ожидать большей эффективности при назначении новых пероральных антикоагулянтов в отношении развития повторных ИИ и кровоизлияний у пациентов с криптогенным инсультом по сравнению с антагонистами витамина К. Таким образом, весьма актуально изучение более специфических подходов к вторичной профилактике у пациентов с криптогенным инсультом с позиций доказательной медицины.

Дальнейшим развитием проблемы криптогенных инсультов явилась предложенная в последнее время рядом авторов [17, 47] концепция ИИ с неустановленным источником эмболии (ESUS — Embolic Stroke of Undetermined Source).

Согласно мнению международной исследовательской группы ESUS [17], значительная часть пациентов с ИИ с неустановленным источником эмболии имеют кардиальную

Таблица 3. Диагностический алгоритм для верификации ИИ с неустановленным источником эмболии [16]

Критерии диагностики ИИ с неустановленным источником эмболии	Методы диагностики ИИ с неустановленным источником эмболии
<p>Нелакунарный очаг поражения, выявленный при КТ или МРТ</p> <p>Отсутствие экстра- и интракраниального атеросклероза со стенозом симптомной артерии более 50%</p> <p>Отсутствие кардиоэмболического источника высокого риска</p> <p>Отсутствие другой установленной причины инсульта (например, артериит, диссекция, мигрень/вазоспазм, применение наркотиков)</p>	<p>КТ или МРТ головного мозга</p> <p>ЭКГ в 12 отведениях</p> <p>Трансторакальная ЭхоКГ</p> <p>Мониторинг сердечного ритма ≥ 24 ч с автоматическим определением ритма</p> <p>Визуализация экстра- и интракраниальных артерий с двух сторон (рентгеноконтрастная, МР- или КТ-ангиография, дуплексное сканирование)</p>

патологию, ассоциированную с эмбологенным инсультом, для которой, однако, характерен существенно меньший риск эмболизации по сравнению с факторами риска кардиоэмболического инсульта. Например, частота открытого овального окна составляет 25% и не является фактором риска инсульта в популяции в целом [48]; однако значение данного дефекта отмечено у некоторых пациентов при парадоксальной венозной эмболии [49, 50]. В то же время для пациентов с ИИ с неустановленным источником эмболии в ряде случаев может быть характерно наличие нестенозирующего атеросклеротического процесса в сонных артериях (<50% диаметра) с низким абсолютным риском инсульта [51] (тем не менее нестенозирующие бляшки в сонных и позвоночных артериях могут быть источником артериальной тромбоэмболии, особенно если они неправильной формы или изъязвлены [52, 53]).

Для верификации ИИ с неустановленным источником эмболии предложен диагностический алгоритм (табл. 3), позволяющий исключить кардиоэмболические источники высокой степени риска, проксимальный окклюзирующий атеросклероз, лакунарные очаги при патологии мелких церебральных артерий. При нейровизуализации должен быть верифицирован инфаркт головного мозга и исключены лакунарные очаги. Вторым шагом является исключение кардиоэмболических источников высокого риска путем проведения ЭКГ и мониторингования по Холтеру для выявления ФП, а также ЭхоКГ для обнаружения внутрижелудочкового тромбоза. Необходимо также проведение КТ- или магнитно-резонансной (МР) ангиографии или УЗИ для исключения проксимального по отношению к очагу поражения стеноокклюзирующего атеросклероза. В итоге должны быть исключены иные редкие причины ИИ (миг-

рень, артериит, расслоение артерии и др.). Поэтому пациенты с ИИ с неустановленным источником эмболии представляют собой подгруппу пациентов с криптогенным инсультом эмболического характера, у которых на основе тщательного обследования исключены факторы высокого риска кардиоэмболии, окклюзирующего атеросклероза или лакунарного инсульта. Потенциальными преимуществами предлагаемого понятия «ИИ с неустановленным источником эмболии» по сравнению с криптогенным инсультом являются более четкие диагностические критерии, что позволяет у больных данной группы стандартизировать проведение исследований, в том числе связанных с терапией и вторичной профилактикой. В частности, предполагается проведение крупного многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования (RE-SPECT-ESUS) перорального антикоагулянта дабигатрана с ацетилсалициловой кислотой у больных ИИ с неустановленным источником эмболии [47].

Таким образом, существует множество этиологических факторов, приводящих к развитию криптогенного инсульта, что обуславливает чрезвычайную гетерогенность данной когорты пациентов, при этом отсутствует общепринятая точка зрения на определение криптогенного инсульта и факторов риска развития подобных нарушений мозгового кровообращения. Верификация криптогенного инсульта требует тщательного и полного обследования пациента для исключения других патогенетических вариантов. Новая концепция ИИ с неустановленным источником эмболии с более четкими диагностическими критериями позволит проводить специальные исследования у таких пациентов, что будет способствовать более дифференцированной и эффективной терапии и вторичной профилактике.

ЛИТЕРАТУРА

- Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke*. 1993;24(1):35–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19(1):1083–92.
- Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, et al. Common carotid artery intima-media thickness and ischemic stroke subtypes: the GENIC case-control study. *The GENIC Investigators. Circulation*. 2000;102(3):313–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.102.3.313>.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. Classification of stroke subtypes. *Cerebrovascular Dis*. 2009;27(5):493–501. DOI: 10.1159/000210432. Epub 2009 Apr 3.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, et al. New Approach to Stroke Subtyping: The A-S-C-O (Phenotypic) Classification of Stroke. *Cerebrovascular Dis*. 2009;27(5):502–8. DOI: 10.1159/000210433. Epub 2009 Apr 3.
- Суслина ЗА, Верещагин НВ, Пирадов МА. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. *Consilium Medicum*. 2001;3(5):218–21. [Suslina ZA, Vereshchagin NV, Piradov MA. Subtypes of ischemic violations of brain blood circulation: diagnostics and treatment. *Consilium Medicum*. 2001;3(5):218–21. (In Russ.)].
- Guercini F, Acciarresi M, Agnelli G, Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology. *J Thromb Haemost*. 2008;6(4):549–54. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x. Epub 2008 Jan 15.
- Sacco RL, Ellenberg JH, Mohr JP, et al. Infarcts of undetermined cause: the NINCDS Stroke Data Bank. *Ann Neurol*. 1989;25(4):382–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410250410>.
- Palomeras SE, Fossas FP, Cano OAT, Sanz CP. Cryptogenic infarct. A follow-up period of 1 year study. *Neurologia*. 2009;24(5):304–8.
- Kistler JP. The risk of embolic stroke. Another piece of the puzzle. *N Engl J Med*.

- 1994;331(22):1517–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199412013312211>.
11. Liebeskind A, Chinichian A, Schechter MM. The moving embolus seed during serial cerebral angiography. *Stroke*. 1971;2(5):440–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.2.5.440>.
12. Santamarina E, Penalba A, Garcia-Berrocso T, et al. Biomarker level improves the diagnosis of embolic source in ischemic stroke of unknown origin. *J Neurol*. 2012;259(12):2538–45. DOI: [10.1007/s00415-012-6532-4](http://dx.doi.org/10.1007/s00415-012-6532-4). Epub 2012 May 17.
13. Sharifkazemi MB, Aslani A, Zamirani M, Moaref AR. Significance of aortic atheroma in elderly patients with ischemic stroke. A hospital-based study and literature review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2007;109(4):311–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2006.12.003>.
14. Grotta JC. Clinical practice. Carotid stenosis. *N Engl J Med*. 2013;(369):1143–50.
15. Hart RG. Cardiogenic embolism to the brain. *Lancet*. 1992;339(8797):589–94. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(92\)90873-2](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(92)90873-2).
16. Hart RG, Diener HC, Coutts SB. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol*. 2014;13(4):429–38. DOI: [10.1016/S1474-4422\(13\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70310-7).
17. Finsterer J. Management of cryptogenic stroke. *Acta Neurol Belg*. 2010;110(2):135–47.
18. Mas J-L, Arquizan C, Lamy C, et al.; Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm Study Group. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;(345):1740–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011503>.
19. Homma S, DiTullio MR, Sacco RL, et al.; PICSS Investigators. Age as a determinant of adverse events in medically treated cryptogenic stroke patients with patent foramen ovale. *Stroke*. 2004;35(9):2145–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000135773.24116.18>. Epub 2004 Jul 1.
20. Arauz A, Murillo L, Marquez JM, et al. Long-term risk of recurrent stroke in young cryptogenic stroke patients with and without patent foramen ovale. *Int J Stroke*. 2012;7(8):631–4. DOI: [10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00641.x). Epub 2011 Oct 6.
21. Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke (8th edition). *Chest*. 2008;133(6 Suppl):630S–669S. DOI: [10.1378/chest.08-0720](http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0720).
22. Adams RJ, Albers G, Alberts MJ, et al.; American Heart Association; American Stroke Association. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. *Stroke*. 2008;39(5):1647–52. DOI: [10.1161/STROKEAHA.107.189063](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.189063). Epub 2008 Mar 5.
23. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: [10.1159/000131083](http://dx.doi.org/10.1159/000131083). Epub 2008 May 6.
24. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(1):227–76. DOI: [10.1161/STR.0b013e3181f7d043](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043). Epub 2010 Oct 21.
25. Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e601S–36S. DOI: [10.1378/chest.11-2302](http://dx.doi.org/10.1378/chest.11-2302).
26. Lindsay P, Bayley M, Hellings C, et al.; Canadian Stroke Strategy Best Practices; Standards Writing Group on behalf of the Canadian Stroke Strategy. Canadian Best Practice Recommendations for stroke care (update 2008). *Can Med Assoc J*. 2008;179(suppl):1–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.081148.R2>.
27. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.
28. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al.; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Peripheral Vascular Disease. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236. DOI: [10.1161/STR.0000000000000024](http://dx.doi.org/10.1161/STR.0000000000000024). Epub 2014 May 1.
29. Mohr JP, Thompson JLP, Lazar RM, et al.; Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study Group. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2001;345(20):1444–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa011258>.
30. Sacco RL, Prabhakaran S, Thompson JLP, et al.; WARSS Investigators. Comparison of warfarin versus aspirin for the prevention of recurrent stroke or death: subgroup analyses from the Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study. *Cerebrovasc Dis*. 2006;22(1):4–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000092331>. Epub 2006 Mar 27.
31. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al.; PFO in Cryptogenic Stroke Study (PICSS) Investigators. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105(22):2625–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.000017498.88393.44>.
32. Longstreth WT Jr, Kronmal RA, Thompson JLP, et al. Amino terminal pro-B-type natriuretic peptide, secondary stroke prevention, and choice of antithrombotic therapy. *Stroke*. 2013;44(3):714–9. DOI: [10.1161/STROKEAHA.112.675942](http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.675942). Epub 2013 Jan 22.
33. Connolly S, Pogue J, Hart R, et al.; ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367(9526):1903–12. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68845-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68845-4).
34. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;364(9):806–17. DOI: [10.1056/NEJMoa1007432](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1007432). Epub 2011 Feb 10.
35. Homma S, Thompson JLP, Pullicino PM, et al.; WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859–69. DOI: [10.1056/NEJMoa1202299](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1202299). Epub 2012 May 2.
36. Chatterjee S, Sardar P, Biondi-Zoccai G, Kumbhani DJ. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage. Traditional and Bayesian meta-analysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol*. 2013;70(12):1486–90. DOI: [10.1001/jamaneurol.2013.4021](http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.4021).
37. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians evidence-based Clinical Practice Guidelines (8th edn). *Chest*. 2008;133(suppl 6):454S–545S. DOI: [10.1378/chest.08-0658](http://dx.doi.org/10.1378/chest.08-0658).
38. Brighton TA, Eikelboom JW, Mann K, et al.; ASPIRE Investigators. Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2012;367(21):1979–87. DOI: [10.1056/NEJMoa1210384](http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1210384). Epub 2012 Nov 4.
39. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007;6(2):115–24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70310-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70310-7).

- 4422(06)70685-8.
40. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33(5):1317–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(99\)00003-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(99)00003-0).
41. Dressler FA, Craig WR, Castello R, Labovitz AJ. Mobile aortic atheroma and systemic emboli: efficacy of anticoagulation and influence of plaque morphology on recurrent stroke. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(1):134–8. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00449-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00449-X).
42. Di Tullio MR, Russo C, Jin Z, et al.; Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study Investigators. Aortic arch plaques and risk of recurrent stroke and death. *Circulation.* 2009;119(7):2376–82. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811935. Epub 2009 Apr 20.
43. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al.; ESPRIT Study Group. Medium intensity oral anticoagulants versus aspirin after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2007;6(2):115–24. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70685-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70685-8).
44. The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) Study Group. A randomized trial of anticoagulants versus aspirin after cerebral ischemia of presumed arterial origin. *Ann Neurol* 1997; 42: 857–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410420606>.
45. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al, and the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1107039. Epub 2011 Aug 27.
46. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139–5. DOI: 10.1056/NEJMoa0905561. Epub 2009 Aug 30.
47. Diener H-C. Rationale, objectives and design of a secondary stroke prevention study of dabigatran etexilate versus acetylsalicylic acid in patients with embolic stroke of undetermined source (RE-SPECT-ESUS). Abstracts of the European Stroke Conference. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(suppl 1):1–2.
48. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(2):440–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.044>. Epub 2005 Dec 6.
49. Srivastava TN, Payment MF. Images in clinical medicine. Paradoxical embolism-thrombus in transit through a patent foramen ovale. *N Engl J Med.* 1997;337(10):681. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199709043371005>.
50. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology.* 2000;55(8):1172–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.55.8.1172>.
51. Olsen TS, Skriver EB, Herning M. Cause of cerebral infarction in the carotid territory. Its relation to the size and the location of the infarct and to the underlying vascular lesion. *Stroke.* 1985;16(3):459–66. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.16.3.459>.
52. Freilinger TM, Schindler A, Schmidt C, et al. Prevalence of nonstenosing, complicated atherosclerotic plaques in cryptogenic stroke. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(4):397–405. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.012.
53. Schwarz F, Bayer-Karpinska A, Poppert H, et al. Serial carotid MRI identifies rupture of a vulnerable plaque resulting in amaurosis fugax. *Neurology.* 2013;80(12):1171–2. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828869ad.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Сорокоумов В.А.¹, Савелло А.В.²

¹Кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ²Кафедра нейрохирургии ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

¹197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8;

²194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение

Представлен обзор литературы, посвященный выявлению причин ишемического инсульта и транзиторных ишемических атак при атеросклерозе интракраниальных артерий. «Симптомный» атеросклероз внутричерепных артерий является причиной ишемического очага не только в корково-подкорковых структурах вследствие гипоперфузии или артерио-артериальной эмболии, но и в глубинных структурах больших полушарий и стволе мозга. Дольхоэктазия основной артерии может затруднить установление точного диагноза и выбор лечения.

Прогресс в лечении пациентов с «симптомным» атеросклерозом интракраниальных артерий зависит от доступности современных методов визуализации мозга и сосудов, а также методов ангиопластики и стентирования артерий полости черепа. Активно изучается эффективность «агрессивной» медикаментозной профилактики, прежде всего снижения артериального давления, и различных сочетаний антитромботических препаратов.

Ключевые слова: атеросклероз интракраниальных артерий; причины; ишемический инсульт; диагностика; лечение.

Контакты: Виктор Александрович Сорокоумов; vasorokoumov@yandex.ru

Для ссылки: Сорокоумов ВА, Савелло АВ. Атеросклероз внутричерепных артерий: причины ишемического инсульта, диагностика и лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(спецвыпуск 2):50–55.

Intracranial atherosclerosis: Causes of ischemic stroke, diagnosis, and treatment

Sorokoumov V.A.¹, Savello A.V.²

¹Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; ²Department of Neurosurgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

¹6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022; ²6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The paper reviews the literature on the identification of the causes of ischemic stroke and transient ischemic attacks in intracranial atherosclerosis. Symptomatic intracranial atherosclerosis is the cause of an ischemic focus in not only the cortical and subcortical structures due to hypoperfusion or arterio-arterial embolism, but also in the deep structures of the cerebral hemispheres and brainstem. Major artery dolichoectasia may make an accurate diagnosis and treatment choice difficult.

Progress in the treatment of patients with symptomatic intracranial atherosclerosis depends on the availability of current brain and vessel imaging techniques and cranial artery angioplasty and stenting methods. The efficiency of aggressive medical prevention, primarily blood pressure reduction and different combinations of antiplatelet drugs, is being intensively investigated.

Key words: intracranial atherosclerosis; causes; ischemic stroke; diagnosis; treatment

Contact: Viktor Aleksandrovich Sorokoumov; vasorokoumov@yandex.ru

For reference: Sorokoumov VA, Savello AV. Intracranial atherosclerosis: Causes of ischemic stroke, diagnosis, and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(2S):50–55.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-50-55>

Эффективные меры профилактики и лечения ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде с учетом разнообразия его причин основываются на понимании патогенетических механизмов заболевания [1]. Примерно в 20% случаев ИИ возникает как осложнение атеросклеротического поражения сосудов шеи. Причины таких инсультов хорошо изучены, в том числе с помощью неинвазивных методов исследования. Изучение же атеросклероза внутричерепных артерий в течение многих десятилетий основывалось главным образом на секционных данных. Применение тромболитической терапии в остром периоде ИИ выявило необходимость получения точной информации о состоянии головного мозга и интракраниальных артерий, в связи с чем в настоя-

щее время широко применяются методы спиральной компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной (МР) ангиографии, что привело к изменению взгляда на атеросклероз внутричерепных артерий и его роль в развитии церебральной ишемии.

Частота, локализация, патоморфология атеросклеротического поражения интракраниальных артерий

Бессимптомный атеросклероз интракраниальных артерий обнаруживается у 5,9–24,5% лиц с высоким риском инсульта, чаще азиатского происхождения [2]. Атеросклероз внутричерепных артерий является причиной примерно 8–10% случаев ИИ [3].

По данным ЕС/IC bypass study [4], у пациентов со стенозом средней мозговой артерией (СМА), получавших аспирин в течение 42 мес, частота ИИ достигала 9,5% случаев, а ИИ на стороне стеноза – 7,8%.

По результатам рандомизированного клинического исследования (РКИ) WASID, частота повторного ИИ в течение 1 года составила 15 и 14% у лиц, получавших соответственно аспирин или варфарин. В исследовании GESICA риск повторного инсульта за время 2-летнего наблюдения составил 13,7% на фоне лечения, при этом в 27% случаев он расценивался как гемодинамический, возникший иногда на фоне медикаментозного снижения артериального давления (АД) [2, 4].

Патоморфология атеросклеротической бляшки (АСБ) интракраниальных артерий имеет ряд особенностей. В этих артериях выявляются фиброзные и фиброзно-липидные бляшки; для последних типичен атероматозный распад с отложением извести, новообразованными сосудами и кровоизлияниями, однако изъязвления нехарактерны. Как правило, бляшки локализуются в местах деления артерий, однако они могут обнаруживаться и по ходу основного ствола артерии.

АСБ, вызвавшие инсульт, часто приводят к выраженному сужению просвета артерии с признаками воспаления (клеточная инфильтрация) и кровоизлиянием в бляшку [2].

В отличие от артерий основания мозга в мелких конвексальных ветвях СМА, передней (ПМА) и задней (ЗМА) мозговых артерий АСБ встречаются реже. В то же время эти артерии могут поражаться васкулитами, амилоидной ангиопатией и микотическими аневризмами [1]. Любопытно, что «даже при очень распространенной и тяжелой атеросклеротической ангиопатии с большим количеством бляшек в мельчайших артериях поверхности мозга бляшки не встречаются во интрацеребральных ветвях этих артерий, т. е. мягкая мозговая оболочка служит как бы границей распространения атеросклеротических изменений артерий мозга» [5].

Атеросклероз артерий основания мозга и ишемический инсульт

Острая очаговая ишемия при стенозирующих АСБ во внутричерепных отделах внутренней сонной артерии (ВСА) может возникать как по механизму артерио-артериальной эмболии, так и вследствие локального сужения (окклюзии) артерии непосредственно в месте образования АСБ.

Крупный эмбол из сердца или нестабильной бляшки ВСА нередко является причиной окклюзии главного ствола СМА с развитием ишемии корковых и подкорковых отделов (тотальный инфаркт по классификации С. Warlow) [1] с отеком мозга и нередко неблагоприятным исходом. Когда причиной окклюзии является выраженный стеноз в стволе СМА, гипоперфузия развивается медленно, при этом успе-



Рис. 1. Больной X., 1950 г. р. МРТ и бесконтрастная МР-ангиография. Последствия множественных лакунарных инфарктов в белом веществе больших полушарий и умеренные проявления лейкоареоза. Стеноз 55–70% и извитость обеих ВСА на шее, гипоплазия левой позвоночной артерии (ПА). Стенозы внутричерепных отделов обеих ВСА, распространенный атеросклероз артерий основания мозга в каротидном и вертебробазиллярном бассейне

вают включиться коллатерали между корковыми ветвями СМА, ПМА и ЗМА. В этих случаях инфаркт обычно локализуется в подкорковых зонах («стриокапсулярный инфаркт»), при сохранности корковых отделов, и протекает без тяжелого отека мозга; характерны транзиторные ишемические атаки (ТИА) в анамнезе. Развитие более тяжелых проявлений ишемии может быть вызвано снижением системного АД.

Для выявления непосредственной причины очаговой ишемии мозга наиболее доступным и достаточно точным методом является КТ- или МР-ангиография с контрастным веществом. Однако она недостаточно точна для выявления нестенозирующего атеросклероза внутричерепных артерий (рис. 1).

Механизмы лакунарного инсульта в каротидном и вертебробазиллярном бассейне кровоснабжения

Лакунарный инсульт в большинстве случаев представляет собой небольшой, расположенный в глу-

бинных отделах полушарий, а не в коре или ближайшем к ней подкорковом белом веществе, мелкий инфаркт мозга (до 15–20 мм, определяется по максимальной зоне), трансформирующийся в последующем в небольшую полость (лакуну). Значительно реже (примерно в 5% случаев) [1, 6] такой инсульт возникает в результате микрокровоизлияния той же локализации. Дифференциальный диагноз этих двух состояний стал проще с появлением МРТ-программ – gradient-recall echo (GRE) T2*-weighted susceptibility-weighted (SWI) MRI, позволяющих выявлять постгеморрагические лакуны с признаками распада гемоглобина.

Главной причиной возникновения лакуны, множественных лакун и лакунарного состояния мозга считается так называемая болезнь мелких сосудов головного мозга, которая является причиной 20–25% ИИ и ТИА, главной причиной сосудистой деменции. Лакуны редко возникают по механизму кардиогенной или артерио-артериальной эмболии.

Между медуллярными и перфорирующими артериями, отходящими от крупных мозговых артерий на основании мозга, имеется внутренняя зона смежного кровоснабжения, снижение перфузии в которой приводит не только к лакунарным инфарктам, но и к хронической ишемии и гипоксии больших подкорковых областей мозга, в том числе перивентрикулярных зон боковых желудочков.

Это сочетание лакунарных инфарктов с ишемическим лейкоареозом – разрежением белого вещества (в зонах которого выявляются утрата аксонов, ишемическая демиелинизация и глиоз) – лучше видно на T2- или FLAIR-изображениях при МРТ. В случаях лейкоареоза отмечается снижение перфузии в соответствующих областях, а также авторегуляции мозгового кровотока. Одной из теорий развития

лейкоареоза является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера [7].

Два главных типа изменений во внутримозговых артериях приводят к образованию лакунарного инфаркта и лейкоареоза: 1) диффузные изменения, повреждающие мелкие перфорирующие артерии с отложением гиалина и развитием липогиалиноза; 2) микроатерома, повреждающая проксимальные отделы перфорирующих артерий или расположенная в крупной внутримозговой артерии в месте отхождения перфорирующей артерии [7].

Механизм гипертонической ангиоэнцефалопатии

Считается, что в большинстве случаев образование лакун в мозге — следствие гиалиноза мелких внутримозговых артерий и эти изменения почти закономерно происходят в мозге пожилого человека, особенно при наличии артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и проникновения плазмы крови в сосудистую стенку; обсуждается и значение эндотелиальной дисфункции. В конечном счете гладкомышечные клетки сосудистой стенки замещаются коллагеном, что приводит к снижению эластических свойств мелких артерий и их реактивности. Эти процессы наиболее представлены в лентикюлостриарных перфорирующих ветвях СМА, таламоперфорирующих ветвях ЗМА, перфорирующих ветвях основной артерии (ОА) и сосудах перивентрикулярного белого вещества. Их постепенное прогрессирование приводит к снижению или прекращению кровотока в пределах перфорирующей артерии или ее ветвей, появлению лакун, часто множественных, в глубинных отделах больших полушарий и возникновению лейкоареоза (гипертоническая ангиоэнцефалопатия) [1].

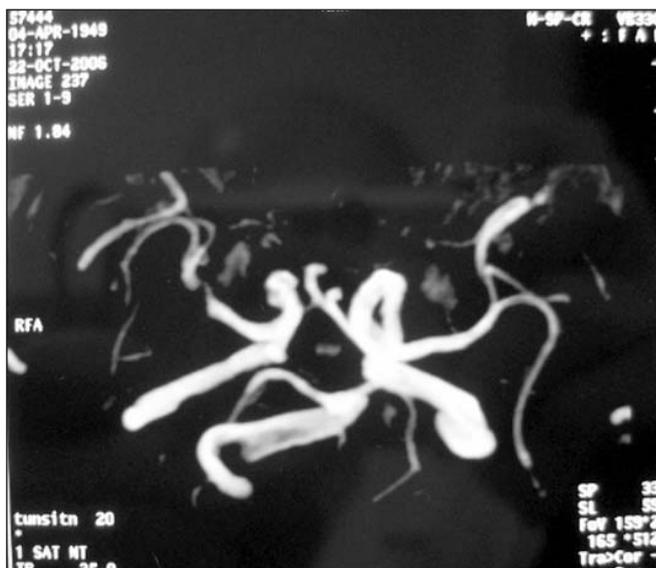


Рис. 2. Больной У., 1949 г. р. Бесконтрастная МР-ангиография. Выявляются значительное расширение и извитость ОА, локальное расширение артерии, размером 1,7х0,7 см, симптом «расслоения» кровотока в средних ее отделах. Гипертрофия правой ПА. Кровоток по интракраниальному отделу левой ПА не визуализируется, обеднение периферического кровотока

Механизм атеросклеротической ангиоэнцефалопатии

Типичным является и другой механизм возникновения лакун в глубинных отделах полушарий — атеросклероз артерий основания мозга, когда АСБ, почти не создавая стеноза крупной артерии, вызывает сужение или закупорку устья перфорирующей артерии (рис. 2). Такие лакунарные инфаркты особенно типичны для вертебробазиллярного бассейна, чаще локализируются в мосту и глубоких отделах полушарий мозжечка, но нередко представлены и в каротидном бассейне. При распространенном, необязательно стенозирующем, атеросклерозе артерий основания мозга, как и при АГ, может формироваться лакунарное состояние мозга — особо тяжелая форма атеросклеротической ангиопатии [5].

Очевидно, что эти два состояния (гипертоническая и атеросклеротическая ангиоэнцефалопатия) могут существовать одновременно, но все же во многих случаях один из процессов явно преобладает, и это важно для медикаментозной профилактики инсульта и определения показаний к ангиопластике и стентированию.

Долихоэктазия основной артерии и ее клинические проявления

Одной из часто встречающихся особенностей строения ОА и ПА в полости черепа является долихоэктазия ОА (ectasia; от греч. ektasis — растягивание, расширение; растяжение, расширение ткани или органа), которая обычно наблюдается вместе с гипоплазией — аплазией одной из ПА. Среди причин долихоэктазии рассматриваются врожденные дефекты развития этих артерий и АГ, которая явно способствует прогрессированию извитости.

Значение долихоэктазии ОА недооценивается в клинической практике, в то же время она может иметь весьма существенные последствия: расширенная артерия способна сдавливать ствол мозга, вызывая симптомы со стороны проводящих путей и черепных нервов, а также внутренние отделы височной доли, при этом наблюдается клиническая картина эпилептических припадков; нарушение ламинарного потока крови предрасполагает к локальному тромбозу и тромбэмболии; извитость ОА может привести к неблагоприятным изменениям хода перфорирующих артерий (и, вероятно, быть причиной лакунарных инфарктов в стволе мозга, проявляющихся одним из классических лакунарных синдромов); разрыв ОА в редких случаях может спровоцировать субарахноидальное кровоизлияние [1]. Выявление этой патологии не представляет трудностей, если применяется стандартная бесконтрастная МР-ангиография (см. рис. 2), однако транскраниальные доплерография и дуплексное сканирование недостаточно надежны. Обнаружение данной патологии позволяет не только объяснить происхождение ряда клинических синдромов, но и обратить внимание на тщательную коррекцию повышенного АД и, возможно, назначить антитромбоцитарные препараты, а при сочетании долихоэктазии с атеросклерозом, что типично для пожилых пациентов, использовать статины. Однако общепринятые рекомендации по диагностике и лечению долихоэктазии ОА и ПА не разработаны.

Внутрисосудистые методы коррекции стенотических поражений интракраниальных артерий

Эти методы все шире применяются в клинической практике, особенно в специализированных нейрохирурги-

ческих стационарах. Для ангиопластики церебральных артерий могут применяться различные методики: баллонная ангиопластика [8, 9], баллонная ангиопластика обычным [10] или лекарственным [11] баллоном с последующей имплантацией саморасширяющегося стента, баллонная ангиопластика со стентированием металлическим [12] или лекарственным стентом [13] (рис.3, а, б).

Клинические исходы ангиопластики и стентирования интракраниальных артерий изучались в ряде исследований. В исследовании SAMMPRIS [14] был выполнен сравнительный анализ внутрисосудистой ангиопластики со стентированием саморасширяющимся стентом Wingspan и «агрессивной терапии» у «симптомных» пациентов (перенесших острое нарушение мозгового кровообращения – ОНМК – по ишемическому типу в предшествующие 30 дней) с сужением интракраниальной артерии до 70–99%. Исследование показало преимущество консервативной терапии, при этом суммарная частота повторного инсульта и смерти была ниже как через 30 дней (5,8% в группе консервативной терапии и 14,7% в группе хирургического лечения), так и через 1 год (12,5 и 20% соответственно). Дизайн и выводы исследования подвергнуты критическому анализу [15, 16], однако его результаты позволили рекомендовать уровень интраоперационных осложнений 4% как максимально приемлемый для стентирования интракраниальных артерий [17].

В то же время в другой ретроспективной серии исследований [18] у 114 больных отмечен одинаковый риск консервативной терапии и ангиопластики со стентированием при сужении интракраниальной артерии на 70–99% в течение 3 лет наблюдения, при этом в группе хирургического лечения был достигнут лучший функциональный исход.

Как показал метаанализ [12], рестеноз >50% после стентирования интракраниальных артерий саморасширяющимся стентом развился у 17,4% пациентов (среднее время наблюдения – 5,4 мес), при использовании металлического баллон-расширяемого стента – у 13,8% (среднее время наблюдения – 8,7 мес). Высокая вероятность развития рестеноза после стентирования интракраниальных артерий, вероятно, может быть уменьшена с помощью специальных баллонов и стентов, имеющих на своей поверхности то или иное лекарственное вещество (цитостатик), подавляющее пролиферацию эндотелия в зоне вмешательства [11, 13].

Уровень осложнений при внутрисосудистой коррекции стенозов интракраниальных артерий высок, суммарная частота летального исхода и любого инсульта варьирует от 3 до 14,2%, при этом частота геморрагических осложнений достигает 3,5–5,8%, ишемических 8,4–10,2% [12–14]. Риск развития геморрагических осложнений выше при стентировании СМА, в то же время ишемические осложнения чаще наблюдаются при внутрисосудистой коррекции стеногического поражения ОА [19]. Среди механизмов ИИ доминирует прямая окклюзия перфорантных артерий (5,8%), значительно реже встречаются эмболия (1,8%) и смешанный механизм (0,9%), а также отсроченная окклюзия стента (0,9%) [14].

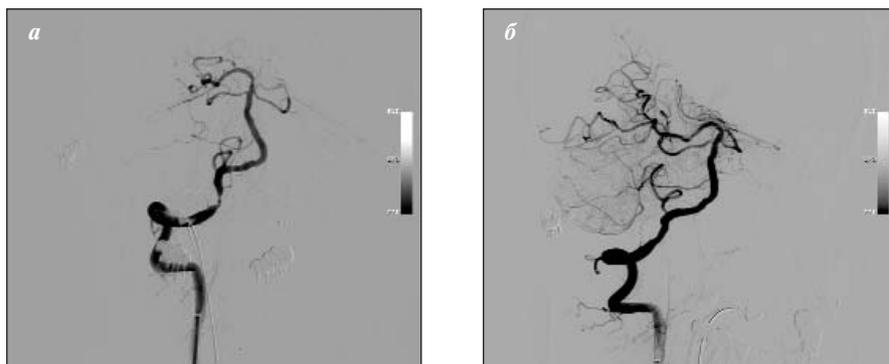


Рис. 3. «Симптомный» критический стеноз единственной правой ПА в интракраниальном отделе (а); состояние после баллонной ангиопластики со стентированием правой ПА в сегменте V₄ стентом с лекарственным покрытием – стеноз устранен (б)

Таким образом, сегодня эффективность и безопасность внутрисосудистой коррекции стеногических поражений интракраниальных артерий остается неясной. Ангиопластика внутричерепных артерий нуждается в дальнейшем техническом совершенствовании, изучении и сравнении с «лучшей» консервативной терапией.

У пациентов с гемодинамически значимыми стенозами интракраниальных артерий целесообразны в первую очередь антитромбоцитарная терапия, коррекция уровня АД, прием статинов, а также модификация образа жизни [14, 20]. Для «бессимптомных» пациентов важными являются как подбор адекватной терапии, так и клинический и инструментальный (КТ или МРТ головного мозга раз в 6–12 мес) мониторинг для выявления нового неврологического дефицита и/или бессимптомного ишемического поражения головного мозга [21].

В то же время у «симптомных» пациентов при неэффективности консервативной терапии возможно выполнение ангиопластики или ангиопластики со стентированием при сужении артерии >70% [22] или даже >50% [21].

Декомпрессионная трепанация черепа

Декомпрессионное хирургическое вмешательство при так называемом злокачественном ИИ предполагает удаление обширной зоны мозгового черепа (гемикраниэктомия) с целью создания дополнительного пространства для ишемизированной и отеочной ткани головного мозга. Пролабирование вещества мозга в обширный трепанационный дефект позволяет избежать значительного повышения внутричерепного давления и связанного с ним снижения церебральной перфузии, а также развития явлений латеральной и аксиальной дислокации, которые зачастую могут стать фатальными для пациента.

Декомпрессионная гемикраниэктомия в качестве метода лечения ИИ изучалась в серии РКИ, из которых наибольший интерес представляют результаты совместного анализа трех из них: HAMLET (Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery Infarction With Life-Threatening Edema Trial) [23], DECIMAL (Decompressive Craniectomy In Malignant Middle Cerebral Artery Infarcts) и DESTINY (Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery) [24]. Критериями включения в анализ были: возраст 18–60 лет, оценка по

шкале тяжести инсульта – NIHSS >15 баллов, угнетение сознания до уровня ≥ 1 (раздел шкалы NIHSS 1a), наличие при КТ признаков ИИ, занимающего $\geq 50\%$ области СМА (или очага, объемом >145 см³ на DWI MPT), выполнение вмешательства ранее чем через 48 ч после развития инсульта.

Декомпрессионная гемикраниэктомия (по сравнению с группой консервативной терапии) позволила достичь увеличения доли пациентов с инвалидизацией по шкале Рэнкина (mRs) ≤ 4 балла (75 и 24% соответственно), доли пациентов с mRs ≤ 3 балла (43 и 21% соответственно) и доли выживших (78 и 29% соответственно) [25].

Хотя при «злокачественном» ИИ декомпрессионная трепанация черепа в течение 48 ч позволяет уменьшить смертность и увеличить долю благоприятных функциональных исходов, решение о выполнении такой операции должно приниматься индивидуально для каждого пациента. Исследования декомпрессионной гемикраниэктомии при «злокачественном» ИИ продолжаются [26], в том числе у пациентов старше 60 лет [27].

При ИИ, локализуемом в вертлбовидном бассейне и поражающем полушария мозжечка, хирургическая декомпрессия также является методом профилактики сдавления и дислокации ствола мозга. Очевидно, что, как и в случае с супратенториальным ИИ, декомпрессия должна быть выполнена до развития вклинения.

На сегодняшний день отсутствуют РКИ, на основании которых можно было бы точно оценить эффективность этой методики при ишемическом поражении мозжечка, однако декомпрессионная трепанация задней черепной ямки позволяет снизить смертность и значительно улучшить прогноз у выживших пациентов [28].

Уход и реабилитация в остром периоде тотального инсульта в каротидном бассейне

Чем тяжелее очаговая и общемозговая симптоматика в первые часы и дни инсульта, тем важнее соблюдение всех рекомендаций не только по базисной и дифференцированной терапии, но и по реабилитации и уходу.

Активизация и реабилитация больного должны начинаться с первого дня инсульта. Это лечение положением, подъем головного конца кровати, пассивные движения, оценка глотания и профилактика аспирации, адекватная гидратация, ранняя вертикализация и, по мере улучшения состояния, другие методы реабилитации. Участие логопеда и психолога необходимы с самого начала болезни.

При дисфагии раннее введение назогастрального зонда позволяет избежать осложнений, связанных с неполноценным питанием. В дальнейшем некоторые пациенты нуждаются в наложении эпигастростомы, что позволяет облегчить уход за ними в домашних условиях.

Особенно трудными проблемами являются нарушения работы кишечника и мочеиспускания, которые влияют на исход инсульта в остром периоде и в значительной степени определяют качество жизни пациентов в течение месяцев и лет постинсультной реабилитации [29]. В остром периоде недержание мочи и кала увеличивает риск развития пролежней и инфекций, а также является постоянной причиной эмоционального стресса и постинсультной депрессии.

Для таких пациентов современные средства контроля за мочеиспусканием особенно востребованы. Абсорбенты, такие как трусы, прокладки и подгузники, способствуют

профилактике контактного дерматита и пролежней и устраняют неприятный запах при любой степени двигательной активности. Важно, что эффективность применения подгузников Моликар Премиум экстра софт подтверждена проведенным в нашей стране клинико-экономическим исследованием, которое показало как значительное снижение частоты осложнений, так и уменьшение затрат на лечение [30].

Медикаментозная профилактика инсульта у пациентов с атеросклерозом интракраниальных артерий

Одним из центральных вопросов профилактики инсульта является тактика антигипертензивной терапии (в данной статье не обсуждается острейший период инсульта). Этот вопрос, очевидно, особенно важен для пациентов с атеросклерозом внутричерепных артерий. Данные РКИ, в частности SPS3, позволяют считать, что для вторичной профилактики небольших подкорковых инсультов достижение более низких величин АД безопасно и хорошо переносится; достижение уровня систолического АД <130 мм рт. ст. снижает риск повторного инсульта на 20% при одновременном снижении числа внутричерепных кровоизлияний на 2/3 [2, 31]. Тем не менее отдельные клинические наблюдения указывают на необходимость осторожного индивидуально-го подхода к снижению АД.

Что касается антитромботической терапии, то тенденция использовать антикоагулянты для профилактики инсульта у пациентов с «симптомным» внутричерепным атеросклерозом не нашла подтверждения в результатах крупного РКИ WASID: по сравнению с аспирином не выявлено преимуществ варфарина наряду с большим риском кровоизлияний. Результаты более позднего РКИ SAMMPRIS повлияли на изменение тактики проведения антитромбоцитарной терапии: значительно чаще врачи стали применять двойную антитромбоцитарную терапию (аспирин и клопидогрел), назначая ее в равной мере на 90 дней после инсульта или на неопределенное время [3]. Такая тактика была подкреплена результатами РКИ CLAIR, показавшего, что количество микроэмболических сигналов при проведении транскраниальной доплерографии у пациентов с «симптомным» атеросклерозом внутричерепных артерий снижается на фоне комбинированного лечения аспирином и клопидогрелом.

В рекомендациях АНА/ASA, опубликованных в 2011 г. [4], у пациентов с ТИА или ИИ предпочтение отдается применению аспирина в дозе 50–325 мг ежедневно, поддержанию АД на уровне <140/90 мм рт. ст. и уровня холестерина <200 мг/дл. Национальные клинические рекомендации по инсульту 2012 г. (Великобритания) указывают на важность двойной антитромбоцитарной терапии (аспирин и клопидогрел) в течение первых 3 мес после инсульта, а эндоваскулярные вмешательства должны осуществляться только в рамках РКИ [32].

Новые РКИ и метаанализы ближайших лет должны показать, насколько безопасно и эффективно можно приблизить антитромботическую терапию при бессимптомном и «симптомном» атеросклерозе внутричерепных артерий к аналогичным стандартам профилактики инфаркта миокарда. Однако, без сомнения, эта область ангионеврологии в ближайшие годы будет активно развиваться в направлении как более активной медикаментозной профилактики инсульта, так и применения более совершенных техник тромбэкстракции, ангиопластики и стентирования в разные периоды инсульта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warlow C, Rinkel G, Hankey GJ, et al. Stroke: Practical Management, 3rd ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2008. p. 1008.
2. Arenillas JF. Intracranial atherosclerosis: current concepts. Stroke. 2011 Jan;42 (1 Suppl):S20–3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.597278>.
3. Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, et al. Intracranial stenosis: impact of randomized trials on treatment preferences of US neurologists and neurointerventionists. Cerebrovasc dis. 2014;37(3):203–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000358120>.
4. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 Jan;42(1):227–76. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3181f7d043>.
5. Вережагин НВ. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 288 p. [Verezhagin NV. Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii [Brain pathology at atherosclerosis and an arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 288 p.]
6. Werring DJ. Cerebral microbleeds: pathophysiology to clinical practice. Cambridge, UK; New York: Cambridge University Press; 2011. xiii, 183 p.
7. Markus H. EFNS Florence 2009 Teaching Course 3: Cerebral small vessel disease – a clinical update; [cited 2014 16.07.2014]. Available from: <http://www.stroke-university.com/lectures.php?cid=&sid=&kolloquiumID=163>
8. Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome. Stroke. 2006 Apr;37(4):1016–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000206142.03677.c2>.
9. Qureshi AI, Husseini HM, El-Gengaihy A, et al. Concurrent comparison of outcomes of primary angioplasty and of stent placement in high-risk patients with symptomatic intracranial stenosis. Neurosurgery. 2008 May;62(5):1053–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1227/01.neu.0000325867.06764.3a>.
10. Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70–99% intracranial arterial stenosis. Neurology. 2008 Apr 22;70(17):1518–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000306308.08229.a3>.
11. Vajda Z, Güthe T, Perez MA, et al. Prevention of intracranial in-stent restenoses: predilatation with a drug eluting balloon, followed by the deployment of a self-expanding stent. Cardiovasc Intervent Radiol. 2013 Apr;36(2):346–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00270-012-0450-9>.
12. Groschel K, Schnaudigel S, Pilgram SM, et al. A systematic review on outcome after stenting for intracranial atherosclerosis. Stroke. 2009 May;40(5):e340–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.532713>.
13. Gupta R, Al-Ali F, Thomas AJ, et al. Safety, feasibility, and short-term follow-up of drug-eluting stent placement in the intracranial and extracranial circulation. Stroke. 2006 Oct;37(10):2562–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000242481.38262.7b>.
14. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn C, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med. 2011 Sep 15;365(11):993–1003. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1105335>.
15. Abou-Chebl A, Steinmetz H. Critique of «Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis» by Chimowitz et al in the new England Journal of Medicine. Stroke. 2012 Feb;43(2):616–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.641563>.
16. Al Hasan M, Murugan R. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis: more harm than good. Crit Care. 2012 May 9;16(3):310. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/cc11326>.
17. Chaudhry SA, Watanabe M, Qureshi AI. The new standard for performance of intracranial angioplasty and stent placement after Stenting versus Aggressive Medical Therapy for Intracranial Arterial Stenosis (SAMMPRIS) Trial. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 Dec;32(11):E214. DOI: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2919>.
18. Tang CW, Chang FC, Chern CM, et al. Stenting versus medical treatment for severe symptomatic intracranial stenosis. AJNR Am J Neuroradiol. 2011 May;32(5):911–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.A2409>.
19. Kurre W, Berkefeld J, Brassel F. In-hospital complication rates after stent treatment of 388 symptomatic intracranial stenoses: results from the INTRASTENT multicentric registry. Stroke. 2010 Mar;41(3):494–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.568063>.
20. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. Stroke. 2006 Feb;37(2):577–617. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000199147.30016.74>.
21. Qureshi AI, Feldmann E, Gomez CR, et al. Consensus conference on intracranial atherosclerotic disease: rationale, methodology, and results. J Neuroimaging. 2009 Oct;19 Suppl 1:1S–10S. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2009.00414.x.
22. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention,
- Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. J Neurointerv Surg. 2010 Jun;2(2):177–88.
23. Hofmeijer J, Amelink GJ, Algra A, et al. Hemicraniectomy after middle cerebral artery infarction with life-threatening edema trial (HAMLET). Protocol for a randomised controlled trial of decompressive surgery in space-occupying hemispheric infarction. Trials. 2006;7:29. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1745-6215-7-29>.
24. Juttler E, Schwab S, Schmiedek, et al. Decompressive Surgery for the Treatment of Malignant Infarction of the Middle Cerebral Artery (DESTINY): a randomized, controlled trial. Stroke. 2007 Sep;38(9):2518–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.485649>.
25. Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. Lancet neurology. 2007 Mar;6(3):215–22. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70036-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70036-4).
26. Neugebauer H, Heuschmann PU, Jüttler E, et al. DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery - Registry (DESTINY-R): design and protocols. BMC neurology. 2012;12:115. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-12-115>.
27. Juttler E, Bösel J, Amiri H, et al. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. Int J Stroke. 2011 Feb;6(1):79–86.
28. Heros RC. Surgical treatment of cerebellar infarction. Stroke. 1992 Jul;23(7):937–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.7.937>.
29. Пизова НВ. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(4):78–83. [Pizova NV. Outpatient management after severe stroke with dementia. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(4):78–83. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2460>.
30. Парфенов ВА. Неврологические аспекты недержания мочи у пожилых людей. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(1):34–8. [Parfenov VA. Neurological aspects of urinary incontinence in the elderly. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2013;(1):34–8. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2395>.
31. Benavente OR, White CL, Pearce L, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. Int J Stroke. 2011 Apr;6(2):164–75.
32. National clinical guideline for stroke, 4th ed. London: Royal College of Physicians; 2012.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Гераскина Л.А.
ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва, Россия

Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики

В статье рассматриваются патогенетические механизмы развития инсульта при артериальной гипертензии (АГ), особое внимание уделяется коморбидности неврологических и кардиальных нарушений. Представлены кардионеврологические аспекты современной стратегии медикаментозной терапии в рамках вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений после перенесенного инсульта. Вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ишемический инсульт на фоне АГ, включает применение не только антигипертензивных средств, но и адекватной антитромботической терапии, статинов. Важнейшая роль отводится предупреждению и лечению когнитивных нарушений, что также способствует повышению приверженности больных лечению и улучшению постинсультного прогноза, в том числе увеличению продолжительности и улучшению качества жизни.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; инсульт; вторичная профилактика.

Контакты: Людмила Александровна Гераскина; neurocor@mail.ru

Для ссылки: Гераскина ЛА. Артериальная гипертензия и инсульт: кардионеврологические аспекты вторичной профилактики. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(специальный выпуск 2):56–61.

Arterial hypertension and stroke: cardiac and neurological aspects of secondary prevention
Geraskina L.A.

Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

This article considers the pathogenetic mechanisms of stroke in arterial hypertension (AH) with special emphasis on comorbid neurological and cardiac disorders. It presents the cardiac and neurological aspects of the current strategy of medical therapy within the secondary prevention of poststroke cardiovascular events. The secondary prevention of cardiovascular events in patients who have sustained ischemic stroke in the presence of AH involves the use of not only antihypertensive drugs, but also adequate antiplatelet therapy and statins. The most important part is assigned to the prevention and treatment of cognitive impairments, which also promotes increased patient treatment adherence and improved poststroke prognosis, including longer survival and better quality of life.

Key words: arterial hypertension; stroke; secondary prevention.

Contact: Lyudmila Aleksandrovna Geraskina; neurocor@mail.ru

For reference: Geraskina LA. Arterial hypertension and stroke: cardiac and neurological aspects of secondary prevention. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):56–61.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-56-61>

Вопросы патогенеза

Концепция сердечно-сосудистого континуума является основополагающей в современной кардиологии. Она отражает закономерный путь развития патологических процессов — от факторов риска и вовлечения различных органов системы кровообращения вплоть до финальной стадии их изменений и смерти больного [1]. Ишемический инсульт (ИИ) в непрерывной цепи патологических событий сердечно-сосудистого континуума занимает особое место. Это объясняется, с одной стороны, общностью факторов риска кардиальных и церебральных осложнений основной системы кровообращения — артериальной гипертензии (АГ) и атеросклероза. Патология сердца как причина ИИ — другая сторона проблемы взаимодействия кардиальных и церебральных нарушений с точки зрения сердечно-сосудистого континуума. Наконец, сосудистые мозговые нарушения, не только инсульт, но и хронические состояния, такие как когнитивные нарушения, прежде всего выраженные, достигающие степени деменции, оказывают существенное

влияние на прогноз у больных с сердечно-сосудистой патологией [2]. Таким образом, интегративная кардионеврологическая оценка состояния больного имеет несомненный потенциал для повышения эффективности превентивных мероприятий и улучшения прогноза заболевания и жизни у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе, уже перенесших инсульт.

Среди основных факторов риска ССЗ особое место занимает АГ, что, несомненно, связано с ее распространенностью в популяции. Определение АГ как величайшей в истории человечества неинфекционной пандемии [3], захватывающей все новые слои населения, не утратило значения и в настоящее время. Более того, несмотря на достижения мировой науки последних десятилетий в раскрытии механизмов развития и прогрессирования АГ, появление новых методов лечения этого заболевания (медикаментозных и немедикаментозных), распространенность АГ сохраняется на стабильно высоком уровне и в России превышает 40% взрослого населения. При этом АГ как од-

но из самых распространенных заболеваний во многом определяет структуру общей заболеваемости и смертности населения, являясь ведущей причиной сердечно-сосудистых расстройств, а лидирующие позиции среди основных причин смертности и инвалидности в последнее десятилетие занимает наиболее грозное ее осложнение – инсульт. Ситуация осложняется тем, что наряду с чрезвычайно высокой распространенностью АГ отмечается низкая осведомленность больных о наличии у них заболевания, крайне недостаточный охват лекарственной терапией и катастрофически неудовлетворительная ее эффективность. При этом патогенетическое значение АГ как причины инсульта намного превышает ее роль в развитии инфаркта миокарда.

В многочисленных широкомасштабных исследованиях установлено, что АГ является важнейшим фактором риска инсульта. По данным регистра инсульта Научного центра неврологии РАМН, АГ диагностируется у 78,2% больных, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения (НМК) [4]. В России ежегодно инсульт развивается у 3–5 человек на 1000 населения, в среднем – у 350–400 тыс., при этом соотношение кровоизлияний и ишемических НМК составляет 1:4–5. Результаты различных метаанализов, в которые включены десятки тысяч больных, показали, что систематическая антигипертензивная терапия позволяет уменьшить относительный риск и частоту инсульта на 20–50% [5]. Столь ощутимое снижение риска и частоты развития инсульта при лечении АГ напрямую связано с широким многообразием патогенетических механизмов, приводящих к мозговой катастрофе.

Острое повышение артериального давления (АД), особенно повторяющееся, сопровождающееся некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, может привести к формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг, а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с последующим развитием малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга [6]. Как уже указывалось, геморрагический инсульт составляет около 20% всех случаев острых НМК, а на долю лакунарных инфарктов приходится 15–20% острых ишемических поражений мозга. Вместе с тем, по статистическим данным, заболеваемость инсультом в процессе длительной антигипертензивной терапии, может быть снижена почти на 50%. Очевидно, что влияние АГ на развитие инсульта не исчерпывается лишь перечисленными механизмами, а является гораздо более сложным и многогранным. Другими словами, помимо прямого воздействия повышенного АД на сосудистую стенку, существуют иные механизмы, опосредованно приводящие к мозговой катастрофе.

Во-первых, следует иметь в виду, что, кроме характерного повреждения интрацеребральных артерий, АГ способствует значительному ускорению развития и прогрессирования атеросклеротического поражения магистральных артерий головы и крупных интракраниальных артерий. В свою очередь напряженная гемодинамическая ситуация в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротической бляшки может осложниться как ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрышки и появления изъязвлений поверхности с пристеночным тромбообразованием, так и развитием кровоизлия-

ния в бляшку с увеличением ее объема и закупоркой просвета сосуда, питающего мозг [6]. Таким образом, дестабилизированная атеросклеротическая бляшка может стать причиной развития инсульта по механизму артерио-артериальной эмболии либо нарастающей окклюзии приводящей артерии, что в структуре причин ИИ составляет 20–25%. В связи с этим есть основания полагать, что проведение адекватной антигипертензивной терапии способно существенным образом уменьшить также частоту атеротромботического инсульта.

Кардиогенная эмболия – другая важнейшая причина ИИ. В целом на долю кардиоэмболического инсульта приходится не менее 30%, а в группе больных более молодого возраста – до 40% всех случаев ишемических НМК. Наиболее частыми причинами кардиоцеребральной эмболии являются неклапанная фибрилляция предсердий (ФП) и постинфарктные изменения левого желудочка, обуславливающие почти 50% всех кардиогенных эмболий. При этом неклапанная ФП в основном связана с ремоделированием сердца вследствие коронарной болезни и АГ. Развивающиеся при этом диастолическая дисфункция и/или гипертрофия миокарда левого желудочка вызывают перегрузку и расширение левого предсердия, растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой для нарушений ритма сердца, в частности ФП. Кроме того, имеющаяся у ряда больных АГ легочная гипертензия приводит к увеличению нагрузки на правые отделы сердца, и это также может стать триггерным механизмом для ФП [7]. По эмбологенному потенциалу пароксизмальная форма ФП не уступает постоянной форме [8]. Вместе с тем почти в половине случаев пароксизмальная форма ФП длительное время остается бессимптомной и представлена короткими неустойчивыми пароксизмами, выявление которых возможно при холтеровском мониторинге, включая длительную, многосуточную регистрацию ЭКГ [9]. Обоснованно полагают, что адекватное лечение АГ, приводящее к обратному ремоделированию сердца, способствует снижению риска развития ФП и, соответственно, кардиоэмболического инсульта. Кроме того, антигипертензивная терапия уменьшает риск развития инфаркта миокарда и опосредованно частоту связанных с постинфарктными изменениями церебральных эмболий.

Еще один аспект взаимоотношений АГ и инсульта заключается в единстве патогенетических механизмов этих заболеваний, среди которых важнейшими являются дисбаланс нейрогуморальных медиаторов, усиление процессов перекисного окисления липидов наряду с истощением антиоксидантного потенциала, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция и др. Некоторые из перечисленных нарушений, прежде всего в системе гемостаза, могут послужить самостоятельной основой для развития ИИ по типу гемореологической микроокклюзии.

Следует также подчеркнуть самостоятельную роль АГ в формировании очаговой ишемии мозга по типу гемодинамического инсульта. Особенностью данного патогенетического варианта инсульта является отсутствие закупорки артерии, в бассейне которой формируется инфаркт, развивающийся вследствие локальной недостаточности мозгового кровотока. Гемодинамический инсульт также называ-

ют инсультом «истощения гемодинамического резерва» [10]. Можно предположить, что в реализации данного подтипа НМК задействованы характерные гипертонические изменения интрацеребральных артерий, которые, помимо сужения просвета сосуда вследствие липогиалиноза сосудистой стенки, обуславливают нарушение механизмов ауторегуляции мозгового кровотока. В итоге происходят сужение диапазона ауторегуляции и сдвиг его в сторону более высоких значений АД при явной неспособности к дополнительному расширению мозговых сосудов, в том числе и при относительно небольшом снижении АД. В этих условиях даже «привычные» колебания уровня АД, особенно у пациентов с лабильным течением АГ, особенно при наличии у них стенозирующего поражения магистральных артерий головы, могут индуцировать развитие очаговой ишемии мозга. Не менее значимым патогенетическим фактором гемодинамического инсульта у этих больных может оказаться и неадекватная избыточная антигипертензивная терапия. Итак, при гемодинамическом инсульте АГ выступает не только как предрасполагающий, но и как самостоятельный разрешающий фактор.

Таким образом, патогенетические механизмы церебральных осложнений АГ весьма многочисленны и разнообразны. Именно поэтому медикаментозная профилактика инсульта у больных АГ не может ограничиваться только применением антигипертензивных средств. Особая сложность заключается в том, что зачастую активное лечение начинается только после того, как больной перенес инсульт. При этом неблагоприятный отдаленный прогноз определяется риском не только повторного инсульта, но и инфаркта миокарда. К 3–5-му году лидирующей причиной летальности становились сердечная патология: острая и хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца и инфаркт миокарда [11]. Так, по данным более чем 3-летнего наблюдения, смертность в постинсультном периоде вследствие сердечно-сосудистой патологии, включая острый инфаркт миокарда, составила 39%, тогда как смертность от повторного инсульта – 18% [12]. Следовательно, улучшение прогноза в отдаленном постинсультном периоде во многом зависит от своевременного обнаружения и адекватной терапии заболеваний сердца.

Профилактика инсульта

В настоящее время разработана система превентивных мероприятий, основанная на общетерапевтических принципах вторичной профилактики ССЗ и направленная на предотвращение не только церебральных, но и кардиальных осложнений. При этом базовые позиции современной стратегии вторичной профилактики инсульта и ишемической болезни сердца весьма близки. Многочисленные завершившиеся исследования по вторичной профилактике инсульта помогли создать доказательную основу для клинических рекомендаций, которые включают в себя следующие стратегические направления [13, 14]:

- модификация поведенческих факторов риска и лечение сахарного диабета;
- антитромботическая терапия;
- антигипертензивная терапия;
- гиполипидемическая терапия;
- реконструктивные операции на артериях головы и шеи.

Предметом нашего внимания являются кардионеврологические аспекты медикаментозной профилактики у больных АГ, перенесших ИИ.

Антигипертензивная терапия в рамках вторичной профилактики является основой всех рекомендаций для пациентов с перенесенным инсультом и АГ. Установлено, что благодаря гипотензивному лечению относительный риск (ОР) повторного инсульта уменьшается на 19%, а коронарных осложнений – на 20–25% [13, 15]. При этом, с точки зрения вторичной профилактики инсульта, оптимальным является использование тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, в том числе в комбинации с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [15]. Риск коронарных осложнений также минимизируется в процессе лечения ингибиторами АПФ. Другие классы антигипертензивных препаратов столь же широко применяются у пациентов, перенесших инсульт, а выбор того или иного средства определяется конкретной клинической ситуацией и индивидуальной переносимостью. Одним из критериев эффективности лечения является достижение целевого уровня АД. Как известно, уменьшение риска повторного инсульта напрямую зависит от степени снижения АД, однако возможность его безопасной редукции связана с рядом индивидуальных характеристик больного: характер перенесенного инсульта (ишемия или кровоизлияние), возраст, длительность и тяжесть АГ, наличие окклюзирующего атеросклероза экстра- и интракраниальных артерий, которые сопряжены с риском церебральной гипоперфузии на фоне антигипертензивного лечения. Кроме того, риск коронарных осложнений также может увеличиваться при снижении систолического АД <110 мм рт. ст. Указанные противоречия вновь привлекают внимание к проблеме J-феномена при определении целевого уровня АД, причем позиция экспертов в настоящее время смещается в сторону персонификации оптимального диапазона АД с учетом перечисленных характеристик больных [16, 17].

Антитромботическая терапия как неотъемлемое направление вторичной профилактики начинается в остром периоде ишемического НМК, ее непрерывный пожизненный прием является обязательным. С целью профилактики повторного ИИ и кардиальных нарушений в терапевтической практике используется широкий спектр антитромботических препаратов двух основных групп: пероральные антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты [13, 18]. Выбор того или иного класса средств определяется следующими факторами: вероятный состав эмбола/тромба, окклюзирующего приводящий сосуд, риск повторного инсульта, наличие коморбидных состояний, переносимость и наличие противопоказаний к применению конкретного лекарства. В настоящее время практический выбор антитромботического средства базируется прежде всего на предполагаемом патогенетическом подтипе состоявшегося инсульта: кардиоэмболический либо некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный и другие, включая криптогенный) [18]. При кардиоэмболическом инсульте, обусловленном неклапанной ФП, митральным стенозом и протезированными клапанами сердца, препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин, позволяющий снизить ОР повторного инсульта на 65%. Варфарин также рекомендуется больным с доказанным тромбозом левых камер сердца. При некардиоэмболическом инсульте первоочередной выбор остается за тромбоцитарными антиагрегантами: ацетилсалици-

ловой кислотой (АСК), клопидогрелом и дипиридамолом медленного высвобождения в комбинации с АСК [13, 18].

В последние годы для профилактики инсульта при неклапанной ФП в клиническую практику активно внедряются новые пероральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат, относящийся к классу прямых ингибиторов тромбина, а также ривароксабан и апиксабан – ингибиторы фактора Ха свертывания крови. Все эти средства оказались сопоставимы с варфарином или даже превосходили его по эффективности и безопасности [19]. Более того, перспективной мировой тенденцией является возможность использования перечисленных новых пероральных антикоагулянтов и в иных ситуациях, требующих применения варфарина, который не может быть назначен больному из-за индивидуальной непереносимости [18].

Гиполипидемическая терапия (статины). Терапию статинами необходимо рекомендовать подавляющему большинству больных, перенесших ИИ, так как она достоверно снижает риск повторного инсульта [13, 18, 20]. Кроме того, следует учитывать, что у многих таких пациентов имеются коронарная патология, сахарный диабет, визуализируются признаки атеросклероза, а 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений (оцененный по шкале SCORE) $\geq 5\%$. Все это подразумевает независимое назначение гиполипидемической терапии. Более того, в перечисленных случаях повышенный уровень холестерина не является обязательным условием для назначения гиполипидемической терапии. Полагают, что, помимо гипохолестеринемического эффекта, благоприятный превентивный профиль терапии статинами определяется множественностью их действия: улучшением эндотелиальной функции, умеренным антигипертензивным, антиагрегантным и другими плейотропными эффектами [21].

Когнитивные нарушения как кардионеврологическая проблема

Сосудистые когнитивные нарушения (СКН) являются частым и прогностически неблагоприятным последствием инсульта [2, 22–25]. Кроме того, характерные для АГ бессимптомные малые глубинные инфаркты мозга, лейкоареоз, атрофические изменения в виде расширения субарахноидальных пространств, желудочковой системы также служат морфологическим субстратом СКН. По выражению G.S. Roman [26], СКН носят характер пандемии XX в. Широкое распространение, позднее выявление клинически выраженных форм (включая сосудистую деменцию, которая развивается у каждого 4-го больного, перенесшего инсульт), и как следствие – отсутствие ранней превентивно-терапевтической коррекции существенно снижают эффективность реабилитации, ассоциируются с сокращением продолжительности и ухудшением качества жизни. Ранняя, своевременная диагностика СКН, предупреждение развития деменции являются насущной задачей клиницистов, выполнение которой нацелено на предупреждение перечисленных неблагоприятных эффектов СКН. Отметим, что в настоящее время СКН рассматриваются не только как последствие инсульта. В проспективных исследованиях доказана правомочность их оценки как предиктора инсульта, что обусловлено единством факторов риска и патогенетических механизмов церебральных нарушений, лежащих в основе НМК и СКН.

Таким образом, выявление и коррекция СКН является актуальной задачей вторичной профилактики ССЗ. Влияние

медикаментозной терапии в рамках основных стратегий профилактики на состояние когнитивных функций больных оказалось неоднозначным. Так, установлено, что, помимо профилактики повторных инсультов, рациональное антигипертензивное лечение способствует замедлению прогрессирования СКН. В частности, в исследовании PROGRESS в результате антигипертензивной терапии достигнуто значимое уменьшение риска когнитивных нарушений (КН) – на 19% и менее отчетливое снижение риска деменции – на 12%. При этом у больных с повторным инсультом риск развития деменции снизился на 34%, а выраженных КН – на 45% [27]. В сравнительном исследовании MOSES, посвященном вторичной профилактике инсульта у больных АГ, на протяжении 4 лет наблюдения не зарегистрировано заметного прогрессирования КН, что можно расценить как сопоставимый положительный эффект лечения такими антигипертензивными препаратами, как эпросартан и нитрендипин [28].

Вместе с тем лечение антитромботическими препаратами, в частности АСК, не обнаружило убедительных преимуществ в отношении когнитивного прогноза у больных с цереброваскулярными заболеваниями: по данным одних исследований, АСК улучшала когнитивный статус [29], тогда как другие не выявили церебропротективных эффектов АСК [30]. Хотя ФП имеет самостоятельное значение как фактор риска КН независимо от развития инсульта, также не отмечено различий в показателях высших психических функций в зависимости от приема варфарина у пациентов с ФП [31].

Одним из значимых предикторов КН после инсульта является гиперхолестеринемия [32]. В то же время, к сожалению, убедительных доказательств пользы статинов в отношении предупреждения нарушений высших мозговых функций не получено [33].

В настоящее время для профилактики и коррекции постинсультных СКН предложено большое количество лекарственных препаратов, традиционно обозначаемых как ноотропы [34]. Улучшение когнитивных функций возможно при применении средств, усиливающих активность холинергических, норадренергических, дофаминергических, серотонинергических систем, а также средств, блокирующих глутаматные рецепторы. Каждая система воздействует на определенный спектр когнитивных функций, но конкретная функция зависит от взаимодействия нескольких систем, что следует учитывать при выборе лекарственных средств.

Сегодня мы располагаем рядом клинических доказательств эффективности ингибиторов ацетилхолинэстеразы (галантамин, донепезил, ривастигмин) на стадии умеренных СКН [33, 34]. Использование антагониста NMDA-рецепторов акатинола мемантина способствовало положительной динамике основных компонентов постинсультных СКН, включая лобно-подкорковую дисфункцию в виде нарушений концентрации внимания и нейродинамических расстройств [35]. Традиционно в центре внимания при лечении постинсультных СКН находятся биологические препараты, такие как церебролизин, кортексин, актовегин [34].

Цитиколин (цитидин-5-дифосфохолин) – природный эндогенный мононуклеотид, участвующий в синтезе фосфолипидов мембран клетки, также является перспективным средством для лечения больных, перенесших инсульт. Цитиколин оказывает антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффект, ингибирует глутамат-индуцированный апоптоз и усиливает механизмы нейропластичности

[36]. Подобно антитромботическим, антигипертензивным и гиполипидемическим средствам использование цитиколина возможно уже в остром периоде ИИ. Проведено несколько рандомизированных многоцентровых плацебоконтролируемых исследований, в которых показано улучшение восстановления неврологических функций у больных, принимавших цитиколин, по сравнению с получавшими плацебо. Также отмечено положительное влияние цитиколина на память и другие когнитивные функции у больных ИИ. В исследованиях, в которых при оценке действия цитиколина использовали анализ повторных магнитно-резонансных томограмм головного мозга, показано уменьшение объема повреждения головного мозга под влиянием этого препарата.

По данным метаанализа, применение цитиколина начиная с 1-х суток заболевания в дозе 500; 1000 и 2000 мг/сут сопровождалось полным восстановлением у 25,2% пациентов, тогда как в группе плацебо — у 20,2% ($p=0,0043$), причем наиболее эффективной оказалась терапия цитиколином в дозе 2000 мг (полное восстановление отмечалось у 27,9% пациентов). Смертность и частота нежелательных явлений в группах цитиколина и плацебо не различались. Таким образом, лечение цитиколином, начатое в первые 24 ч после развития ИИ и проводившееся на протяжении 6 нед, улучшало вероятность полного восстановления через 3 мес у пациентов с умеренным и тяжелым неврологическим дефицитом [37]. Также установлено положительное влияние цитиколина на когнитивный статус у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями [38].

По данным исследования ICTUS, не отмечено существенного влияния цитиколина на динамику неврологического статуса у больных ИИ, что связывают, в том числе с рядом особенностей этого исследования, включая сроки начала терапии, тяжесть больных и т. д. [36, 39]. Однако если объединить полученные в исследовании ICTUS данные с результатами других многоцентровых плацебоконтролируемых ис-

пытаний, то отмечается достоверное уменьшение степени инвалидизации в среднем на 14% в группе лечения цитиколином по сравнению с плацебо [40]. Не менее важным представляется вывод о том, что цитиколин безопасен при лечении инфаркта мозга умеренной или тяжелой степени. В клинических исследованиях цитиколина у пациентов с различными заболеваниями нервной системы, в том числе у пожилых больных и добровольцев, не наблюдалось серьезных нежелательных явлений, изменений анализа крови, ЭКГ, электроэнцефалограммы [41]. Схема назначения препарата: 1000 мг раствора цитиколина для приема внутрь 1 раз в день в течение 6–8 нед. Таким образом, препарат может быть использован у коморбидных больных — с сочетанием церебральных расстройств и кардиальной патологии.

Еще раз подчеркнем, что коррекционно-превентивное лечение КН у больных, перенесших инсульт, потенциально способствует не только улучшению качества жизни, но и позволяет обоснованно рассчитывать на улучшение отдаленного прогноза. Эти эффекты опосредуются повышением приверженности больных лечению и устойчивому соблюдению врачебных рекомендаций.

Таким образом, вторичная профилактика сердечно-сосудистых осложнений у больных, перенесших ИИ на фоне АГ, — многоступенчатая и мультидисциплинарная проблема. Несмотря на многообразие патогенетических механизмов сосудистых мозговых осложнений АГ, имеет место единство основных стратегий профилактики повторных церебральных и кардиальных нарушений. Ключевыми являются применение не только антигипертензивных средств, но и адекватной антитромботической терапии, статинов. Важнейшая роль отводится предупреждению и лечению КН, что также способствует повышению приверженности больных лечению и улучшению постинсультного прогноза, в том числе увеличению продолжительности и улучшению качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dzau V, Braunwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J.* 1991;121 (4 Pt 1):1244–63.
2. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, et al. The prognostic value of domain-specific cognitive abilities in acute first-ever stroke. *Neurol.* 2005;64(5):821–7.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Москва; 2010. [Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertiy peresmotr) [Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision)]. Moscow; 2010.]
4. Суслина ЗА, Гераскина ЛА, Фоныкин АВ. Артериальная гипертония и инсульт: связь и перспективы профилактики. *Атмосфера. Кардиология.* 2001;(1):5–7. [Suslina ZA, Geraskina LA, Fonyakin AV. Arterial hypertension and stroke: communication and prevention prospects. *Atmosfera. Kardiologiya.* 2001;(1):5–7. (In Russ.)]
5. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet.* 2000;355(9246):1955–64.
6. Верещагин НВ, Моргунов ВС, Гулевская ТС. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. Москва: Медицина; 1997. 228 с. [Vereshchagin NV, Morgunov VS, Gulevskaia TS. *Patologiya golovnogo mozga pri ateroskleroze i arterial'noi gipertonii* [Brain pathology at atherosclerosis and an arterial hypertension]. Moscow: Meditsina; 1997. 228 p.]
7. Попов СВ, Антонченко ИВ. Значение электрофизиологии сердца в выборе тактики лечения фибрилляции предсердий. *Практикующий врач.* 2001;2(20):14–8. [Popov SV, Antonchenko IV. Value of electrophysiology of heart in a choice of tactics of treatment of fibrillation of auricles. *Praktikuyushchii vrach.* 2001;2(20):14–8. (In Russ.)]
8. Фоныкин АВ, Гераскина ЛА, Суслина ЗА. Сравнительная оценка постоянной и пароксизмальной фибрилляции предсердий в патогенезе кардиоцеребральной эмболии. *Кардиология.* 2002;42(7):4–6. [Fonyakin AV, Geraskina LA, Suslina ZA. Comparative assessment of continuous and paroxysmal fibrillation of auricles in pathogenesis of cardiocerebral embolism. *Kardiologiya.* 2002;42(7):4–6. (In Russ.)]
9. Суслина ЗА, Фоныкин АВ, Петрова ЕА, Кистенев БА, Гераскина ЛА. Значение холтеровского мониторирования ЭКГ у больных в остром периоде ишемического инсульта. *Терапевтический архив.* 1997;69(4):24–6. [Suslina ZA, Fonyakin AV, Petrova EA, Kistenev BA, Geraskina LA. Value of holterovsky monitoring of an electrocardiogram at patients in the sharp period of an ischemic stroke. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;69(4):24–6. (In Russ.)]
10. Bladin ChF, Chambers BR. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke. *Stroke.* 1994;25(11):2179–82.
11. Суслина ЗА, Пирадов МА, редакторы. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 288 с. [Suslina ZA, Piradov MA, editors. *Insult: diagnostika, lechenie, profilaktika* [Stroke: diagnostics, treatment, prevention]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 288 p.]
12. Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE.

- Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology*. 1994;44(4):626–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.44.4.626>.
13. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. DOI: [10.1159/000131083](https://doi.org/10.1159/000131083). Epub 2008 May 6.
14. Фоякин АВ, Гераскина ЛА. Ключевые направления консервативной терапии при ишемическом инсульте. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;2:64–9. [Fonyakin AV, Geraskina LA. The key areas of medical therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;2:64–9. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2416>.
15. Rashid R, Leonardi-Bee J, Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke*. 2003;34(11):2741–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000092488.40085.15>. Epub 2003 Oct 23.
16. Bangalore S, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al. 2014 Eighth Joint National Committee Panel recommendations for blood pressure targets revisited: Results from the INVEST study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;(64):784–93. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.044>.
17. Gradman AH. Optimal blood pressure targets in older adults. How low is low enough? *J Am Coll Cardiol*. 2014;(64):794–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1153>.
18. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack. a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(7):2160–236. DOI: [10.1161/STR.0000000000000024](https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000024). Epub 2014 May 1.
19. Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012;43(12):3442–53. DOI: [10.1161/STR.0b013e318266722a](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318266722a). Epub 2012 Aug 2.
20. Amarencu P, Bogousslavsky J, Callahan A. 3rd, et al.; SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006;355(6):549–59. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa061894>.
21. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Клинические рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 3. 2009;8(6). [Diagnostics and correction of violations of a lipidic exchange with the purpose of prevention and atherosclerosis treatment. Clinical recommendations of VNOK. *Klinicheskie rekomendatsii VNOK. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. Prilozhenie 3. 2009;8(6). (In Russ.)]
22. Яхно НН. Когнитивные нарушения при инсульте. Москва: Антидор; 2006. 214 с. [Yakhno NN. Kognitivnye narusheniya pri insul'te [Cognitive violations at a stroke]. Moscow: Antidor; 2006. 214 p.]
23. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. [Cherdak MA, Parfenov VA. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.)]
24. Leys D, Henon H, Mackowiak-Cordoliani MA, Pasquier F. Poststroke dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):752–9. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70221-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70221-0).
25. Ballard C, Rowan E, Stephens S, et al. Prospective follow-up study between 3 and 15 months after stroke: Improvements and decline in cognitive function among dementia-free stroke survivors >75 years of age. *Stroke*. 2003;34(10):2440–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000089923.29724.CE>. Epub 2003 Sep 25.
26. Roman GS. Stroke, cognitive decline and vascular dementia the silent epidemic of 21st century. *Neuroepidemiol*. 2003;22(3):161–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000069885>.
27. PROGRESS Collaborative Group. Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001;358(9287):1033–41. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06178-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06178-5).
28. Schrader JS, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*. 2005;36(6):1218–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000166048.35740.a9>. Epub 2005 May 5.
29. Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, et al. Does aspirin protect against Alzheimer's dementia? A study in a Swedish population-based sample aged > or = 80 years. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):313–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-003-0618-y>. Epub 2003 Jun 25.
30. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. Low dose aspirin and cognitive function in the Women's Health Study cognitive cohort. *BMJ*. 2007;334(7601):987. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.39166.597836.B>. Epub 2007 Apr 27.
31. Knecht S, Oelschlager Ch, Duning Th, et al. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J*. 2008;29(17):2125–32. DOI: [10.1093/eurheartj/ehn341](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn341). Epub 2008 Jul 29.
32. Nyenhuis DL, Gorelick PB, Geenen EJ, et al. The pattern of neuropsychological deficits in vascular cognitive impairment – no dementia (vascular CIND). *Clin Neuropsychol*. 2004;18(1):41–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1080/13854040490507145>.
33. Gorelick PhB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713. DOI: [10.1161/STR.0b013e3182299496](https://doi.org/10.1161/STR.0b013e3182299496). Epub 2011 Jul 21.
34. Захаров ВВ, Яхно ВВ. Нарушения памяти. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2003. 160 с. [Zakharov VV, Yakhno VV. Narusheniya pamyati [Memory violations]. Moscow: GEOTAR-Media; 2003. 160 p.]
35. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vacular dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007;6(9):782–92. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70195-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70195-3).
36. Парфенов ВА. Цитиколин при ишемическом инсульте: исследование ICTUS. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;(4):71–6. [Parfenov VA. Citicoline for ischemic stroke: ICTUS trial. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2012;(4):71–6. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2012-426>.
37. Davalos A, Castillo J, Alvarez-Sabin J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*. 2002;33(12):2850–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000038691.03334.71>.
38. Saver JL, Wilterdink J. Choline precursors in acute and subacute human stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2002;(33):353.
39. Davalos A, Alvarez-Sabin J, Castillo J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349–57. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60813-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60813-7). Epub 2012 Jun 11.
40. Hankey GJ. How effective is citicoline for acute ischaemic stroke? *Lancet*. 2012;380(9839):318–20. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)60912-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60912-X). Epub 2012 Jun 11.
41. Lozano Fernandez R. Efficacy and safety of oral CDP-choline. Drug surveillance study in 2817 cases. *Arzneimittelforsch*. 1983;33(7A):1073–80.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Дайникова Е.И., Пизова Н.В.

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России, Ярославль, Россия
150000, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции

В статье обсуждаются такие понятия, как когнитивный резерв (КР) и когнитивные нарушения (КН). Представлены управляемые и некорректируемые факторы, влияющие на состояние когнитивного резерва. Рассмотрены факторы повышения КР и снижения риска развития деменции. Освещены механизмы развития сосудистых КН и роль сосудистого фактора в возникновении нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона. Обсуждаются вопросы коррекции КН при цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии. Показано значение концепции КР для планирования тактики ведения каждого пациента с целью профилактики деменции с использованием лекарственных и нелекарственных методов.

Ключевые слова: когнитивный резерв; когнитивные нарушения; лекарственные и нелекарственные методы коррекции.

Контакты: Наталия Вячеславовна Пизова; pizova@yandex.ru

Для ссылки: Дайникова ЕИ, Пизова НВ. Когнитивный резерв и когнитивные нарушения: лекарственные и нелекарственные методы коррекции. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2014;(спецвыпуск 2):62–68.

Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments

Dainikova E.I., Pizova N.V.

*Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl, Russia
5, Revolutsionnaya St. Yaroslavl 150000*

The paper discusses concepts, such as cognitive reserve (CR) and cognitive impairments (CI). It presents the controlled and uncorrectable factors that influence CR and considers the factors of increasing CR and reducing the risk of dementia. The mechanisms responsible for the development of vascular CIs and the role of vascular factor in the occurrence of neurodegenerative disease, primarily Alzheimer's disease and Parkinson's disease, are covered. The issues of correcting CIs in cerebrovascular and neurodegenerative diseases are discussed. The conception of CR is shown to be of value in the planning of management tactics for each patient to prevent dementia by drug and non-drug treatments.

Key words: cognitive reserve; cognitive impairments; drug and nondrug treatments.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova; pizova@yandex.ru

For reference: Dainikova EI, Pizova NV. Cognitive reserve and cognitive impairments: drug and nondrug treatments. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2014;(2S):62–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-62-68>

Термином «когнитивный резерв» (КР) обозначают способность мозга справляться с последствиями его повреждения в результате инсульта, травм, хронических цереброваскулярных, нейродегенеративных заболеваний или с возрастными изменениями, а также способность к функциональной компенсации и минимизации клинической манифестации когнитивной несостоятельности [1]. По данным многих проспективных исследований последних лет, лица с высоким КР имеют более низкий риск развития деменции [2]. В соответствии с концепцией КР вероятность развития деменции определяется врожденными структурно-функциональными особенностями головного мозга и такими приобретенными факторами, как уровень образования, интеллектуальные нагрузки в течение жизни, характер трудовой деятельности, стиль проведения досуга. В формировании КР рассматривается несколько гипотез. Согласно одним из них, структурные особенности, такие как объем мозга, высокая степень синаптических контактов, приобретают буферные функции по отношению к повреждению. Симптомы демен-

ции не появляются, пока не будет преодолен определенный порог повреждения. Прогрессирующая атрофия регионов мозга, несомненно, является основой для клинических проявлений деменции при нейродегенеративных заболеваниях. Однако корреляция между степенью повреждения мозга и когнитивными нарушениями (КН) не является линейной. Другие концепции КР объясняют функциональную устойчивость мозга к повреждению способностью более эффективно использовать существующие связи или рекрутировать при необходимости альтернативные мозговые пути, которые ранее (до повреждения) не вовлекались в решение подобных задач. Отличие заключается в оптимизации или максимизации обычных стратегий исполнения когнитивных задач, что позволяет поддерживать определенный уровень когнитивных процессов, несмотря на прогрессирующую нейродегенерацию [3]. Интересным представляется исследование С. Sole-Padullés и соавт. [4]. Авторы изучали активность различных территорий мозга у здоровых лиц пожилого возраста, пациентов с умеренными когнитивными нарушениями

(УКН) и больных с болезнью Альцгеймера (БА) с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) при выполнении заданий на невербальное запоминание. Было выявлено, что у здоровых пожилых людей более высокий КР был ассоциирован с большими размерами мозга и сниженной его активностью во время выполнения когнитивных заданий, что объясняется использованием более эффективных стратегий при их выполнении. В противовес этому у пациентов с УКН и БА более высокий КР наблюдался при повышенной активности мозга, несмотря на уменьшение его размеров, благодаря включению активных компенсаторных механизмов. Результаты данного исследования показывают, что степень выраженности атрофии мозга является хотя и предрасполагающим, но не облигатным фактором когнитивного снижения. Параметры фМРТ более точно отражают степень КР, чем размеры мозга: при больших объемах мозга меньшая активность соответствующих областей, ответственных за выполняемую когнитивную задачу, сопряжена с высоким когнитивным потенциалом, а при появлении атрофии мозга лучшие когнитивные показатели наблюдаются при повышении активности этих областей.

Раннее считалось, что полученный в раннем детстве опыт — наиболее значимый фактор для последующего развития интеллекта конкретного индивида. Позднее было выявлено, что поддержание интеллектуальной деятельности в течение последующей жизни является важным фактором в формировании КР [5]. Социальное поведение, положение индивида в социальной иерархии также оказывают влияние на состояние КР. N. Ghaffar и соавт. [6] показали, что изначально более высокий уровень интеллектуального развития и более активное социальное поведение, связанное с трудовой деятельностью и проведением досуга, оказывают положительное влияние на большую сохранность когнитивных функций в пожилом возрасте. S. Adam и соавт. [7] отметили превентивное действие в отношении развития БА и возрастного когнитивного снижения таких факторов, как более высокий исходный уровень КР, особенности образа жизни и социально-экономическое положение. Владение двумя языками (билингвизм) является еще одним фактором, обеспечивающим формирование и поддержание высокого уровня КР [8], и позволяет быстро переключаться с одного языка на другой во время общения, грамматически правильно строить фразы. Имеются наблюдения, показывающие, что взрослые и пожилые лица, владеющие двумя языками, по сравнению с их ровесниками, владеющими одним языком, значительно лучше выполняют нейропсихологические тесты. В Центре когнитивного старения и когнитивной эпидемиологии Университета Эдинбурга Т.Н. Вак и соавт. [9] оценивали влияние изучения второго языка на когнитивную деятельность в старшем возрасте с учетом интеллектуальных способностей в детстве. В ходе этого исследования ученые опирались на данные лотианской когорты 1936 года рождения, состоявшей из 835 носителей английского языка, которые родились и проживают в Эдинбурге (Шотландия). Участники прошли тест на интеллект в возрасте 11 лет, а затем — когда им было чуть больше 70 лет. Выяснилось, что 262 участника могли изъясняться по крайней мере еще на одном языке, кроме английского. Из них 195 выучили второй язык до 18 лет, 65 — после. Результаты показали, что у тех, кто говорил на двух и более языках, когнитивные способности были зна-

чительно лучше по сравнению со средними показателями в этом возрасте. Наибольший эффект наблюдался в общем уровне интеллектуального развития и чтении. При этом изменения отмечены как у людей, рано выучивших второй язык, так и у тех, кто выучил его в зрелом возрасте.

Другими управляемыми факторами повышения КР и снижения риска развития деменции являются образование, профессия, регулярная физическая активность [4]. Выяснилось, что пожилые люди, ведущие активный образ жизни, на 40% лучше ориентируются в пространстве, что соотносится с размерами их гиппокампа. Чем в лучшей спортивной форме находились пожилые люди, тем больше был их гиппокамп и лучше пространственная память [10]. Двухлетнее наблюдение за пожилыми мужчинами в возрасте 71–93 лет выявило, что у тех из них, кто в день проходил менее четверти мили, риск деменции повышался в 2 раза по сравнению с теми, кто ежедневно проходил как минимум 2 мили [11]. Десятилетнее наблюдение за пожилыми женщинами в возрасте 70–81 года показало, что регулярно занимавшиеся интенсивными физическими упражнениями имели существенно сниженный риск развития деменции по сравнению с женщинами, которые вели малоподвижный образ жизни [12, 13]. В то же время у больных с уже развившейся деменцией ежедневные занятия физкультурой в домашних условиях под руководством тренера продемонстрировали достоверное улучшение эмоционального фона, но не отразились на когнитивных функциях [14].

Возраст является самым сильным и независимым фактором риска снижения КР. В цитируемых исследованиях было отмечено, что когнитивные нарушения, которые выходят за пределы возрастной нормы, но не достигают выраженности деменции, встречаются у 11–17% пожилых и старых людей. Риск развития синдрома УКН в возрасте старше 65 лет в течение 1 года составляет 5%, в течение 4 лет — 19%. При этом в большинстве случаев синдром УКН является прогрессирующим. У пациентов с синдромом УКН деменция развивается в течение 1 года в 15% случаев (что достоверно чаще, чем в общей популяции пожилых лиц), а в течение 4 лет — в 55–70% [15]. С возрастом значительно снижаются такие когнитивные способности, как подвижный интеллект (когнитивная гибкость) — способность решать задачи, не опираясь на полученное образование или практический опыт. Значительно хуже пожилые люди выполняют задания на распределенное и избирательное внимание — им тяжелее концентрировать внимание на двух и более источниках информации или избирательно отслеживать только один источник информации, не обращая внимания на помехи. В заданиях на кратковременную память успешность пожилых людей зависит от сложности задачи. Предполагается, что в основе этого ухудшения лежит использование неэффективных стратегий заучивания (молодые при запоминании ряда цифр пытаются распределить их на отрезки, пожилые — стараются запомнить целиком). Ухудшаются процессы, связанные с высокоэффективными процессами контроля, которые в меньшей степени были нарушены у людей, владеющих двумя языками, которым для использования одного языка требовалось постоянное подавление знаний другого [16, 17]. Возможно, что снижение подвижного интеллекта у пожилых связано с уменьшением «резерва» клеток, из которых рекрутируются нейроны, специализирующиеся на вновь формируемых элементах индивидуального опыта [16].

В настоящее время подробно изучены молекулярные и клеточные механизмы развития деменции при нейродегенеративных заболеваниях, в частности при БА, и сосудистом поражении головного мозга. Помимо ряда патофизиологических механизмов, важная роль в повреждении мозгового вещества отводится эксайтотоксичности, которая рассматривается как избыточное воздействие возбуждающих нейротрансмиттеров, в частности глутамата и аспартата, или гиперстимуляции их рецепторов, что приводит к повреждению или гибели нейронов. Глутамат и аспартат являются одними из основных стимулирующих нейротрансмиттеров в головном мозге, в частности в новой коре и некоторых подкорковых образованиях. Благодаря их действию на постсинаптические мембраны развивается феномен потенции синапсов, создаются условия для формирования устойчивых связей между нейронами. Именно они обеспечивают процессы запоминания, приобретение новых навыков, обучение. Исключительно важную роль играют возбуждающие нейротрансмиттеры в процессах онтогенеза, влияя на процессы нейропластичности, включающие функциональную и структурную перестройку ткани головного мозга в ответ на различные воздействия [18–20].

Показано, что сосудистый фактор имеет важное значение для развития БА и болезни Паркинсона. В пожилом возрасте наличие цереброваскулярного заболевания сопровождается мозговой гипоксией и как следствие — оксидативным стрессом и нарушением функционирования митохондрий, что делает мозг чувствительным к реализации нейродегенеративных заболеваний посредством экспрессии патологических генов и необратимого процесса гибели клеток мозга. В последние годы интенсивно изучаются атеросклеротические сосудистые факторы риска и возможность снижения этого риска при БА [21]. Доказано, что выявление множественных очагов сосудистого происхождения при МРТ коррелирует с укорочением преclinical фазы БА [22] и ускорением начала нейродегенеративного процесса. У пациентов с БА и сочетанными множественными немными инфарктами в подкорковых областях обнаруживаются более выраженные клинические проявления деменции по сравнению с больными с БА без сопутствующей цереброваскулярной патологии, хотя у первых может быть выявлена меньшая степень отложения бета-амилоида при аутопсии [23]. В то же время мелкие субкортикальные очаги инфарктов в 10 раз чаще наблюдаются при аутопсии при наличии БА, чем при ее отсутствии. По одной из гипотез, объясняющих эти данные, церебральная ишемия, уменьшая энергетический потенциал клетки и приводя к оксидативному стрессу, вызывает нарушение баланса между генетически опосредованным синтезом белков (бета-амилоида и тау-протеина) и возможностями клетки справиться с элиминацией конформационно измененных белков, а повышенная продукция и отложение их в клетках мозга в свою очередь способствуют дальнейшей сосудистой дисрегуляции и ишемии [24]. В современных исследованиях приводятся доказательства отсроченного начала и торможения прогрессирования деменции у пациентов с БА при адекватном контроле сосудистых факторов риска [25, 26].

Сосудистые КН могут быть следствием как острых, так и хронических процессов, приводящих к очаговому

и/или диффузному поражению головного мозга и в дальнейшем к нарушению внутримозговых связей [27–29]. Механизмы развития сосудистых КН крайне разнообразны [30]. Так, когнитивное снижение может быть результатом нарушения кровотока по магистральным артериям головы или внутричерепным и внутримозговым артериям. Снижение когнитивной функции может явиться следствием кардио- или артерио-артериальных эмболий. В ряде случаев когнитивное снижение бывает обусловлено дисбалансом между артериальным притоком и венозным оттоком крови. В связи с этим сосудистые КН бесконечно многообразны по скорости развития патологических симптомов и особенностям клинической картины. Так, когнитивное снижение у пациента может возникнуть вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга; в таком случае наиболее вероятным вариантом течения заболевания будет постепенное или, возможно, ступенчатое нарастание выраженности симптомов. Когнитивное снижение также может быть следствием инсульта в стратегической зоне, важной для когнитивного функционирования: таламусе, гиппокампе, базальных ганглиях, стволе головного мозга и лобных долях. Инсульт в этих зонах может быть единственным проявлением цереброваскулярной патологии; в таком случае при неврологической визуализации не определяются другие признаки сосудистого церебрального процесса, поэтому КН могут быть ошибочно расценены как проявления другого заболевания [27, 28]. Один из вариантов развития КН — поражение мелких сосудов головного мозга. В таком случае заболевание характеризуется неуклонным прогрессированием и по течению напоминает БА. В клинической картине в отличие от БА преобладают нарушения регуляции и скорости психических процессов — снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Рано развиваются и обычно выражены нарушения поведения; в неврологическом статусе также можно отметить признаки поражения лобно-подкорковых связей — апраксию ходьбы, падения, нарушения речи по типу динамической дисфазии, нарушение тазовых функций, феномен противоудержания, псевдобульбарный синдром, хватательные рефлексы. У пожилых пациентов часто наблюдается развитие КН вследствие церебральной гипоперфузии. В этом случае механизм развития КН основывается на снижении частоты сердечных сокращений в ночное время, что особенно выражено у пациентов пожилого и старческого возраста. Аналогичные изменения могут быть следствием избыточной гипотензивной терапии или ортостатической гипотензии. Обычно гипоперфузионные КН развиваются в ночное время или сразу после сна. Просыпаясь, пациент не сразу может понять, спит он или нет, часто возбужден, принимает увиденный сон за реальность. Эти симптомы исчезают через несколько часов. В последующем развиваются КН или нарастает выраженность уже имеющегося когнитивного дефицита. Связь инсульта и КН чрезвычайно многообразна. С учетом предыдущего состояния когнитивных функций, сопутствующей патологии, объема и локализации нарушения мозгового кровообращения частота развития деменции после инсульта варьирует в крайне широких пределах и составляет, по данным разных исследователей, от 4 до 41% [31, 32].

Выявлена связь не только между факторами риска сердечно-сосудистого заболевания, включающими возраст,

пол, систолическое артериальное давление (АД), прием антигипертензивных препаратов, уровень общего холестерина, липопротеинов высокой плотности и др., и степень отложения бета-амилоида в головном мозге, по данным PIB ([11C] Pittsburgh compound B), позитронно-эмиссионной томографии [16, 33].

Повышение цереброваскулярного риска ассоциируется со снижением вазореактивности в области гиппокампа и корковых регионов височных долей в ответ на гиперкапнию [34]. Корреляция сосудистых факторов риска со снижением сосудистой реактивности является свидетельством эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушению функциональной гиперемии при наличии сосудистых факторов риска еще в отсутствие цереброваскулярного заболевания.

КР индивида играет роль в предупреждении развития деменции и замедлении темпов прогрессирования когнитивного снижения, но не исключает применения адекватно подобранной лекарственной терапии. Практическое значение концепции КР заключается в использовании ее для планирования тактики ведения каждого пациента с целью профилактики развития деменции с помощью лекарственных и нелекарственных методов. Так, в ряде клинических исследований установлена эффективность когнитивных тренировок, способных замедлить развитие когнитивного снижения у пожилых людей, а также улучшить их мыслительные способности [35, 36].

Пациентам с УКН могут назначаться ингибиторы ацетилхолинэстеразы (донепезил, галантамин, ривастигмин и др.), предшественники ацетилхолина (холина альфосцерат, цитиколин), антиглутаматергические средства (мемантин), метаболические и сосудистые препараты. В руководстве Американской академии неврологии («Continuum») в разделе «Деменция» для профилактики сосудистых УКН и деменции рекомендуется лечение артериальной гипертензии (АГ), способствующее уменьшению риска инсульта и появления новых лакунарных очагов в подкорке. Антиагреганты являются средствами первичной и вторичной профилактики инсульта и хронических цереброваскулярных заболеваний, однако результаты последних исследований говорят о недопустимости назначения аспирина пациентам с БА из-за высокого риска геморрагий [37, 38].

В связи с этим на повестке дня — поиск безопасных средств с мультимодальным действием, среди которых зарекомендовавший себя с 1972 г. ницерголин (сермион), уникальность и эффективность которого подтверждены в исследованиях последних лет. Ницерголин зарегистрирован более чем в 50 странах, применяется свыше 30 лет в терапии когнитивных, аффективных, поведенческих расстройств у пожилых людей [39]. Ницерголин — производное алкалоида спорыньи, проявляет альфа-адреноблокирующее действие. Кроме эрголинового ядра, содержит бромзамещенный остаток никотиновой кислоты, что обеспечивает его периферический вазодилатирующий эффект. Препарат обладает широким спектром действия: 1) в качестве антагониста альфа-адренорецептора индуцирует расширение кровеносных сосудов и ускоряет артериальный кровоток; 2) улучшает функции холинергических и катехоламиновых нейротрансмиттеров; 3) ингибирует агрегацию тромбоцитов; 4) повышает метаболическую активность, что в свою очередь увеличивает утилизацию кислорода и глюкозы; 5) улучшает трофику нервной ткани, проявляет антиоксидантные свойства [40]. Воз-

никающее под влиянием ницерголина улучшение метаболических процессов в паренхиме головного мозга было подтверждено данными спектроскопии [41]. При этом препарат положительно влияет на базовые, фундаментальные молекулярные процессы, лежащие в основе возникновения и прогрессирования деменции [39, 41].

За время использования препарата возросла рациональность его назначения. Первоначально ницерголин рассматривали как вазоактивное вещество и назначали главным образом при цереброваскулярных расстройствах. Дальнейшие исследования показали, что фармакологический профиль ницерголина более комплексный, и препарат начали применять при различных формах деменции, включая БА [39, 42]. В последние годы в плацебоконтролируемых исследованиях продемонстрировано успешное применение ницерголина при деменциях различного генеза [41–44]. Важными являются нейромедиаторные эффекты ницерголина. Препарат влияет на холинергические процессы в мозге. Ослабление холинергической нейромедиации рассматривается как ведущее звено в развитии возрастных нарушений памяти, когнитивных функций, в патогенезе различных нейродегенеративных заболеваний головного мозга [45]. Ницерголин повышает синтез ацетилхолина путем активации холин-ацетилтрансферазы, улучшает высвобождение ацетилхолина из пресинаптических терминалей, уменьшает распад ацетилхолина путем ингибирования ацетилхолинэстеразы, нормализует содержание постсинаптических М-холинорецепторов в различных отделах ЦНС, стимулирует рецептор-эффекторные реакции путем активации фосфоинозитидного каскада [46]. Ницерголин оказывает прямое протективное действие в отношении образования бета-амилоида, активируя транслокацию фермента протеинкиназы С [39]. Кроме того, ницерголин обладает разнообразными нейропротекторными свойствами: стимулирует обратный захват глутамата и препятствует развитию опосредованных глутаматом нейротоксических эффектов при гипоксии, оказывает антиапоптозное, антиоксидантное действие, стимулирует образование фактора роста нервов (нейротрофический эффект), способствующего сохранности холинергических нейронов, регулирует обмен кальция в нервной ткани [39]. Еще один компонент действия ницерголина — стимуляция оксида азота [47]. По современным представлениям, оксид азота не только обладает вазорегулирующими свойствами в отношении сосудов головного мозга, но и обеспечивает процессы обучения и памяти [39].

Ницерголин с успехом используется для лечения деменций различного генеза. Эффективность препарата при умеренной и выраженной БА отмечена в многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом рандомизированном исследовании, проведенном в 33 европейских центрах (Италии, Швеции, Великобритании, Бельгии и Германии) [48]. В первых исследованиях, посвященных изучению эффективности ницерголина при деменциях, для оценки использовали клиническую гериатрическую шкалу Сандоз и шкалу общего клинического впечатления, в последующих работах — краткую шкалу оценки психического статуса и шкалу для оценки БА [41]. Различия в клиническом эффекте между группой пациентов, получавших ницерголин, и пациентов, получавших плацебо, составили от 5 до 30% и зависели от длительности курса терапии и характеристик включенных в исследование больных [49]. Положительный

эффект препарата в виде уменьшения выраженности КН и поведенческих расстройств отмечается, по некоторым данным, почти у 89% больных (при назначении плацебо улучшение, обычно преходящее, наблюдали в 26–50% случаев) [40]. По данным клинических исследований [41, 50, 51], при лечении ницерголином улучшение отмечается как у пациентов с БА, так и с сосудистой (мультиинфарктной) деменцией. Ницерголин эффективен при различных типах сосудистой деменции, включая мультиинфарктную [43, 52]. С увеличением продолжительности курса лечения с 6 до 12 мес возрастает и эффективность терапии [49]. Помимо этого, на фоне лечения ницерголином замедляется прогрессирование КН [39], различия между группами больных, получавших ницерголин или плацебо, нарастают с увеличением срока исследования [53]. Весьма показательны результаты оценки эффективности ницерголина при длительной (24 мес) терапии у пациентов с лейкоареозом на фоне АГ, но без деменции: отмечалось замедление прогрессирования КН и улучшение некоторых нейропсихологических параметров (память, внимание) [54].

У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после курса терапии ницерголином наблюдается улучшение субъективного состояния в виде уменьшения или прекращения головной боли, головокружения, шума в голове, утомляемости [55]. По данным нейропсихологического тестирования выявлено достоверное уменьшение времени выполнения заданий по таблицам Шульце [55]. Положительное действие препарата сохранялось длительно после окончания терапии.

Ницерголин может использоваться в качестве дополнительного лечения у пациентов с цереброваскулярными заболеваниями [56, 57]. Долгосрочная эффективность препа-

рата оценена в двойном слепом многоцентровом рандомизированном исследовании у пациентов с сосудистой деменцией легкой и умеренной степени тяжести [53]. Уже на раннем этапе лечения (через 4 нед) отмечалось улучшение когнитивных и восстановление неврологических функций, которое сохранялось в отдаленные сроки наблюдения. На момент окончания курса терапии ницерголином у 53% пациентов состояние оценивалось как значительное улучшение, у 35% — как стабильное, в то время как у большинства (около 90%) пациентов, принимавших плацебо, оно либо осталось стабильным, либо ухудшилось.

Важной стороной клинико-фармакологического профиля ницерголина являются его безопасность и минимальный потенциал межлекарственного взаимодействия. Препарат хорошо переносится. Нежелательные явления, возникающие на фоне его приема, являются типичными для всего класса производных спорыньи, носят преходящий характер, легко или умеренно выражены, проходят самостоятельно без дополнительного лечения.

Таким образом, ницерголин используется в клинической практике почти 40 лет. За это время накопился значительный опыт его применения при различных состояниях. Ницерголин продемонстрировал существенно более широкий спектр действия. Его высокая терапевтическая эффективность основана на сочетании вазоактивного, антиагрегантного, метаболического, полинейромедиаторного и нейропротективного эффекта, что выражается в уменьшении когнитивных, аффективных, соматических и поведенческих расстройств, т. е. в ноотропном действии. Сочетание эффективности с хорошей переносимостью делает ницерголин весьма востребованным, особенно в неврологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8(3):448–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617702813248>.
2. Perneczky R, Alexopoulos P, Schmid G, et al. Cognitive reserve and its relevance for the prevention and diagnosis of dementia. *Nervenarzt.* 2011;82(3):325–30,332–5. DOI: 10.1007/s00115-010-3165-7.
3. Stern Y. Exploring the neural basis of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003;25(5):691–701.
4. Sole-Padullés C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Brain structure and function related to cognitive reserve variables in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2009;30(7):1114–24.
5. Scarmeas N, Zarahn E, Anderson K, et al. Association of life activities with cerebral blood flow in Alzheimer disease: implications for the cognitive reserve hypothesis. *Arch Neurol.* 2003;60(3):359–65. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.60.3.359>.
6. Ghaffar N, Fiati M, Feinstein A. Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis. *PLoS.* 2012;7(10):e47206. DOI: 10.1371/journal.pone.0047206. Epub 2012 Oct 5.
7. Adam S, Bonsang E, Grotz C, Perelman S. Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging.* 2013;(8):377–90. DOI: 10.2147/CIA.S39921. Epub 2013 Apr 11.
8. Bialystok E, Craik F, Klein R, Viswanathan M. Bilingualism, aging, and cognitive control: evidence from the Simon task. *Psychol Aging.* 2004;19(4):290–303. DOI: <http://dx.doi.org/10.1037/0882-7974.19.2.290>.
9. Bak TH, Nissan JJ, Allerhand MM, Deary IJ. Does bilingualism influence cognitive aging? *Ann Neurol.* 2014;75(6):959–63.
10. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(7):3017–22. DOI: 10.1073/pnas.1015950108. Epub 2011 Jan 31.
11. Abbott RD, White L, Ross GW, et al. Walking and Dementia in Physically Capable Elderly Men. *JAMA.* 2004;292(12):1447–53. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1447>.
12. Carneas N, Levy G, Tang MX, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001;57(12):2236–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.12.2236>.
13. Weuve J, Kang JH, Manson JAE. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA.* 2004;292(12):1454–61. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.292.12.1454>.
14. Teri L, Gibbons LE, McCurry SM. Exercise plus behavioral management in patients with alzheimer disease (a randomized controlled trial). *JAMA.* 2003 Oct 15;290(15):2015–22. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.290.15.2015>.
15. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных расстройств в пожилом возрасте: диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал.* 2004;12(10):573–7. [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive frustration at advanced age: diagnostics and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2004;12(10):573–7. (In Russ.)]
16. Слободин ТН, Горева АВ. Когнитивный резерв: причины снижения и защитный механизм. *Международный неврологиче-*

- ский журнал. 2012;49(3):45–51. [Slobodin TN, Goreva AV. Cognitive reserve: reasons of decrease and protective mechanisms. *International neurological journal*. 2012;49(3):45–51. (In Russ.)]
17. Fernandes MA, Craik F, Bialystok E, et al. Effects of bilingualism, aging, and semantic relatedness on memory under divided attention. *Canadian Journal of Experimental Psychology*. *Can J Exp Psychol*. 2007;61(2):128–41.
18. Камчатнов ПР. Когнитивный резерв, когнитивные нарушения и возможности их медикаментозной коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2014;114(3):87–91. [Kamchatnov PR. Cognitive reserve, cognitive impairment and possibilities of their pharmacological correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2014;114(3):87–91. (In Russ.)]
19. Dhawan J, Benveniste H, Luo Z, et al. A new look at glutamate and ischemia: NMDA agonist improves long-term functional outcome in a rat model of stroke. *Future Neurol*. 2011;6(6):823–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/fnl.11.55>.
20. Гусев ЕИ, Камчатнов ПР. Пластичность головного мозга в норме и патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2004;104(2):73–80. [Gusev EI, Kamchatnov PR. Plasticity of a brain in norm and pathology. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2004;104(2):73–80. (In Russ.)]
21. Frisoni GB, Galuzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurology*. 2002;249(10):1423–32.
22. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *Stroke*. 2006;37(4):1010–5. Epub 2006 Feb 23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000206439.62025.97>.
23. Mendoca AD, Ribeiro F, Guerreiro M, et al. Clinical significance of subcortical vascular disease in patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol*. 2005;12(2):125–30. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2004.00892.x>.
24. Song IU, Kim JS, Kim YI. Clinical significance of silent cerebral infarctions in patients with Alzheimer's disease. *Cogn Behav Neurol*. 2007;20(2):99–106.
25. Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002;(203–204):29–34.
26. Dhat NR. Linking cardiometabolic disorders to sporadic Alzheimer's disease: a perspective on potential mechanism and mediators. *J Neurochemistry*. 2010;115(3):551–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06978.x>.
27. Левин ОС. Когнитивные нарушения в практике невролога. Москва; 2006. [Levin OS. *Kognitivnye narusheniya v praktike nevrologa* [Cognitive violations in practice of the neurologist]. Moscow; 2006.]
28. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. [Cherdak MA, Parfenov VA. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.)]
29. Palmer K, Wang H-X, Backman L, et al. Differential evolution of cognitive impairment in nondemented older persons. *Am J Psychiatry*. 2002;159(3):436–42. DOI: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.159.3.436>.
30. Пизова НВ. Амбулаторное ведение больных после тяжелого инсульта с деменцией. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013;(4):78–83. [Pizova NV. Outpatient management after severe stroke with dementia. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2013;(4):78–83. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2460>.
31. Парфенов ВА. Артериальная гипертония и инсульт. *Неврологический журнал*. 2001;(6):4–7. [Parfenov VA. Arterial hypertension and stroke. *Nevrologicheskiy zhurnal*. 2001;(6):4–7. (In Russ.)]
32. Яхно НН, Парфенов ВА, Климов ЛВ. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе. I Российский международный конгресс: цереброваскулярная патология и инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Приложение Инсульт*. 2003;103(9s):171. [Yakhno NN, Parfenov VA, Klimov LV. Cognitive frustration at an ischemic stroke in carotid system. I Russian international congress: tserebrovaskulyarny pathology and stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Issue Stroke*. 2003;103(9s):171. (In Russ.)]
33. Reed BR, Marchant NL, Jagust WJ, et al. Coronary risk correlates with cerebral amyloid deposition. *Neurobiol Aging*. 2012;33(9):1979–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.10.002>.
34. Glogzik L, Rusinek H, Brys M, et al. Framingham cardiovascular risk profile correlates with impaired hippocampal and cortical vasoreactivity to hypercapnia. *J Cerebral Blood Flow Metabolism*. 2011;31(2):671–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2010.145>. Epub 2010 Sep 15.
35. Eckroth-Bucher M, Siberski J. Preserving cognition through an integrated cognitive stimulation and training program. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2009;24(3):234–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1533317509332624>.
36. Willis S, Tennstedt S, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006;296(25):2805–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.296.23.2805>.
37. Biffi A, Halpin A, Towfighi A. Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology*. 2010;75(8):693–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181eee40f>.
38. Thoonson H, Richard E, Bentham P. Aspirin in Alzheimer's disease: increased risk of intracerebral hemorrhage: cause for concern? *Stroke*. 2010;41(11):2690–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.109.576975>.
39. Winblad B, Carfagna N, Bonura L, et al. Nicergoline in dementia. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential. *CNS Drugs*. 2000;(14):267–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00023210-200014040-00003>.
40. Fariello RG. Treatment of impaired cognition with nootropic drugs: nicergoline versus the state of the art. *Funct Neurol*. 1997;12(3–4):221–5.
41. Winblad B, Fioravanti M, Dolezal T, et al. Therapeutic use of nicergoline. *Clin Drug Investig*. 2008;28(9):533–52. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200828090-00001>.
42. Fioravanti M, Flicker L. Efficacy of nicergoline in dementia and other age associated forms of cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003159.
43. Pantoni L. Treatment of vascular dementia: evidence from trials with noncholinergic drugs. *J Neurol Sci*. 2004;226(1–2):67–70.
44. Li XF, Hu CL. Effect of nicergoline on cognition function of patients with cerebral infarction. *Chinese J Clinical Rehabilitation*. 2005;9:186–7.
45. Hock C. Biochemical aspects of dementia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2003;5(1):27–34.
46. Ogawa N, Asanuma M, Hirata H, et al. Cholinergic deficits in aged rat brain are corrected with nicergoline. *Arch Gerontol Geriatr*. 1993;16(2):103–10. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943\(93\)90001-X](http://dx.doi.org/10.1016/0167-4943(93)90001-X).
47. Бурчинский СГ. Вазотропная фармакотерапия: новые аспекты. *Журнал практика ликаря*. 2001;6:57–60. [Burchinskii SG. Vazotropny pharmacotherapy: new aspects. *Zhurnal praktika likarya*. 2001;6:57–60. (In Russ.)]
48. Winblad B, Bonura ML, Rossini BM, et al. Nicergoline in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. A European multicentre trial. *Clin Drug Investig*. 2001;(21):621–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.2165/00044011-200121090-00004>.
49. Crook TH. Nicergoline: Parallel evolution of clinical trial methodology and drug development in dementia. *Dement Geriat Cogn Dis*. 1997;8(1):22–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000106667>.
50. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer

type and multi-infarct dementia: a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacol (Berl)*. 1995;117(4):385–95. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1007/BF02246209>.

51. Saletu B, Anderer P, Semlitsch HV.

Relations between symptomatology and brain function in dementias: Double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping studies with nicergoline. *Dement Geriat Cogn Dis*. 1997;8(1):12–21. DOI:

<http://dx.doi.org/10.1159/000106666>.

52. Baskys A, Hou AC. Vascular dementia:

Pharmacological treatment approaches and perspectives. *Clin Intervent Aging*.

2007;2(3):327–35.

53. Nappi G, Bono G, Merlo G, et al. Long-

term nicergoline treatment of mild to moderate senile dementia. Results of a multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Invest*. 1997;(13):308–16. DOI:

<http://dx.doi.org/10.2165/00044011-199713060-00003>.

54. Bes A, Orgogozo J-M, Poncet M, et al.

A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis.

Eur J Neurol. 1999;6(3):313–22.

DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.630313.x>.

55. Руденко ГМ, Музыченко АП. Результаты клинического изучения препарата сермион (анализ данных фармакологического коми-

тета). Москва; 1987. 31 с. [Rudenko GM, Muzychenko AP. Rezul'taty klinicheskogo izucheniya preparata sermion (analiz dannykh farmakologicheskogo komiteta) [Results of clinical studying of a preparation sermion (analysis of data of pharmacological committee)]. Moscow; 1987. 31 p.]

56. Kamizaki Y. Sermion (nicergoline) therapy for sleeplessness associated with cerebrovascular disease. *Pharma Medica*. 2004;22(3):169–75.

57. Katsumata T, Katayama Y. Treatment by medicine which improves cerebral circulation and metabolism. *Nippon Rinsho*. 2006;64 Suppl 8:81–4.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Преображенская И.С.

Клиника нервных болезней ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия
119992, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 1

Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями

Обсуждаются возможности применения антагониста NMDA-рецепторов мемантина у пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями (КН). Приводятся данные литературы и результаты собственных исследований эффективности и безопасности лечения пациентов с сосудистой деменцией и умеренными КН сосудистой природы.

Представлены результаты российского многоцентрового исследования эффективности и безопасности акатинола мемантина у пациентов с КН, включавшего 240 пациентов (средний возраст — 69,5±5,5 года) с умеренными КН или легкой деменцией (общий балл по краткой шкале оценки психического статуса — КШОПС— 22–28). В основную группу вошли 148 пациентов, принимавших во время наблюдения акатинол мемантин, в группу сравнения — 92 пациента, не получавших лечение акатинолом. Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологического статуса и выраженности эмоциональных расстройств при включении в исследование (до начала лечения), а также через 1,5; 3 и 6 мес терапии. На фоне терапии акатинолом мемантином достоверно уменьшились выраженность КН (уменьшение общего балла по КШОПС; $p < 0,00000$), нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми действиями (динамика общего балла батареи лобной дисфункции; $p < 0,00000$), мнестических расстройств, зрительно-пространственных нарушений ($p < 0,00000$), достоверно увеличилась беглость речи ($p < 0,00000$), уровень внимания ($p < 0,00000$). Эффект терапии проявился на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. Проведенное исследование показало, что акатинол мемантин является эффективным симптоматическим средством для лечения как умеренных КН, так и легкой деменции.

Ключевые слова: деменция; антагонисты NMDA-рецепторов; мемантин; сосудистая деменция; смешанная деменция; умеренные когнитивные нарушения.

Контакты: Ирина Сергеевна Преображенская; irinasp2@yandex.ru

Для ссылки: Преображенская ИС. Антагонисты NMDA-рецепторов в лечении пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(спецвыпуск 2):69–74.

NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments

I.S. Preobrazhenskaya

*Clinic of Nervous System Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
11, Rossolimo St., Build. 1, Moscow 119992*

The paper discusses the possibilities of using the NMDA receptor antagonist memantine in patients with vascular cognitive impairments (CIs). The author gives the data available in the literature and the results of her investigations into the efficiency and safety of treatment in patients with vascular dementia and moderate vascular CIs.

The paper presents the results of a Russian multicenter trial of the efficacy and safety of akatinol memantine in patients with CIs, which enrolled 240 patients (mean age 69.5±5.5 years) with moderate CIs or mild dementia (the total Mini-Mental State Examination (MMSE) scores were 22–28). A study group included 148 patients who took akatinol memantine during a follow-up; a comparison group consisted of 92 patients who did not. Therapeutic effectiveness was evaluated using the quantitative neuropsychological scales and from changes in the somatic and neurological status and in the magnitude of emotional disorders at the inclusion in the study (before treatment initiation) and at 1.5, 3, and 6 months of therapy. During akatinol memantine therapy, there were significant reductions in the degree of CIs (lower total MMSE scores; $p < 0.00000$), abnormalities in programming, generalization, and control over performed actions (a change in the total frontal lobe dysfunction battery scores; $p < 0.00000$), and memory disorders, a significant increase in speech fluency ($p < 0.00000$) and attention level ($p < 0.00000$), and a decrease in the degree of visuospatial deficits ($p < 0.00000$). The effect of the therapy showed itself at its 3 months and continued to rise later on. The performed trial has indicated that akatinol memantine is an effective symptomatic drug to treat both moderate CIs and mild dementia.

Key words: dementia; NMDA receptor antagonists; memantine; vascular dementia; mixed dementia; moderate cognitive impairments.

Contact: Irina Sergeevna Preobrazhenskaya; irinasp2@yandex.ru

For reference: Preobrazhenskaya IS. NMDA receptor antagonists in the treatment of patients with vascular cognitive impairments.

Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2014;(2S):69–74.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-69-74>

В качестве средства базисной симптоматической терапии деменции официально рекомендованы два класса лекарственных препаратов — ингибиторы ацетилхолинэстеразы и антагонисты NMDA-рецепторов (рецепторы N-метил-

D-аспартата). Действие последних основывается на снижении активности церебрального глутамата — основного возбуждающего нейротрансмиттера ЦНС. Активирующее действие глутамата на нейроны осуществляется через ионо-

тропные и метаболитные рецепторы с последующим открытием кальциевых каналов и поступлением ионов кальция и натрия внутрь клетки. Это меняет поляризацию мембраны нейрона и может лежать в основе формирования им электрического импульса [1–5]. Однако этот же механизм задействован при так называемой программированной клеточной смерти (апоптозе), когда избыточное поступление кальция внутрь клетки необратимо меняет заряд клеточной мембраны, что приводит к смерти нейрона. Гибель клеток ЦНС по типу апоптоза характерна для многих заболеваний ЦНС, в частности для нейродегенеративного и сосудистого поражения головного мозга [6, 7].

Различают три вида рецепторов – AMPA (рецепторы альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионата), каинатные и NMDA. Данные подвиды рецепторов отличаются специализацией – активация ионотропных рецепторов приводит к открытию ионных каналов и деполяризации клеточных мембран; метаболитные рецепторы участвуют в передаче возбуждения внутри клетки; NMDA-рецепторы избирательно регулируют проницаемость клеточной мембраны для ионов калия, натрия и кальция [3, 8, 9].

Изменения чувствительности глутаматных рецепторов описаны при болезни Альцгеймера (БА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), болезни Паркинсона, мультисистемной атрофии, прогрессирующем надъядерном параличе и многих других нейрональных дегенерациях [2, 9–15]. Повышение активности глутамата является началом гибели клетки с последующим формированием ацетилхолинергического, дофаминергического, норадренергического или смешанного нейромедиаторного дефицита в зависимости от локализации поражения при том или ином нейродегенеративном заболевании. Таким образом, снижение активности рецепторов, запускающих каскад апоптоза, предположительно может уменьшать как скорость развития нейродегенерации, так и симптомы болезни вследствие повышения выживаемости тех или иных популяций нейронов.

Сосудистые когнитивные нарушения (КН), возникающие в результате острой или хронической церебральной ишемии, также в значительной степени опосредованы изменением чувствительности глутаматных рецепторов. В экспериментах было показано, что хроническая ишемия головного мозга активирует систему глутамата и приводит к клеточным изменениям, похожим на таковые при нейрональных дегенерациях [5, 8, 13].

Таким образом, изменение состояния глутаматных рецепторов и уровня церебрального глутамата – универсальный механизм, характеризующий патологический процесс при развитии как сосудистых, так и нейродегенеративных КН.

К препаратам, действующим на глутаматергическую систему, относится антагонист NMDA-рецепторов мемантин – 1-амино-3,5-диметил-адамантан (мемантин). Препарат быстро и обратимо связывается с NMDA-рецепторами, что выгодно отличает его от других антагонистов NMDA-рецепторов и лежит в основе эффективности и доказанной безопасности мемантина. Действие препарата продемонстрировано на многих экспериментальных моделях: при церебральном инфаркте, кровоизлиянии, хронической ишемии, травматическом повреждении и других состояниях. В экспериментах показано, что на фоне применения акатинола мемантина уменьшаются объем и степень нейронального повреждения, что в свою очередь дало основание для описа-

ния его предположительных нейропротективных свойств [6, 11, 13, 16, 17].

Исследования эффективности мемантина традиционно начались с оценки его влияния на выраженность КН у пациентов с БА. Так, плацебоконтролируемое исследование эффективности акатинола мемантина при тяжелой БА, выполненное у 166 пациентов, показало достоверное уменьшение выраженности КН и поведенческих расстройств, а также улучшение адаптации [18, 19]. В более позднем исследовании у пациентов с умеренной и легкой деменцией при БА [20] также отмечено достоверное уменьшение выраженности КН на фоне лечения акатинолом. Исследование эффективности комбинированной терапии (акатинол мемантин + ингибитор ацетилхолинэстеразы) у пациентов с БА показало, что сочетанное применение этих двух препаратов характеризуется лучшим клиническим эффектом, чем монотерапия ингибиторами ацетилхолинэстеразы [21].

Данные экспериментальных исследований, свидетельствующие о том, что мемантин повышает выживаемость нейронов в условиях церебральной ишемии, способствовали оценке его эффективности у пациентов с сосудистой деменцией. Результаты двух рандомизированных плацебоконтролируемых исследований убедительно показали, что акатинол мемантин уменьшает выраженность КН и психических нарушений у пациентов с сосудистой деменцией [22, 23]. Этот эффект представляется особенно важным, учитывая недостаточную эффективность другого класса симптоматических противодементных препаратов – ингибиторов ацетилхолинэстеразы – в лечении сосудистой деменции. Исследования ингибиторов ацетилхолинэстеразы при сосудистой деменции показали их недостаточную или сомнительную эффективность, если деменция не является смешанной (сосудистой и нейродегенеративной). Таким образом, в лечении сосудистой деменции мемантин является симптоматическим лекарственным средством первого выбора в отличие от БА, при которой в ранней стадии предпочтение отдают ингибиторам ацетилхолинэстеразы.

Проведенное нами исследование [24] 13 пациентов с БА (средний возраст $71,3 \pm 5,2$ года), 9 со смешанной деменцией (средний возраст $73,5 \pm 3,8$ года), 15 с ДТЛ (средний возраст $73,6 \pm 1,4$ года) показало, что на фоне лечения акатинолом мемантином уменьшается выраженность КН у пациентов с различными причинами деменции. Скорость уменьшения симптомов и эффективность лечения были выше у пациентов со смешанной деменцией, чем у пациентов с БА и ДТЛ. Достоверное уменьшение выраженности КН было достигнуто через 3 мес лечения акатинолом мемантином в дозе 20 мг/сут. К 6-му месяцу терапии у пациентов с БА и ДТЛ отмечалась стабилизация симптомов, а у пациентов со смешанной деменцией – дальнейшее уменьшение выраженности КН.

Несомненные сложности представляет лечение недементных КН. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы не продемонстрировали достоверного эффекта у таких больных. Попытки использовать в лечении недементных КН препараты других групп, предположительно влияющие на когнитивные функции (нестероидные противовоспалительные препараты, эстрогены, витамин Е, блокаторы кальциевых каналов и др.), также завершились неудачей. В настоящее время в лечении умеренных КН применяются в основном препараты неспецифического действия (сосудистые, метаболические и т. п.), что неверно, поскольку основным принци-

пом терапии КН любой этиологии является обязательное начало лечения с патогенетических лекарственных средств с присоединением в дальнейшем препаратов базисной симптоматической терапии [25].

На долю сосудистой и смешанной деменции приходится около 15% всех случаев деменции, эти виды деменции встречаются примерно в 3 раза реже, чем БА. Умеренные КН, напротив, часто являются следствием сосудистого поражения головного мозга. Частота умеренных сосудистых КН зависит от выраженности сосудистых факторов риска и в значительной степени от распространенности в популяции таких факторов риска, как употребление жирной пищи, курение, отказ от активного образа жизни, занятий спортом. Кроме того, качество медицины – несвоевременное выявление, позднее или неправильное лечение кардиальной патологии, артериальной гипертензии (АГ), гиперхолестеринемии, сахарного диабета (СД) – непосредственно влияет на частоту сосудистых КН в популяции.

Сосудистые КН могут быть следствием острых и хронических сосудистых повреждений головного мозга. КН возникают в результате недостаточности кровообращения по магистральным артериям головы или по внутримозговым артериям, кардиальных или артерио-артериальных эмболий либо нарушения взаимоотношений между артериальным притоком и венозным оттоком крови. Скорость развития сосудистых КН может быть различной. При мультиинфарктном поражении головного мозга КН развиваются постепенно, в течение нескольких лет, с эпизодами внезапного нарастания выраженности симптомов. При вовлечении так называемой стратегической зоны – отдела мозга, играющего важную роль в формировании когнитивных функций (гиппокамп, таламус, базальные ганглии, ствол головного мозга, лобные доли), – КН возникают остро. Иногда сосудистые КН являются следствием большого по объему инсульта. В этом случае при дифференциальной диагностике КН следует учитывать как локализацию (поражение стратегических зон), так и объем инсульта. Поражение значительного объема белого вещества головного мозга – второй важный момент в реализации КН. При хроническом течении сосудистого поражения головного мозга благодаря компенсаторным возможностям в течение некоторого времени когнитивные функции сохраняются; при дальнейшем развитии структурных изменений наступает срыв компенсации, и у пациента развиваются легкие, а затем умеренные КН, поведенческие и эмоциональные расстройства. При отсутствии лечения имеющейся сердечно-сосудистой патологии, лежащей в основе повреждения головного мозга, компенсаторные возможности утрачиваются, что приводит к развитию тяжелых и чаще необратимых КН – сосудистой деменции. При инсульте большого объема механизм развития КН такой же, но возникают они сразу или спустя короткое время после инсульта.

Иногда сосудистые КН развиваются внезапно, как правило, утром, после ночного сна. Это характерно для очень пожилых и старых пациентов и обычно связано с чрезмерным падением артериального давления или сердечного ритма в ночные часы. В таких случаях наряду с КН отмечается изменение сознания: пациент часто дезориентирован в пространстве, времени и собственной личности, возбужден и одновременно испытывает слабость, у него могут наблюдаться галлюцинации. Симптомы длятся несколь-

ко часов и затем постепенно исчезают, приводя к последующему развитию или нарастанию выраженности уже имеющихся КН.

При остром развитии КН вследствие большого по объему инсульта они соответствуют зоне локализации инсульта. При хроническом течении сосудистых КН, как и при поражении стратегических зон, сосудистые КН – обычно следствие разобщения передних отделов головного мозга и нижележащих структур. Поэтому симптоматика КН в этих случаях имеет некоторую общность. Ядром клинической картины является нарушение регуляции и скорости психических процессов – снижение беглости мышления и речи, инертность, импульсивность, сложность усвоения новой программы действия. Обычно КН развиваются одновременно с появлением особенностей или нарушений поведения. Изменение эмоциональных реакций (появление обидчивости, склонности к агрессии) часто предшествует развитию нарушений познавательных функций и является первым симптомом хронической ишемии головного мозга. Неврологические нарушения чаще всего представлены апраксией ходьбы, падениями, динамическими нарушениями речи, расстройством тазовых функций, симптомом противодержания и псевдобульбарным синдромом.

Инсульт оказывает сложное влияние на развитие КН. Показано, что на фоне инсульта выраженность КН нарастает. Отмечено [26, 27], что КН возникают у 80% пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ). Часто КН сочетаются с депрессией и изменением поведения, в первую очередь апатией и снижением мотивации. Подобные эмоциональные и поведенческие нарушения негативно влияют на состояние когнитивных функций, а также на скорость и качество реабилитации в постинсультном периоде.

Установлено существенное нарастание КН после инсульта. Исследование частоты деменции у пациентов, перенесших ИИ [28, 29], показало, что деменция отмечалась у 26% пациентов до и у 60% после инсульта. Однако детальный анализ КН выявил, что у 32% пациентов основным проявлением КН были первичные, или гиппокампальные, нарушения памяти. Таким образом, в части случаев КН после инсульта развиваются не вследствие инсульта, а потому что перенесенный инсульт провоцирует дальнейшее развитие уже имеющейся БА. В ряде исследований, в том числе морфологических, показано, что отложение амилоидного белка и гибель нейронов при БА начинаются задолго до появления первых симптомов болезни и тем более деменции [30]. Нельзя исключать, что часть пациентов, перенесших нарушение мозгового кровообращения, уже могут иметь клинически не проявляющуюся БА. В таком случае КН в постинсультном периоде могут быть следствием как самого нарушения мозгового кровообращения и текущего церебрального процесса, так и церебральной ишемии и острой сосудистой катастрофы как факторов прогрессирования БА.

При дифференциальной диагностике сосудистых и нейродегенеративных КН необходимо правильно интерпретировать результаты нейропсихологического тестирования, не менее важно грамотно выполнять и подбирать нейропсихологические тесты. Ключевым является анализ состояния памяти, который обычно проводится по методике «5 слов» или «12 слов». Пациента просят запомнить слова, которые он затем воспроизводит дважды – сразу (непосредственное воспроизведение) и после выполнения другого ко-

роткого нейропсихологического задания (отсроченное воспроизведение). При запоминании слов используются подсказки (пальто — это одежда, яблоко — это фрукт, лицо — это часть тела и т. д.), к которым врач может прибегнуть, если пациент называет недостаточное количество слов при отсроченном воспроизведении. Особенностью клинической картины гиппокампальных нарушений памяти, типичных для БА и практически никогда не отмечающихся при сосудистом поражении головного мозга, являются: выраженное снижение количества воспроизводимых слов при отсроченном воспроизведении, неэффективность подсказок (использование подсказок не увеличивает или незначительно увеличивает количество слов при отсроченном воспроизведении), появление посторонних вpletений (пациент называет слова, которые не учил). Наличие подобной клинической картины с высокой степенью достоверности свидетельствует о наличии БА. Исключением являются сосудистые КН, затронувшие гиппокамп. В таком случае возможна сходная клиническая картина КН (наличие у пациента первичных, гиппокампальных нарушений памяти), но при нейровизуализации будет выявляться инсульт соответствующей локализации.

Дополнительным дифференциально-диагностическим признаком может быть дальнейшая динамика КН у пациентов в раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. КН, непосредственно связанные с инсультом, отличаются стационарным или регрессирующим течением, в то время как КН, являющиеся следствием БА, склонны к неуклонному прогрессированию.

Лечение как легких и умеренных, так и тяжелых КН в первую очередь должно быть направлено на выявление и коррекцию сосудистых факторов риска. Коррекция АГ, гиперхолестеринемии и гиперкоагуляции, контроль за уровнем сахара у пациентов с СД, нарушений ритма, отказ от курения — основные методы лечения сосудистых КН. Многие сосудистые факторы являются, в том числе и предикторами прогрессирования БА.

Говоря о базовом симптоматическом лечении КН, следует упомянуть о несомненной эффективности мемантина.

Для оценки эффективности акатинола мемантина в Российской Федерации было выполнено многоцентровое региональное клиническое исследование [24], в котором участвовали неврологи из 21 города (Тюмень, Иркутск, Москва и Московская область, Санкт-Петербург, Ижевск, Самара, Челябинск, Кемерово, Екатеринбург, Пермь, Новосибирск, Казань, Томск, Уфа, Омск, Ростов-на-Дону, Волгоград, Краснодар, Воронеж, Нижний Новгород, Красноярск). В исследование включали пациентов в возрасте 55 лет и старше, предъявлявших жалобы на снижение когнитивных функций, у которых при выполнении клинического нейропсихологического исследования выявлялись умеренные КН или легкая деменция — общий балл по краткой шкале оценки психического статуса (КШОПС) составил 22–28. У пациентов не было тяжелой соматической патологии, инсульта или тяжелой черепно-мозговой травмы в течение последнего года, они не страдали алкоголизмом, эпилепсией, паркинсонизмом, рассеянным склерозом, тяжелыми двигательными расстройствами, а также выраженной депрессией (оценка по шкале депрессии Гамильтона >14 баллов). На протяжении всего исследования исключался прием ноо-

тропных средств, дофаминергических препаратов, антидепрессантов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.

Всего в исследование включено 240 пациентов; средний возраст — 69,5±5,5 года. Пациенты были разделены на две группы: основную, которую составили 148 пациентов, принимавших во время наблюдения акатинол мемантин, и группу сравнения — 92 пациента, не получавших лечение акатинолом. Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания, наличию таких факторов риска, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, АГ, СД, черепно-мозговая травма в анамнезе, наследственная отягощенность по деменции.

Эффективность терапии оценивали с помощью количественных нейропсихологических шкал, а также по динамике соматического и неврологического статуса и выраженности эмоциональных расстройств. Количественное нейропсихологическое тестирование включало КШОПС, батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), тест повторения цифр в модификации С. Маттиса, тест на запоминание 5 слов по методике А.Р. Лурия, тест рисования часов, оценку беглости речи (тесты «литеральные ассоциации» и «категориальные ассоциации»). Выраженность эмоциональных расстройств оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона. Указанное исследование было выполнено всем пациентам основной группы и группы сравнения при включении в исследование (до начала лечения), а также через 1,5; 3 и 6 мес терапии. В течение всего наблюдения проводилась оценка безопасности лечения (оценка витальных показателей, регистрация нежелательных явлений). Большинство пациентов основной группы получали акатинол мемантин 20 мг/сут на протяжении всего исследования.

Наше исследование показало, что на фоне терапии акатинолом мемантином достоверно уменьшилась выраженность КН (уменьшение общего балла по КШОПС; $p < 0,00000$). Положительная динамика когнитивных функций на фоне лечения была в первую очередь следствием уменьшения выраженности мнестических и зрительно-пространственных расстройств. В меньшей степени лечение повлияло на речь. В то же время у пациентов группы сравнения не отмечено как достоверного улучшения, так и достоверного ухудшения когнитивных функций.

На фоне лечения выявлено достоверное уменьшение выраженности нарушений программирования, обобщения и контроля за выполняемыми действиями (динамика общего балла БЛД; $p < 0,00000$). Положительная динамика регуляции психической деятельности отмечена через 3 мес лечения мемантином. У пациентов группы сравнения достоверной динамики лобных функций в течение наблюдения не установлено.

Анализ динамики нарушений памяти на фоне терапии показал, что у пациентов основной группы отмечалось достоверное уменьшение выраженности мнестических расстройств, что проявлялось как увеличением числа запоминаемых слов при заучивании материала (все предъявления, $p < 0,00000$), так и воспроизведением большего количества слов после проведения интерференции ($p < 0,00000$). У пациентов группы сравнения динамики мнестических расстройств на протяжении всего наблюдения не зафиксировано. Различия между группами, как и динамика показателей в основной группе по сравнению с визитом включения, до-

стигали статистической достоверности через 3 мес терапии мемантином ($p < 0,05$).

У пациентов основной группы констатированы достоверное увеличение беглости речи ($p < 0,00000$), нарастание уровня внимания ($p < 0,00000$) и уменьшение выраженности зрительно-пространственных расстройств ($p < 0,00000$). Эффект терапии проявился на 3-й месяц лечения и продолжал нарастать в дальнейшем. У пациентов группы сравнения не отмечено значимой динамики указанных КН. Различия между выраженностью зрительно-пространственных расстройств, степенью беглости речи и уровнем внимания у пациентов исследуемых групп достигали статистической значимости на 3-й месяц наблюдения и сохранялись в дальнейшем ($p < 0,05$).

Для оценки динамики КН в зависимости от их тяжести пациенты основной группы были разделены на две подгруппы в соответствии с общим баллом по КШОПС: 1-я подгруппа – 96 пациентов с общим баллом по КШОПС 22–24, что может соответствовать легкой деменции, и 2-я подгруппа – 52 пациента с общим баллом по КШОПС > 25 , что соответствует умеренным КН. По возрасту пациентов подгруппы достоверно не различались.

Пациенты с изначально более выраженными КН (1-я подгруппа) в целом лучше реагировали на лечение (общий балл по КШОПС на 3-м и 6-м месяце наблюдения, t -тест, $p = 0,044$). Однако в подгруппе пациентов с изначально

меньшей выраженностью КН отмечалась большая позитивная динамика нарушений памяти и беглости речи ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что акатинол мемантин является эффективным симптоматическим средством для лечения как умеренных КН, так и легкой деменции.

Отдельным и немаловажным аспектом терапии КН любой степени выраженности является индивидуальная чувствительность пациентов к симптоматической терапии. Согласно проведенным исследованиям, количество пациентов, «не отвечающих» на лечение, может достигать 50% [10, 11, 25, 31]. В связи с этим представляется крайне важным, что в исследованиях эффективности акатинола мемантина у пациентов с КН разной степени выраженности положительный эффект терапии отмечался более чем в 80% случаев [17, 24, 31, 32].

Побочные явления на фоне лечения мемантином, согласно данным большинства исследователей, выражены минимально и обычно не требуют уменьшения дозы или отмены препарата.

Таким образом, данные литературы и собственные исследования убедительно свидетельствуют о том, что мемантин – эффективный препарат, который может использоваться в качестве базовой симптоматической терапии при сосудистых КН разной степени выраженности – как легких и умеренных, так и тяжелых.

ЛИТЕРАТУРА

- Arvanov VL, Chou HC, Chen RC, Tsai MC. Pre- and post-synaptic actions of memantine at cholinergic central synapse of *Achatina fulica*. *Comp Biochem Physiol*. 1994;(107):305–11.
- Cowburn R, Hardy J, Roberts P, Briggs R. Presynaptic and postsynaptic glutamatergic function in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 1988;86(1):109–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(88\)90192-9](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(88)90192-9).
- Dingledine R, Borges K, Bowie D, Traynelis SF. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):7–62.
- Kornhuber J, Wiltfang J. The role of glutamate in dementia. *J Neural Transm Suppl*. 1998;(53):277–87. DOI: http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-6467-9_24.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Glutamate in CNS disorders as a target for drug development: an update. *Drug News Perspect*. 1998;11(9):523–69. DOI: <http://dx.doi.org/10.1358/dnp.1998.11.9.863689>.
- Chan SL, Lu C, Mattson MP. Modification of cysteine proteases and AMPA receptor subunits by the lipid peroxidation product 4-hydroxynonenal: Impact on neuronal apoptosis and necrosis. *Neurobiol Aging*. 2000;21(1S):S17. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)82755-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)82755-4).
- Mark LP, Prost RW, Ulmer JL, et al. Pictorial review of glutamate excitotoxicity: Fundamental concepts for neuroimaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(10):1813–24.
- Mao J. NMDA and opioid receptors: their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev*. 1999;30(3):289–304. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173\(99\)00020-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0165-0173(99)00020-X).
- Muller WE, Mutschler E, Riederer P. Noncompetitive NMDA receptor antagonists with fast open-channel blocking kinetics and strong voltage-dependency as potential therapeutic agents for Alzheimer's dementia. *Pharmacopsychiatry*. 1995;28(4):113–24. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2007-979603>.
- Андросова ЛВ, Селезнева НД. Акатинол мемантин при болезни Альцгеймера: клинико-иммунологические корреляции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2000;100(9):36–8. [Androsova LV, Selezneva ND. Akatinol memantin in Alzheimer's disease: kliniko-immunological correlations. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2000;100(9):36–8. (In Russ.)]
- Дамулин ИВ. Новая нейропротективная и терапевтическая стратегия при деменциях: антагонист NMDA-рецепторов Акатинол Мемантин. *Русский медицинский журнал*. 2001;9(25):1178–82. [Damulin IV. New neuroprotective and therapeutic strategy at dementias: antagonist of NMDA receptors Akatinol Memantin. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2001;9(25):1178–82. (In Russ.)]
- Erkinjuntti T, Hachinski VC. Rethinking vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 1993;(3):3–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000108661>.
- Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM*. 1999;92(1):39–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/92.1.39>.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;66(2):137–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.66.2.137>.
- Sahin K, Stoeffler A, Furtuna P, et al. Dementia severity and the magnitude of cognitive benefit by memantine treatment. A subgroup analysis of two placebo-controlled clinical trials in vascular dementia. *Neurobiol Aging*. 2000;(21):S27. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)82798-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)82798-0).
- Danysz W, Parsons CG, Mobius H-J, et al. Neuroprotective and symptomatic action of memantine relevant for Alzheimer's disease – a unified glutamatergic hypothesis on the mechanism of action. *Neurotox Res*. 2000;2(2–3):85–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF03033787>.
- Parsons CG, Danysz W, Quack G. Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist – a review of preclinical data. *Neuropharmacol*. 1999;38(6):735–67. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00019-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00019-2).
- Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit

- and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135–46. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199902\)14:2%3C135::AID-GPS906%3E3.0.CO;2-0](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199902)14:2%3C135::AID-GPS906%3E3.0.CO;2-0).
19. Winblad B, Wimo A, Mobius HJ, et al. Severe dementia: a common condition entailing high costs at individual and societal levels. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(11):911–4. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1166\(199911\)14:11%3C911::AID-GPS66%3E3.0.CO;2-I](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-1166(199911)14:11%3C911::AID-GPS66%3E3.0.CO;2-I).
20. Reisberg B, Windscheif U, Ferris S, et al. Memantine in moderately severe to severe Alzheimer's disease: Results of placebo-controlled 6-month trial. *Neurobiol Aging*. 2000;(21):S275. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580\(00\)83188-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0197-4580(00)83188-7).
21. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):428–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.JGP.0000203151.17311.38>.
22. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöf fler A et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002;33(7):1834–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000020094.08790.49>.
23. Wilcock G, Möbius HJ, Stöf fler A; MMM 500 Group. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(6):297–305. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004850-200211000-00005>.
24. Яхно НН, Преображенская ИС, Захаров ВВ, Мхитарян ЭА. Эффективность акатинола мемантина у пациентов с недементными когнитивными расстройствами. Результаты многоцентрового клинического наблюдения. *Неврологический журнал*. 2010;(2):52–8. [Yakhno NN, Preobrazhenskaya IS, Zakharov VV, Mkhitaryan EA. Efficiency akatinol memantin at patients with nedementny cognitive frustration. Results of multicenter clinical supervision. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2010;(2):52–8. (In Russ.)]
25. Захаров ВВ, Яхно НН. Синдром умеренных когнитивных нарушений в пожилом возрасте – диагностика и лечение. *Русский медицинский журнал*. 2004;12(10):573–6. [Zakharov VV, Yakhno NN. Syndrome of moderate cognitive violations at advanced age – diagnostics and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2004;12(10):573–6. (In Russ.)]
26. Парфенов ВА. Артериальная гипертензия и инсульт. *Неврологический журнал*. 2001;6(6):4–7. [Parfenov VA. Arterial hypertension and stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(6):4–7. (In Russ.)]
27. Яхно НН, Парфенов ВА, Климов ЛВ. Когнитивные расстройства при ишемическом инсульте в каротидной системе. I Российский международный конгресс: цереброваскулярная патология и инсульт. Тезисы докладов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2003;9S:171. [Yakhno NN, Parfenov VA, Klimov LV. Cognitive frustration at an ischemic stroke in carotid system. I Russian international congress: tserebrovaskulyarny pathology and stroke. Theses of reports. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2003;9S:171. (In Russ.)].
28. Парфенов ВА, Вахнина НВ. Артериальная гипертензия и гипотензивная терапия при ишемическом инсульте. *Неврологический журнал*. 2001;6(4):19–22. [Parfenov VA, Vakhnina NV. Arterial hypertension and hypotensive therapy at an ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2001;6(4):19–22. (In Russ.)]
29. Чердак МА, Парфенов ВА. Когнитивные расстройства у пациентов, перенесших ишемический инсульт: обзор. *Неврологический журнал*. 2011;16(6):37–44. [Cherdak MA, Parfenov VA. The cognitive impairments in patients after ischemic stroke. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2011;16(6):37–44. (In Russ.)]
30. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett*. 1987;76(1):124–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940\(87\)90204-7](http://dx.doi.org/10.1016/0304-3940(87)90204-7).
31. Pantev M, Ritter R, Gortelmeyer R. Clinical and behavioral evaluation in long-term care patients with mild to moderate dementia under Memantine treatment. *Zeitsch Gerontopsychol Psychiatry*. 1993;(6):103–17.
32. Ruter E, Glaser A, Bleich S, et al. A prospective PMS study to validate the sensitivity for change of the D-Scale in advanced stages of dementia using the NMDA-antagonist memantine. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(3):103–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1055/s-2000-341>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.



**IX Всеармейская научно-практическая конференция с международным участием
«Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных»**

ОРГАНИЗАТОРЫ:

Главное военно-медицинское управление МО РФ
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова МО РФ
Научно-практическое общество баротерапевтов Санкт-Петербурга и Ленинградской области
ООО «Ком-Форум»

Глубокоуважаемые коллеги!

Приглашаем Вас принять участие в работе IX Всеармейской научно-практической конференции с международным участием «Баротерапия в комплексном лечении и реабилитации раненых, больных и пораженных», которая будет проводиться 28–29 мая 2015 г. по адресу: Санкт-Петербург, Большой Сампсониевский проспект, д.1. Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, клуб.

На конференции предполагается рассмотреть теоретические и прикладные вопросы гипербарической оксигенации (ГБО) при лечении раненых, больных и пораженных; проблему реабилитации при сниженной работоспособности с помощью различных видов и методов баротерапии; теоретические и практические положения гипербарической физиологии и водолазной медицины.

Гипербаротерапия: лечебная компрессия, лечебная рекомпрессия при специфических профессиональных заболеваниях водолазов, аэробаротерапия, оксигенобаротерапия, нормоксическая гипербаротерапия. ГБО как средство повышения работоспособности, лечения и реабилитации пациентов с различной патологией.

Нормобарическая баротерапия: оксигенотерапия, карбогенотерапия, оксигенотерапия, интервальная гипоксическая терапия. Использование дыхательных смесей с различным парциальным давлением газов;

Гипобаротерапия: общая – непрерывная, периодическая; локальная – периодическая вакуумдекомпрессия, импульсная.

Диагностика, лечение и профилактика специфической профессиональной патологии у лиц, пребывающих в условиях повышенного давления газовой и водной среды. Определение индивидуальной устойчивости водолазов к факторам гипербарии (декомпрессионное газообразование, токсическое действие высокого парциального давления азота и кислорода).

Меры безопасности при проведении сеансов баротерапии.

В рамках конференции будет организована выставка современных образцов медицинского и водолазного оборудования.

Информацию о формах и условиях участия в конференции, порядке оформления тезисов можно уточнить в организационном комитете: ООО «Ком-Форум», Тел/факс 8(812) 310-1197

Е-mail: info@baltika21.ru, it-med@inbox.ru.

Сайт: www.baltika21.ru

По всем вопросам можно обращаться на кафедру физиологии подводного плавания Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова к членам организационного комитета:

Андрусенко Андрей Николаевич 8 (812) 495-7243; 8 (904) 636-4436; an.a.an@mail.ru

Шитов Арсений Юрьевич 8 (812) 495-7287; 8 (911) 707-8780; arseniyshitov@mail.ru



***22 июня 2014 г. в расцвете сил скоропостижно скончалась директор Научного центра неврологии, академик РАН, лауреат премий Правительства Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации
Зинаида Александровна СУСЛИНА***

Ушел из жизни человек ярчайшего творческого дарования, один из лидеров российской неврологии, выдающийся организатор науки, удивительно цельная личность и по-настоящему красивая женщина. О таких людях говорят: гордость страны.

Вся научная и врачебная деятельность Зинаиды Александровны была неразрывно связана с Институтом (Центром) неврологии, в который она пришла в 1973 г. после окончания с отличием II МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. После обучения в клинической ординатуре и аспирантуре З.А. Суслина осталась работать в Институте в качестве младшего, а затем старшего научного сотрудника. В 1985–1988 гг. была руководителем научно-консультативного отделения, в 1988 г. возглавила созданное ею первое в стране специализированное отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии. С 1991 по 2003 г. — заместитель директора, а с 2003 г. — директор НИИ (Научного центра) неврологии РАМН.

З.А. Суслина — создатель нового научного направления, связанного с изучением системы гемостаза и гемореологии при цереброваскулярных заболеваниях. Приоритетные исследования, выполненные ею в рамках концепции гетерогенности ишемического инсульта, неврологических аспектов артериальной гипертонии и проблем кардионеврологии, значительно расширили представления о патогенезе нарушений мозгового кровообращения. Внедрение полученных результатов, свидетельствующих о роли кардиальных нарушений в патогенезе и течении ишемического инсульта, позволило существенно улучшить непосредственный исход заболевания, а также прогноз жизни пациентов и профилактику инсульта в масштабах страны.

З.А. Суслина была признанным авторитетом в разработке научных основ клинических исследований лекарст-

венных средств, активным участником создания ряда новых отечественных препаратов, нашедших широкое применение в неврологической практике.

Делом всей жизни Зинаиды Александровны стало укрепление и развитие Научного центра неврологии, который она считала своим домом. Ей удалось не только достойно продолжить традиции, заложенные ее выдающимися учителями Е.В. Шмидтом и Н.В. Верещагиным, но и придать центру новый импульс динамичного развития, объединив уникальный коллектив специалистов клинического и фундаментального профиля и создав основу для поступательного развития нейронаук в нашей стране.

Велики заслуги З.А. Суслиной в качестве академика-секретаря отделения клинической медицины РАМН, заведующей кафедрой нервных болезней стоматологического факультета Московского государственного медикостоматологического университета и курса нервных болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова, председателя и активнейшего участника большого числа межведомственных комиссий и ассоциаций, занимающихся вопросами организации научных исследований в Российской Федерации.

Зинаида Александровна всегда остро чувствовала вызовы времени, искренне любила жизнь и людей, умела создать вокруг себя неповторимую атмосферу порядочности, ответственности за порученное дело, взаимного уважения.

Все, кто близко знал Зинаиду Александровну, благодарны судьбе за то, что она была в их жизни. Светлый образ Зинаиды Александровны Суслиной навсегда останется в нашей памяти и в сердце.

Коллектив сотрудников Научного центра неврологии РАМН