

**КОМПЛЕКСНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

**ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Москва 2009

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ

**КОМПЛЕКСНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ  
ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ  
МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ  
У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ**

**ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Москва 2009

## АННОТАЦИЯ

На основе проведенного большого объема исследований разработаны принципы целенаправленного комплексного патогенетического лечения острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией, в котором объединены современные достижения в области проблем артериальной гипертонии и ангионеврологии..

Пособие предназначено для врачей-неврологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики.

Пособие подготовлено Государственным учреждением Научным центром неврологии РАМН и Московским Государственным медико-стоматологическим университетом

Авторский коллектив: академик РАМН, профессор, доктор медицинских наук З.А. Суслина, доктор медицинских наук М.Ю. Максимова, профессор, доктор медицинских наук А.Л. Верткин, профессор, доктор медицинских наук Ю.Я. Варакин, кандидат медицинских наук Синева Н.А.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	артериальная гипертония
АГП	антигипертензивные препараты
АГТ	антигипертензивная терапия
АД	артериальное давление
ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ДЭ	дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИСАГ	изолированная систолическая артериальная гипертония
КТ	рентгеновская компьютерная томография
МАГ	магистральные артерии головы
МРТ	магнитно-резонансная томография
НПНКМ	начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга
ОГЭ	острая гипертоническая энцефалопатия
ОНМК	острые нарушения мозгового кровообращения
СМАД	суточное мониторирование артериального давления
ТИА	транзиторные ишемические атаки
ЦВЗ	цереброваскулярные заболевания

## **ВВЕДЕНИЕ**

Сосудистые заболевания головного мозга из-за высокой распространенности и тяжелых последствий для состояния здоровья населения на протяжении многих лет остаются одной из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Смертность от цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) уступает лишь смертности от заболеваний сердца, опередив в этом отношении внешние причины (травмы, несчастные случаи, отравления и др.), а также онкологическую патологию. По данным официальной статистики в 2000 г. смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) составила 374.3 на 100 тысяч населения, от ЦВЗ - 298.2, от внешних причин - 211.7 и от злокачественных новообразований - 193.0 (стандартизованные показатели).

В настоящее время многочисленными широкомасштабными исследованиями доказано, что артериальная гипертония (АГ) является основной причиной и важнейшим фактором риска различных форм острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) как преходящего (церебральные гипертонические кризы, острая гипертоническая энцефалопатия, транзиторные ишемические атаки), так и стойкого характера (геморрагический и ишемический инсульты). Кроме того, ей отводится ключевая роль в формировании хронической прогрессирующей недостаточности мозгового кровообращения - дисциркуляторной энцефалопатии и сосудистой деменции. Расчеты, основанные на данных регистров, показывают, что в России ежегодно

происходит более 400 тысяч цереброваскулярных заболеваний, летальность при инсультах достигает 35%. Соотношение кровоизлияний и ишемических НМК составляет 1:4-1:5. Риск повторного инсульта оценивается в 8-20%, а наличие АГ увеличивает его в среднем на 34%. Точных данных о распространенности сосудистой деменции у нас в стране нет. Однако известно, что в популяции лиц старше 65 лет с наличием АГ она выявляется у 5% населения.

Крупные международные исследования, охватывающие десятки тысяч больных, показали, что систематическая антигипертензивная терапия снижает частоту первичных инсультов на 20 - 50%. Программа контроля АГ, выполненная отечественными учеными в 80-х годах прошлого столетия и включившая более 100 000 рабочих и служащих промышленных предприятия СССР, в течение 5 лет привела к снижению случаев инсульта на 45.2% и уменьшению частоты гипертонических кризов, относящихся к преходящим нарушениям мозгового кровообращения, на 49.9%.

В большинстве экономически развитых стран мира в последние десятилетия отмечается существенное снижение (на 35-50%) смертности от инсульта. Уровень смертности определяется двумя параметрами: заболеваемостью и летальностью. Снижение смертности от ЦВЗ в большинстве экономически развитых стран Запада связывается, главным образом, с переходом к активной государственной политике в отношении охраны здоровья населения этих стран и, прежде всего, с изменениями образа жизни, характера питания и особенно с успехами в борьбе с таким важнейшим фактором риска развития инсульта, как АГ. Это привело к снижению заболеваемости инсультом и его тяжести за счет уменьшения количества кровоизлияний в мозг. Важное значение также имеет современная система медицинской помощи больным.

Проведенное в 1995 г. Общеввропейское совещание по ведению больных с инсультом поставило перед странами-членами Европейского бюро ВОЗ следующие задачи:

1. В течение первого месяца после инсульта летальность должна быть менее 20%.

2. Возникновение повторных инсультов в течение первых двух лет необходимо снизить до 20%.

3. Более 70% выживших пациентов через три месяца после начала заболевания должны быть независимы в повседневной жизни.

4. Всем пациентам необходимо обеспечить доступность вторичной профилактики инсульта.

В настоящее время разработаны научные основы профилактики НМК, имеется большой практический опыт осуществления этой работы, доказана ее реальная выполнимость и высокая эффективность. Показана принципиальная возможность снижения заболеваемости как первичным, так и повторным инсультом, а также сосудистой деменцией.

Вместе с тем, в нашей стране показатели смертности населения от сосудистых заболеваний мозга остаются одними из самых высоких в мире, имеется тенденция даже к некоторому их росту. Так, отмечается увеличение показателя смертности от ЦВЗ в России на 8.7% при сравнении двух периодов 1989-1994 гг. и 1995-2000 гг.

Российским кардиологическим научно-производственным комплексом Минздрава России под руководством Министерства здравоохранения России разработана Федеральная целевая программа «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», утвержденная постановлением Правительства Российской Федерации 17 июля 2001 г., № 540. В рамках научного обеспечения этой программы подготовлено данное пособие для врачей-неврологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики, в котором объединены современные достижения в области проблем артериальной гипертонии и ангионеврологии. На основе проведенного большого объема исследований разработаны принципы комплексного патогенетического лечения острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией.

#### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА**

## **«Комплексное патогенетическое лечение острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения»**

АГ является важнейшим, независимым и регулируемым фактором риска цереброваскулярных болезней, но далеко не единственной причиной инсульта.

Современная стратегия дифференцированного лечения больных с ОНМК основывается на точной и быстрой диагностике характера (геморрагический, ишемический) инсульта, так как в острый период заболевания именно от этого в значительной степени зависит тактика лечения (в том числе хирургического), а, следовательно, и прогноз для больного. Выбор оптимального метода, пригодного для конкретной клинической ситуации, также определяется тем временным этапом в его развитии, когда он становится доступным для активного терапевтического вмешательства.

Основой терапии острого ишемического инсульта, вне зависимости от его причины, являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция, что объясняется существованием универсальных патогенетических механизмов при всех ишемических ОНМК. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция направлена на предотвращение гибели нейронов, располагающихся вокруг очага некроза (зона «ишемической полутени»).

При этом меры по оптимизации и поддержанию системной гемодинамики являются общими при всех ОНМК и имеют решающее значение для улучшения церебральной перфузии.

У больных с цереброваскулярной патологией и АГ целесообразно планировать антигипертензивную терапию с учетом индивидуальных компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики и добиваться устойчивого контроля достигаемого снижения АД. При сохранении адаптационного резерва церебральной гемодинамики систолическое АД можно снижать на 20%, а диастолическое АД – на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока (т.е. при наличии у больного клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного



синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоараоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии левого желудочка, ИБС) снижение систолического АД не должно превышать 15%, а диастолического АД – 10% от исходного уровня.

Таким образом, активное медикаментозное лечение АГ при цереброваскулярных заболеваниях является необходимым. Вместе с тем, для эффективного и безопасного проведения антигипертензивной терапии и предупреждения инсультов и иных осложнений, обусловленных падением АД при неадекватном лечении АГ, необходима детальная оценка состояния церебральных сосудов, мозгового кровотока и циркуляторного резерва головного мозга в условиях современного ангионеврологического центра. Аргументом в пользу необходимости такой оценки служит многообразие этиологических причин и патогенетических механизмов развития инсульта – его гетерогенность. Это исключает уравнивающий подход к лечению и особенно к индивидуальной профилактике различных типов и подтипов инсульта.

## **МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ**

В данном пособии использовались следующие лекарственные средства и инструментальные методы:

### *Лекарственные средства*

#### **Нейротрофические препараты**

Пирацетам 20%-5 мл - 79/463/7, 14.08.97

Пирацетам 400 мг - 79/463/5, 26.02.98

Церебролизин 5, 10 мл - 008082, 10.11.96

#### **Корректоры энергетического метаболизма**

Цитохром С (цитомак) 5 мл (10 мг) - 97/292/8

Коэнзим Q (убихинон) 2.2 мл - 009459, 19.05.97

#### **Антиагреганты**

Ацетилсалициловая кислота 0.075 - 70/626/47

Тромбо-АСС 50 мг - 007968, 21.11.96

Аспирин Кардио 100 мг - 007341, 7.10.96

Дипиридамол 75 мг – 013270/01–2001, 02.08.01

Тиклид 250 мг - 005887, 31.03.95

Тиклопидин 250 мг - 010893, 16.03.99

Клопидогрель (плавикс) 75 мг - 010161, 14.04.98

### **Антикоагулянты**

Фенилин 30 мг - 72/270/17

Варфарин 2мг - 013469/01-2001, 06.11.01

### **Диуретики**

Фуросемид 40 мг - 86/1479/7

Гидрохлоротиазид (гипотиазид) 25 мг – 006529, 20.09.95

Индапамид 2.5 мг - 009079, 15.01.97

Клопамид 20 мг - 003787, 25.03.94

Этакриновая кислота (урегит) 50 мг – 2120, 01.07.70, 03.05.84, 13.07.95

### **Альфа-, бета-адреноблокаторы**

Лабеталол (проксодолол) 10 мг, 1%-2 мл – 94/229/6; 94/229/5

### **Бета-адреноблокаторы**

Атенолол 25, 50, 100 мг- 010300, 03.07.98; 005964, 13.04.95

Метопролол 50 мг - 006814, 09.11.95

Бисопролол (конкор) 5,10 мг - 005469, 09.11.94

Эсмолол (бревиблок) 250 мг/мл – 10 мл, 10 мг/мл – 10 мл – 010444, 28.08.98

### **Антагонисты кальция**

Нифедипин 10 мг - СС 006126, 30.05.95

Нифедипин 10 мг- 008568, 10.07.98

Амлодипин (амловакс) 5, 10 мг - 007103, 26.02.96

Верапамил 40 мг - 010514, 26.10.98

Дилтиазем 60, 90 мг - 006334, 31.07.95

Нимодипин (нимотоп) 30 мг, р-р 10 мг – 50 мл - 007316, 26.09.96

**Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента**

Эналаприл 5, 10 20 мг - 009340, 25.03.97

Фозиноприл (моноприл) 10, 20 мг - 006957, 04.01.96

Периндоприл (коверекс) - 009487, 29.05.97

Рамиприл (тритаце) 2.5, 5 мг- 009487, 29.05.97

Каптоприл 25, 50 мг - 006349, 07.08.95

**Ганглиоблокаторы**

Пентамин 5%- 1, 2 мл – 71/528/32

**Антагонисты рецепторов ангиотензина II**

Лозартан (козаар) 50 мг - 006366, 08.08.95

Вальсартан (диован) 80,160 мг - 008832, 16.12.98

**Альфа-адреноблокаторы**

Доксазозин (тонокардин) 2, 4 мг – 009299,13.03.97

Фентоламин (регитин) 25 мг - 72/270/26

**Препараты центрального действия**

Моксонидин (цинт) 0.2, 0.4 мг - 006359, 07.08.95

Клонидин (клофелин) 0.15 мг - 77/770/8, 15.09.98

**Периферические вазодилататоры**

Нитропруссид натрия 25, 50 мг – 91/327/6

**Спазмолитики**

Эуфиллин 2.4% - 5, 10 мл - 72/334/32

**Стимуляторы альфа- и бета- адренорецепторов**

Эпинефрин (норадреналин) 0.2% р-р - 71/380/41

**Антиаритмические препараты**

Амиодарон 200 мг – 009564, 02.07.97

Хинидин 200 мг - 64/228/290

Пропафенон (ритмонорм) 70 мг –20 мл – 008379, 26.12.97

Аллапинин 25 мг - 89/535/1 и 86/1609/3

**Антиоксиданты**

Мексидол 5% - 2 мл - 96/432/8

Альфа-токоферол 0.2 г - 000247. 17.12.97

### **Антагонисты модулирующих участков глутаматных рецепторов**

Глицин 100 мг - 90/179/1

Семакс 0.1% - 3 мл – 000812/01-2001, 14.12.01

### **Тромболитики**

Алтеплаза, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (актилизе) 50 мг – 008257, 10.04.97

### **Седативные средства**

Реланиум 10 мг-2 мл – 009800, 23.10.97; 008711,19.10.98; 006603, 14.12.95

Магния сульфат – 25% - 10 мл - 000504/01-2001, 26.06.01; 71/146/4

### ***Инструментальные методы***

Электрокардиограф 12 канальный «Биосет –800» Цвентц (Германия) рег. номер 93/66.

Система суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру Burdick H8400 (H8800, H8300 DX) с вычислительным устройством, монитором для обработки, представления и регистрации данных анализа Бюрдик Инк, 96/980, США.

Комплекс аппаратно-программный суточного мониторирования и обработки ЭКГ, 2-х канальный с носимым кардиорегистратором, «2КСНР2-ЭКГ-ДМС», рег. удостоверение №29/02040699/0724-00 от 8.09.2000 г., Гос. регист. средств измерений № 18746-99, Россия.

Велоэргометр «ER 900 (800, 900 L) Ерих Егер Гмбх энд Ко. КГ 95/21.

Аппарат ангиографии «Мультистар» Сименс АГ 95/323.

Аппарат ангиографии «Ангиостар» Сименс АГ 96/719.

Электроэнцефалограф «Express (Console 1,11)» Эрих Егер Амбх энд Ко.КГ.

КТ «Соматом АР», Сименс АГ 94/98.

## **ОПИСАНИЕ МЕТОДА**

### **КЛАССИФИКАЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ**

Артериальная гипертензия - важнейший фактор риска развития как геморрагического, так и ишемического инсульта. Риск инсульта у больных с

АД более 160/95 мм рт.ст. возрастает приблизительно в 4 раза по сравнению с лицами, имеющими АД ниже 140/90 мм рт.ст., а при АД более 200/115 мм рт.ст. - в 10 раз. В предыдущие годы (рекомендации ВОЗ 1993 г.) АГ диагностировалась при АД 160/95 мм рт. ст. и выше. Однако в последнее время эти представления претерпели существенные изменения. Так, был снижен пороговый уровень АД, необходимый для диагностики АГ, введен термин «степень АГ», в соответствии с уровнем АД, осуществлена стратификация АГ у конкретного больного по выраженности риска развития острых заболеваний системы кровообращения. При этом риск развития инсульта или инфаркта миокарда на ближайшие 10 лет определяется в зависимости от имеющихся у больного факторов риска, поражения органов-мишеней и сопутствующих клинических состояний (ЦВЗ, патологии сердца, почек и др.) Наконец, исключено понятие возрастной нормы АД. В соответствии с рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению АГ, разработанными экспертами Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) в 2001 г., в настоящее время АГ диагностируется в случае выявления у пациента старше 18 лет АД 140/90 мм рт. ст. и выше (систолического и/или диастолического), при условии, что это подтверждают повторные измерения АД.

Артериальная гипертония делится по уровню АД на три степени: 1-ая - 140-159/90-99, 2-ая - 160-179/100-109 и 3-ья - АД равно или более 180/110 мм рт. ст. Выделяют также изолированную систолическую гипертонию (ИСАГ), при которой систолическое АД более 140, а диастолическое АД равно или ниже 90 мм рт. ст.

## ПОРАЖЕНИЕ СОСУДОВ И ВЕЩЕСТВА ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

В процессе развития и прогрессирования АГ на всех структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга формируется сложный и многообразный комплекс первичных (острых, повторных) деструктивных, вторичных (репаративных) изменений и адаптивных процессов

- гипертоническая ангиопатия головного мозга. К первичным (острым) деструктивным изменениям, развивающимся при гипертонической ангиопатии, при которых происходит срыв ауторегуляции мозгового кровотока на верхней границе, относятся: плазморрагии в стенку сосудов с фибриноидным некрозом и развитием миллиарных аневризм, которые могут осложняться пристеночными и обтурирующими тромбами. Вследствие тяжелых плазморрагий может происходить набухание стенки с резким сужением сосуда и его облитерацией (гипертонический стеноз). При этом развиваются очаговые ишемические очаги и формируются малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга. Последствием плазморрагий является развитие гиалиноза сосудистой стенки. К острым деструктивным изменениям относятся изолированный некроз и дистрофические изменения в средней оболочке сосуда. Появление артерий с тонкой стенкой без средней оболочки является одним из распространенных видов изменений сосудов при длительно текущей АГ, и разрыв их может быть причиной кровоизлияний в мозг. Показано, что структурная адаптация сосудов к длительному и стойкому повышению АД проявляется в виде гипертрофии мышечной оболочки, гиперэластоза, миоэластофиброза, а в последующем и пролиферации соединительнотканых элементов, что приводит к потере тонуса, повышению ригидности и сужению просвета сосудов. В просвете измененных в результате перенесенных плазморрагий, «старых» артерий происходит перекалибровка, т.е. формирование нового сосуда. Результатом всех патологических процессов в сосудистой системе мозга являются как очаговые, так и диффузные изменения вещества головного мозга.

Помимо ОНМК геморрагического характера с развитием внутримозговых кровоизлияний, острой гипертонической энцефалопатии, АГ также является частой причиной ОНМК ишемического характера. Именно «гипертонический стеноз» или облитерация внутримозговых сосудов диаметром 70-500 мкм приводит к нарушению кровотока в этих сосудах и очаговой ишемии мозга. При этом формируется малый глубинный (лакунарный) инфаркт в бассейне

стенозированной или окклюзированной артерии. В клинической практике малый глубинный (лакунарный) инфаркт рассматривается в качестве одной из форм ОНМК при АГ. Как синоним многими авторами, особенно в отечественной литературе, используется термин “лакунарный инсульт”. С нашей точки зрения, термин “малый глубинный (син. лакунарный) инфаркт головного мозга” является более полным, так как отражает ишемическую природу данного вида НМК и главную особенность его морфологического субстрата – образование полости (лакуны), формирующейся в процессе организации инфаркта, а также несет в себе такие характеристики инфаркта, как его локализация и величина.

Малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга являются морфологическим субстратом транзиторных ишемических атак (ТИА), малого ишемического инсульта, а также могут протекать бессимптомно («немые» инфаркты мозга). Между тем, малые глубинные (лакунарные) инфаркты головного мозга являются маркером повышенного риска повторных НМК: ишемических, геморрагических, а также сосудистой (мультиинфарктной) деменции. Наиболее часто развитие множественных инфарктов мозга наблюдается у больных с частыми гипертоническими кризами, что приводит к формированию лакунарного состояния мозга. Последнее лежит в основе развития тяжелой гипертонической энцефалопатии и неврологических симптомов: деменции, паркинсонизма, псевдобульбарного синдрома и др.

Одной из форм патологии мозга при гипертонической ангиоэнцефалопатии является гипертоническая лейкоэнцефалопатия, которая характеризуется развитием мелкоочаговых и диффузных изменений преимущественно в белом веществе полушарий мозга (лейкоареоз), лежащих в основе развития синдрома сосудистой деменции. По мере прогрессирования лейкоареоза при локализации его в белом веществе лобных долей, поясных, височных извилин и мозолистом теле, где проходят проводящие пути, обеспечивающие интегральную деятельность мозга, нарастает клиника гипертонической ангиоэнцефалопатии и одного из наиболее тяжелых ее вариантов – субкортикальной артериолосклеротической энцефалопатии (болезнь Бинсвангера).

## ОСНОВНЫЕ ФОРМЫ СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Сосудистые заболевания головного мозга разделяются на острые и хронические. К острым формам цереброваскулярной патологии относят преходящие нарушения мозгового кровообращения, инсульт и острую гипертоническую энцефалопатию. К хроническим - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ) и дисциркуляторную энцефалопатию (гипертоническую, атеросклеротическую и смешанную).

### **Острые нарушения мозгового кровообращения**

#### Преходящие нарушения мозгового кровообращения

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК), которые объединяют в себе церебральные гипертонические кризы и транзиторные ишемические атаки, характеризуются внезапным возникновением очаговых (двигательных, речевых, чувствительных, координаторных, зрительных и др.) и/или общемозговых симптомов (головной боли, головокружения, тошноты, рвоты и др.), которые развиваются у больного с общим сосудистым заболеванием (АГ, атеросклерозом, ревматизмом), заболеванием крови, коагулопатией и др. ПНМК продолжаются несколько минут, реже - часов, но не более суток и заканчиваются полным восстановлением нарушенных функций. В случае сохранения очаговых неврологических симптомов более 24 часов диагностируется инсульт.

Преходящие неврологические нарушения с очаговой симптоматикой, развившиеся вследствие кратковременной локальной ишемии мозга, обозначаются как "транзиторные ишемические атаки" (ТИА).

Следует иметь в виду, что длительность клинических проявлений ТИА в большинстве случаев не превышает 10-15 минут. Пациенты, перенесшие ТИА, далеко не всегда оценивают их должным образом и зачастую не обращаются за медицинской помощью. Тем не менее, появление ТИА указывает на высокий



риск повторных ОНМК, в том числе ишемического инсульта, поскольку патогенетические механизмы этих состояний во многом сходны.

### Инсульт

К инсульту относятся ОНМК, характеризующиеся внезапным (в течение минут, реже часов) появлением очаговой неврологической симптоматики и/или общемозговых нарушений (изменение сознания, головная боль, рвота, шум в ушах и голове и др.), которые сохраняются более 24 часов или приводят к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие причины цереброваскулярного происхождения. Изолированные общемозговые симптомы могут отмечаться у больных с субарахноидальным кровоизлиянием.

Выделяется еще так называемый "малый" инсульт, при котором нарушенные функции полностью восстанавливаются в течение первых трех недель заболевания. Однако такие относительно легкие случаи отмечаются лишь у 8%-10% больных инсультом.

Инсульт делится на геморрагический (кровоизлияние в мозг, субарахноидальное кровоизлияние) и ишемический (инфаркт мозга). Ишемический инсульт отмечается в 4-5 раз чаще, чем геморрагический.

### Острая гипертоническая энцефалопатия (ОГЭ)

Это своеобразная форма тяжелого поражения головного мозга при АГ, обусловленная, главным образом, быстро развивающимся отеком мозга вследствие острого значительного повышения артериального давления (АД). При ОГЭ вследствие срыва реакции ауторегуляции мозгового кровотока нарушается гематоэнцефалический барьер, возникает фильтрация в ткань мозга плазмы крови. Происходят значительные структурные повреждения стенок внутримозговых сосудов (плазморрагии, фибриноидный некроз с формированием милиарных аневризм и др.) и окружающего их вещества головного мозга (периваскулярный энцефалолизис, очаги неполного некроза мозговой ткани и др.). Значительно нарушается церебральная микроциркуляция вследствие компрессии микроциркуляторного русла отеком ткани мозга, ухудшения реологических свойств крови (уменьшение объема плазмы,

повышение вязкости крови, ухудшение деформируемости эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов).

ОГЭ диагностируется на основании клинических данных и дополнительных исследований. Ключевые клинические критерии включают: 1. значительное повышение АД, уровень которого может достигать 250-300/130-170 мм рт. ст., 2. нарастающую головную боль с тошнотой и повторной рвотой, 3. изменение сознания (оглушение, сопор), 4. судорожный синдром, 5. зрительные расстройства (фотопсии, скотомы, снижение остроты зрения). Из дополнительных исследований информативны следующие: 1. офтальмологическое обследование, при котором выявляются застойные изменения дисков зрительных нервов в сочетании с ангиоретинопатией, 2. спинномозговая пункция, при которой получают данные о повышении давления цереброспинальной жидкости, 3. при ЭЭГ определяются дезорганизация основных ритмов, медленные волны и эпилептиформные разряды, 4. при рентгеновской КТ и МРТ мозга обнаруживаются симметричные множественные очаговые изменения, главным образом в белом веществе, являющиеся признаками отека мозга, а также его мелкоочагового ишемического поражения.

Больные ОГЭ подлежат обязательной госпитализации в палату интенсивной терапии для проведения неотложного лечения (в первую очередь, экстренного снижения АД), а также непрерывного мониторинга жизненно-важных функций. Последующая адекватная антигипертензивная терапия является обязательным условием предупреждения повторных случаев ОГЭ.

### **Хронические формы сосудистой патологии головного мозга**

#### *Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга (НПНКМ)*

НПНКМ – это форма сосудистой патологии мозга, которая характеризуется появлением комплекса "церебральных" жалоб у лиц с общим сосудистым заболеванием и диагностируется в том случае, когда у пациента представлены жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове,

снижение памяти и работоспособности. Для диагностики НПНКМ необходимо наличие у обследуемого одновременно двух или более из указанных выше жалоб в любом сочетании. Субъективные нарушения должны отмечаться постоянно или часто (еженедельно) в течение длительного периода (не менее трех последних месяцев).

Имеющиеся жалобы должны иметь сосудистый генез и не быть обусловленными другими причинами (травмой головы, инфекциями, тяжелыми соматическими заболеваниями и т.д.). У больных НПНКМ не должно быть указаний в анамнезе на перенесенные ОНМК (включая ТИА и церебральные гипертонические кризы). Наличие синдрома НПНКМ у больного с АГ указывает на более высокий риск развития у него инсульта по сравнению с больными АГ без "церебральных" жалоб.

#### Дисциркуляторная энцефалопатия

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭ) развивается при множественных очаговых и/или диффузных поражениях головного мозга, связанных с общим сосудистым заболеванием (чаще всего АГ, атеросклерозом или их сочетанием) и клинически проявляется, главным образом, интеллектуально-мнестическими нарушениями различной степени выраженности и рассеянной очаговой неврологической симптоматикой. В анамнезе у этих больных, как правило, отмечаются повторные церебральные гипертонические кризы, ТИА, "малые" инсульты. Реже неврологические нарушения, свойственные этому заболеванию, возникают в процессе постепенного прогрессирования ишемии мозга.

В первой стадии ДЭ у больных преобладают субъективные расстройства. При этом, как и у больных НПНКМ, у них отмечаются жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, снижение памяти и работоспособности. Однако субъективные симптомы при ДЭ, как правило, постоянны и не проходят после отдыха. При неврологическом осмотре отмечаются "микросимптомы" поражения головного мозга (асимметрия носогубных складок, девиация языка, анизорефлексия и др.).

При прогрессировании сосудистого церебрального процесса (вторая и третья стадии ДЭ) формируются различные клинические неврологические синдромы:

1. Вестибуло-мозжечковый (головокружение, пошатывание, неустойчивость при ходьбе).
2. Псевдо-бульбарный (нечеткость речи, "насильственный" смех и плач, поперхивание при глотании).
3. Экстрапирамидный (тремор головы, пальцев рук, гипомимия, мышечная ригидность, замедленность движений).
4. Сосудистая деменция (нарушение памяти, интеллекта, эмоциональной сферы).

Нередко у одного и того же пациента наблюдается сочетание различных клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии.

#### **Патогенетические механизмы инсульта (концепция гетерогенности)**

Существенным достижением современной отечественной ангионеврологии стала разработка концепции патогенетической гетерогенности инсульта, в рамках которой он предстает как клинический синдром острого сосудистого поражения мозга. Инсульт является исходом различных по характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов, сердца, крови. При этом установлено многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития этого заболевания, его гетерогенность, особенно острого очагового ишемического повреждения головного мозга. Общим для различных типов и подтипов инсультов становятся лишь территории и структуры головного мозга, в которых разворачиваются финальные деструктивные процессы.

#### *Геморрагический инсульт*

Геморрагический инсульт составляет около 20% среди всех видов инсульта. В случаях тяжелого и длительного течения АГ, частых сосудистых кризов, возникающие выраженные и распространенные деструктивные изменения средней оболочки артерий в результате некроза миоцитов могут быть причиной

резкого истончения стенок сосудов, развития аневризм и разрыва таких сосудов с кровоизлияниями в мозг.

Наиболее частая локализация внутримозговых кровоизлияний при АГ:

◆ скорлупа (putamen)	35%
◆ доли мозга (lobes)	30%
◆ мозжечек (cerebellum)	15%
◆ зрительный бугор (thalamus)	10%
◆ мост (pons)	5%
◆ хвостатое ядро (nucleus caudatus)	5%

Клиническая картина зависит от локализации внутримозговых кровоизлияний:

- Скорлупа (putamen): гемипарез, нарушение чувствительности по гемитипу, нарушение полей зрения, дисфазия (при локализации кровоизлияния слева) и негативизм (при локализации кровоизлияния справа), иногда головная боль.

- Доли мозга (lobes): часто головная боль, гемипарез (при локализации в лобной доле), нарушение чувствительности по гемитипу (теменная доля), дисфазия и нарушение полей зрения (височная доля), нарушение полей зрения (затылочная доля).

- Мозжечек (cerebellum): резкая головная боль чаще в затылочной области, рвота, головокружение, нарушение координации, атаксия, парезы ЧМН, паралич взора без гемипареза, нередко изменение уровня бодрствования вплоть до комы.

- Зрительный бугор (thalamus): потеря чувствительности по гемитипу, гемипарез, нарушения взора (вверх, вниз), узкие зрачки без фотореакции, птоз, рвота, головная боль, при больших внутримозговых кровоизлияниях с развитием гидроцефалии.

- Мост (pons): при больших объемах кровоизлияния – кома, тетраплегия, точечные зрачки; при малых – паралич взора, атаксия, контралатеральные двигательные и чувствительные нарушения.

- Хвостатое ядро (nucleus caudatus): когнитивные нарушения, гемипарез, парез взора, часто – гидроцефалия.

Небольшие кровоизлияния, расположенные в глубоких отделах полушария головного мозга, клинически могут протекать как ишемический инсульт и как ПНМК. Их диагностика возможна лишь при проведении рентгеновской КТ или МРТ головного мозга.

Причиной субарахноидального кровоизлияния наиболее часто является разрыв артериальных аневризм (60%) или артериовенозных мальформаций (5%), представляющих собой врожденную патологию сосудистой системы мозга. Артерио-венозные мальформации – это конгломерат извитых и расширенных вен и артерий. Чаще всего они локализируются в полушариях большого мозга. Артериальные аневризмы представляют собой выпячивание патологически измененной сосудистой стенки артерии на ограниченном ее участке. Излюбленная локализация артериальных аневризм – места бифуркаций артерий: супраклиноидный отдел внутренних сонных артерий – 40-50%, передние мозговые артерии и передняя соединительная артерия – 30%, средние мозговые артерии – 20%, вертебрально-базилярная система – 10%. Размеры аневризм варьируют от небольших (5 мм) до крупных (10-20 мм) и гигантских (свыше 20 мм). В 50% случаев субарахноидальные кровоизлияния развивается внезапно. Однако во многих случаях разрыву аневризмы предшествуют: локальная головная боль, иррадирующая в глазное яблоко - 14%; приступы головной боли с менингеальными симптомами - 12%, приступы мигрени - 14%; эпилептиформные приступы - 2%; приступы несистемного головокружения без подъема АД - 5%; преходящая очаговая неврологическая симптоматика - 2%; синдром «сфеноидальной щели» – поражение II, III, IV пар черепных нервов - 4%. При разрыве собственно аневризмы клиника складывается из общемозговых, оболочечных и очаговых симптомов. К общемозговым симптомам относятся: сильнейшая головная боль, боли в задней части шеи и позвоночнике, тошнота и рвота, психические нарушения (дезориентировка, снижение памяти и др.), эпилептиформные приступы (генерализованные и парциальные).

Менингеальные симптомы включают: ригидность мышц затылка, симптомы Кернига и Брудзинского, гиперестезию органов чувств, болезненность при перкуссии скуловых дуг. Очаговые симптомы определяются локализацией аневризм и типом сосудистых нарушений. Основная проблема субарахноидальных кровоизлияний – вазоспазм, развивающийся у каждого пятого больного. Наиболее опасные сроки его возникновения – вторая-третья неделя от момента субарахноидального кровоизлияния.

### Ишемический инсульт

Патогенетические механизмы развития острых нарушений мозгового кровообращения ишемического характера разнообразны. Несмотря на постоянно совершенствующуюся инструментальную и лабораторную диагностическую базу в современной ангионеврологии, точное установление непосредственной причины ишемического ОНМК, особенно в первые часы его развития не всегда возможно. По некоторым сведениям до 40% ишемических инсультов относят к разряду заболеваний неустановленной этиологии. С другой стороны, очевидно, что число подтипов инсульта будет возрастать по мере накопления знаний о его этиологии, патогенезе и особенностях клиники.

Основные патогенетические подтипы ишемического инсульта уточненного генеза (по данным ГУ НИИ неврологии РАМН, 2002 г.) встречаются со следующей частотой:

- атеротромботический – 34%,
- гемодинамический – 15%,
- кардиоэмболический – 22%,
- лакунарный – 22%,
- гемореологическая микроокклюзия – 7%.

При этом атеротромботические инсульты в свою очередь обусловлены в 21% случаев тромбозом экстра- или интракраниальных сосудов, а в 13% -

артерио-артериальными эмболиями, в основном из «нестабильных» атеросклеротических бляшек внутренних сонных артерий.

Острое повышение АД, особенно повторяющееся и сопровождающееся плазморрагиями и фибриноидным некрозом стенок артерий, может осложняться набуханием стенок, резким сужением сосуда или закрытием просвета артерии. Именно из-за «гипертонического стеноза» или облитерации внутримозговых артерий диаметром 70-500 мкм происходит нарушение кровотока в бассейне этих сосудов и развитие наиболее типичных для АГ малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга. Не исключено, что на определенном этапе гипертонической ангиопатии в основе формирования некоторых из них может лежать механизм сосудистой мозговой недостаточности. Он реализуется при изменении общей гемодинамики (при снижении АД, в том числе и в результате неадекватной антигипертензивной терапии) в бассейне интрацеребральных артерий с гипертоническим стенозом. *Малый глубинный инфаркт* с образующейся на месте очага лакуной рассматривается в ангионеврологии как особая форма ишемических НМК при АГ с характерной клинической картиной. Чаще всего – это парциальные нарушения функций отдельных систем мозга (только двигательной или только чувствительной, координаторной или зрительной и др.), но всегда без острого нарушения высших корковых функций и общемозговых симптомов.

Во многих исследованиях отмечается, что при АГ структурные изменения развиваются не только в интрацеребральных артериях, но и на уровне экстракраниальных артерий. Это значительно ускоряет темпы прогрессирования атеросклероза, а также деформаций магистральных артерий головы (МАГ) и крупных экстракеребральных артерий с развитием септальных стенозов в них. Механизмами развития ОНМК при патологии МАГ и АГ могут быть сосудистая мозговая недостаточность, особенно в условиях форсированного снижения АД, а также артерио-артериальная эмболия, где главным фактором является как степень стеноза, так и изменение структуры атеросклеротической бляшки (нестабильность ее вследствие нарушения



целостности покрышки, изъязвление поверхности с пристеночным тромбообразованием, кровоизлияние в бляшку с увеличением ее объема и обтурацией просвета сосуда, питающего мозг). Отсюда следует, что раннее выявление и систематическое лечение больных АГ задолго до развития у них проявлений недостаточности кровоснабжения мозга - важный фактор предупреждения гемодинамического и атеротромботического инсульта, включая артерио-артериальную эмболию.

Влияние АГ на развитие инсульта не исчерпывается перечисленными механизмами, а является гораздо более сложным и многогранным – помимо прямого воздействия повышенного АД на сосудистую стенку существуют иные механизмы, опосредованно приводящие к мозговой катастрофе. Так, риск развития инсульта у больных АГ в сочетании с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) в 5 раз выше, чем у больных АГ без ГЛЖ. Патогенез ГЛЖ (ремоделирования сердца) при АГ связан с длительной перегрузкой, перенапряжением и тоногенной дилатацией миокарда левого желудочка. Эта дилатация и связанное с ней растяжение мышечных волокон вызывает (по закону Старлинга) усиление сократительной функции миокарда, что приводит к его гипертрофии. Возникающее при этом нарушение процессов расслабления миокарда (диастолическая дисфункция левого желудочка) вызывает перегрузку и расширение левого предсердия, растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой нарушений ритма сердца, включая фибрилляцию предсердий. Последняя, как известно, признана наиболее частой причиной кардиоцеребральной эмболии. Лечение АГ, способствуя «обратному ремоделированию сердца», обеспечивает снижение риска развития фибрилляции предсердий и, соответственно, кардиоэмболического инсульта.

Еще один аспект взаимозависимости АГ и инсульта заключается в единстве важнейших патогенетических механизмов этих заболеваний. Например, для них характерны такие нарушения, как дисбаланс нейрогуморальных медиаторов, активация процессов перекисного окисления липидов, наряду с истощением эндогенного антиоксидантного потенциала,

активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпато-адреналовой систем, нарушение реологических свойств крови, гиперкоагуляция, эндотелиальная дисфункция с дефицитом атромботического резерва сосудистой стенки. Некоторые из перечисленных нарушений, прежде всего в системе гемореологии и гемостаза, в ряде случаев создают основу для развития особой формы НМК – инсульта по типу гемореологической микроокклюзии (7). Очевидно, что их устранение вследствие эффективного лечения АГ способно хотя бы отчасти предотвратить возникновение подобных НМК.

### ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Основу лечения геморрагического инсульта составляют:

- оптимизация АД, при этом в ряде случаев больные, особенно с злокачественным течением артериальной гипертензии, нуждаются в проведении длительной управляемой артериальной гипотензии. Средством выбора для данного метода лечения является нитропруссид натрия, который вводится через инфузомат при непрерывном мониторинге АД;
- общие мероприятия по поддержанию гомеостаза;
- коррекция сопутствующих неврологических нарушений;
- мероприятия по профилактике и лечению таких висцеральных осложнений как: ДВС-синдром, флеботромбозы, тромбоэмболии легочной артерии, пневмонии, острые стрессорные язвы желудочно-кишечного тракта и т.д.

Эпсилон-аминокапроновая кислота не показана, так как ее кровоостанавливающее действие по результатам современных исследований не достигает цели, в то время как опасность развития ТЭЛА увеличивается.

Важным и зачастую определяющим методом лечения является оперативное вмешательство - удаление гематомы открытым или стереотаксическим методом с учетом ее объема, локализации и воздействия на структуры мозга.

Основными принципами лечения САК являются: контроль АД с помощью гипотензивных препаратов, седативная терапия, профилактика сосудистого спазма (вазоселективные блокаторы кальциевых каналов - нимодипин по 2 мг/час в/в капельно в течение 10-14 дней или по 60 мг каждые 4 часа внутрь в течение 3-х недель), гиперволемиа; профилактика судорог; противоотечная терапия при развитии отека мозга; хирургическое лечение аневризм (клипирование шейки аневризмы, балонная окклюзия и др.).

Сроки оперативного лечения в последние годы постоянно пересматриваются. Одни группы нейрохирургов предпочитают проводить операции в острый период кровоизлияния, т.е. в первые трое суток после разрыва аневризмы до возможного развития спазма мозговых сосудов, другие – в более поздний период, указывая, что в таких условиях вероятность повторных кровоизлияний снижается, хотя неврологический дефицит в меньшей степени регрессирует по сравнению с операциями в остром периоде. Степень восстановления больных, находящихся в коме или имеющих тяжелый неврологический дефицит, весьма низкая. Этот факт учитывается при определении показаний для хирургического вмешательства.

**ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ** Современный подход к лечению ОГЭ требует обязательной госпитализации этих больных в палату интенсивной терапии (реанимационное отделение) для проведения неотложного лечения и непрерывного мониторинга витальных функций. Пациенты с ОГЭ должны наблюдаться неврологом и реаниматологом, по показаниям – врачами других специальностей.

Принципы медикаментозного лечения базируются на ведущих патогенетических механизмах развития ОГЭ и особенностях её клинических проявлений.

## Основные направления первоочередной терапии ОГЭ

- Экстренное снижение АД.
- Мероприятия, направленные на борьбу с отеком мозга.
- Противосудорожная терапия.
- Симптоматическое лечение:
  - коррекция сопутствующих метаболических расстройств, т.е. поддержание гомеостаза,
  - нейропротекция,
  - коррекция нарушенных гемореологических и гемостазиологических параметров.

Антигипертензивная терапия при ОГЭ должна быть экстренной. Обычно рекомендуют первоначальное снижение АД в течение от нескольких минут до 1 часа на 25% от исходного уровня (что не выходит за рамки границ ауторегуляции мозгового кровотока), а в последующем – до показателей АД на 10-15% выше привычных для больного цифр. В отсутствие анамнестических данных об этом следует ориентироваться на уровень АД 160/100 мм рт.ст. Средствами выбора являются ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), антагонисты кальция (нифедипин), периферические вазодилататоры (нитропруссид натрия, diazoxid). Не исключается назначение гипотензивных препаратов центрального действия (клонидин) и ганглиоблокаторов (пентамин). При ОГЭ, ассоциированной с феохромоцитомой, препаратом первой линии является фентоламин (регитин). Выбор перечисленных средств обусловлен, прежде всего, быстро наступающим гипотензивным эффектом после их применения. Учитываются и особые фармакологические свойства некоторых из них. Так, ингибиторы АПФ оптимизируют тонус церебральных сосудов, восстанавливают их реактивность в условиях вазопареза при срыве реакций ауторегуляции мозгового кровотока. Антагонисты кальция препятствуют редукции мозгового кровотока благодаря непосредственному действию на сосудистую стенку.

Периферические вазодилататоры (нитропруссид натрия) в ряде случаев могут ухудшать венозный отток и повышать ликворное давление. Однако именно эти препараты в настоящее время являются средством выбора при ОГЭ благодаря быстрому и ощутимому эффекту снижения АД, что составляет основу лечебной тактики и превалирует над нежелательными эффектами. Кроме того, данные препараты легко титруются и быстро метаболизируются, обеспечивая кратковременный эффект, который можно своевременно модулировать соответственно изменяющимся гемодинамическим обстоятельствам путем проведения управляемого снижения АД и других антигипертензивных средств применяют альфа-,бета-адреноблокатор лабеталол. Возможно назначение и эсмолола – адреноблокатора ультракороткого действия, используемого для управляемой гипотонии на фоне мониторинга АД. Препаратами выбора для купирования отека мозга при ОГЭ являются салуретики – фуросемид, этакриновая кислота. Наряду с выраженным диуретическим эффектом эти средства способствуют снижению АД и не приводят в отличие от осмотических диуретиков к отсроченному повышению внутричерепного давления.

Важным направлением терапии ОГЭ является применение противосудорожных средств. Оптимальным среди них является реланиум. Пациенты, перенесшие ОГЭ, в дальнейшем, как правило, не нуждаются в проведении длительной антиковульсантной терапии. Используется также сульфат магния, который помимо снижения АД оказывает седативный и противосудорожный эффект. Применяется и эуфиллин, внутривенно капельно, улучшающий венозный церебральный отток и усиливающий почечный кровоток и диурез. В особо тяжёлых случаях может понадобиться проведение ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции. При этом за счет снижения напряжения  $\text{CO}_2$  достигается противоотечный эффект и антиконвульсантная терапия становится более успешной.

ОГЭ необходимо дифференцировать с другими церебральными осложнениями артериальной гипертензии, опираясь на анамнестические данные

и результаты тщательного клинико-инструментального обследования пациента. Надежным подтверждением диагноза ОГЭ является быстрый регресс симптомов в ответ на противоотечную терапию и экстренное снижение АД. При позднем начале лечения исходом ОГЭ могут быть инфаркты мозга (по типу лакунарных) и кровоизлияния (оболочечные и паренхиматозные).

## ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И ЕГО ПОДТИПОВ

Современная стратегия дифференцированного лечения больных с ишемическими инсультами базируется на ранней диагностике патогенетического подтипа инсульта. Вместе с тем, основой терапии острого ишемического инсульта, вне зависимости от его причины, являются два направления: реперфузия и нейрональная протекция. Реперфузия связана с восстановлением кровотока в зоне ишемии. Нейрональная протекция реализуется на клеточном уровне и направлена на предотвращение гибели слабо или почти уже не функционирующих, однако все еще жизнеспособных нейронов, располагающихся вокруг очага некроза (зона "ишемической полутени").

### **Основные методы реперфузии**

- Восстановление и поддержание системной гемодинамики.
- Тромболизис (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, альтеплаза,).
- Гемангиокоррекция - нормализация реологических свойств крови и функциональных возможностей сосудистой стенки:
  - антиагреганты, антикоагулянты, вазоактивные средства, ангиопротекторы;
  - гемодилюция (изоволемическая и гиперволемическая);
  - экстракорпоральные методы (плазмаферез, лазерное облучение крови).
- Хирургические методы: экстра-интракраниальный микроанастомоз (краниоцеребральное шунтирование).

Очевидно, что применение перечисленных методов реперфузии может существенно различаться у больных с различными патогенетическими

подтипами ишемического инсульта. Так, при определении атеротромботического или кардиоэмболического подтипа инсульта и поступлении больного в первые 3 часа от начала заболевания, отсутствии изменений при КТ-исследовании головы (геморрагическая трансформация, масс-эффект, зона пониженной плотности), стабильном АД не выше 185/100 мм рт. ст., отсутствии в анамнезе указаний на язвенную болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки, геморроя в стадии обострения и других состояний, связанных с повышенной кровоточивостью, рассматривается вопрос о проведении медикаментозного тромболизиса. В то же время, нормализация системной гемодинамики имеет важнейшее значение для восстановления церебрального кровотока независимо от причины ишемического инсульта. Другим универсальным терапевтическим средством достижения реперфузии является использование тромбоцитарных антиагрегантов, так как нарушения в тромбоцитарно-сосудистом звене гемостаза являются общим механизмом развития очагового поражения мозга при всех подтипах ишемического инсульта. Кроме того, использование тромбоцитарных антиагрегантов не лимитируется временным фактором «окна терапевтических возможностей». Таким образом, выбор ведущего направления или комбинации различных методов реперфузии мозга базируется на своевременной диагностике причины инсульта и установлении сроков его развития.

### **Основные методы нейропротекции**

- Восстановление и поддержание гомеостаза.
- Медикаментозная защита мозга.
- Немедикаментозные методы: гипербарическая оксигенация, церебральная гипотермия (доказательства эффективности в остром периоде отсутствуют).

Биохимические механизмы ишемического (равно как и реперфузионного) повреждения ткани мозга весьма сложны и многоплановы, но вместе с тем сходны при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта. Это предопределяет не только раннее начало, но и непрерывность и длительность

применения средств нейрональной протекции наряду с неотложной и адекватной коррекцией гомеостаза.

Среди различных клеточных механизмов гибели нейронов важнейшее значение придают оксидантному стрессу в виде активации перекисного окисления липидов, что сопровождается образованием и накоплением в зоне ишемии свободных радикалов, эйкозаноидов, цитокинов, медиаторов воспаления. Кроме того, высвобождающийся глутамат обладает самостоятельным повреждающим действием на клетку, вызывая нарушения ионного гомеостаза, прежде всего, внутриклеточного обмена кальция. Поэтому в настоящее время общепринятым является использование при ишемическом инсульте антиоксидантов и их предшественников (мексидол, эмоксипин, альфа-токоферол и др.), а также нейромодуляторов – антагонистов глутамата и различных модуляторных участков глутаматных рецепторов (глицин, семакс). Еще одним важным направлением нейропротективной терапии считается применение препаратов с нейротрофическими свойствами (пираретам, церебролизин) и корректоров энергетического метаболизма (цитомак, цитохром С, коэнзим Q). Обширность и тяжесть очагового поражения вещества мозга вследствие ишемии диктует в ряде случаев необходимость использования препаратов, имеющих различные механизмы нейропротекторного действия. При этом важно признать, что истинная клиническая эффективность значительного числа этих и других традиционно применяемых лекарственных средств, еще ожидает своего подтверждения в многоцентровых исследованиях в соответствии с принципами доказательной медицины.

### **Лечение подтипов острого ишемического инсульта**

#### **▪ Атеротромботический инсульт**

##### **✓ Гемангиокоррекция:**

- тромбоцитарные антиагреганты;
- при прогрессирующем течении заболевания (нарастающий тромбоз) - антикоагулянты прямого действия с переходом в дальнейшем на непрямые антикоагулянты;



- гемодилюция (низкомолекулярные декстраны).

- ✓ Нейропротекция:

- антиоксиданты;
- нейромодуляторы;
- нейротрофические препараты;
- корректоры энергетического метаболизма.

- **Кардиоэмболический инсульт**

- ✓ Гемангиокоррекция:

- при эмболии, ассоциированной с патологией камер сердца (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, постинфарктные изменения), а также при протезированных клапанах и аневризме межпредсердной перегородки (преимущественно фибриновые тромбы) – антикоагулянты прямого действия с последующим переходом на длительную поддерживающую терапию непрямыми антикоагулянтами под контролем «международного нормализованного отношения» (МНО);

- при эмболии, ассоциированной с клапанной патологией (преимущественно тромбоцитарные тромбы), а также при наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтов – тромбоцитарные антиагреганты;

- ✓ Нейропротекция:

- антиоксиданты;
- нейромодуляторы;
- нейротрофические препараты;
- корректоры энергетического метаболизма.

- ✓ Коррекция сердечно-сосудистых нарушений (по согласованию с кардиологом):

- коррекция патогенетически значимых аритмий: при пароксизмальной фибрилляции предсердий - купирование приступов (амиодарон внутривенно, хинидин внутрь) и их профилактика (амиодарон, пропafenон, аллапинин); при постоянной фибрилляции предсердий –

нормализация числа желудочковых сокращений (сердечные гликозиды, бета-блокаторы, верапамил);

- адекватное лечение другой кардиальной патологии (антиаритмическая, антиангинальная, антигипертензивная и другая терапия).

#### ▪ **Гемодинамический инсульт**

✓ Нормализация системной гемодинамики – коррекция нарушений АД:

- восстановление общего периферического сопротивления - препараты вазопрессорного действия;
- нормализация минутного объема сердца:

- восстановление насосной функции левого желудочка: нормализация ударного объема (сердечные гликозиды, малые дозы ингибиторов АПФ), лечение ишемии миокарда (бета-блокаторы, нитраты),

- нормализация числа сердечных сокращений: брадиаритмии – электрокардиостимуляция временная или постоянная, тахиаритмии – антиаритмики 1-4 классов;

- нормализация объема циркулирующей крови - объемозамещающие средства, преимущественно низкомолекулярные декстраны.

✓ Гемангиокоррекция:

- тромбоцитарные антиагреганты;
- гемодилюция (низкомолекулярные декстраны).

✓ Нейропротекция:

- антиоксиданты;
- нейромодуляторы;
- нейротрофические препараты;
- корректоры энергетического метаболизма.

#### ▪ **Лакунарный инсульт**

✓ Оптимизация АД (ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов).

✓ Гемангиокоррекция:

- тромбоцитарные антиагреганты,
- эритроцитарные антиагреганты,
- гемодилуция (низкомолекулярные декстраны),
- вазоактивные препараты.

✓ Нейропротекция:

- антиоксиданты.

▪ **Инсульт по типу гемореологической микроокклюзии**

✓ Гемангиокоррекция:

- тромбоцитарные антиагреганты,
- при недостаточной эффективности, развитии ДВС-синдрома - применение антикоагулянтов прямого, а затем и непрямого действия;
- эритроцитарные антиагреганты,
- гемодилуция (низкомолекулярные декстраны),
- вазоактивные препараты.

✓ Нейропротекция:

- антиоксиданты.

Выбор оптимального метода, пригодного для конкретной клинической ситуации, определяется не только особенностями патологического процесса, но и тем временным этапом в его развитии, когда он стал доступным для активного терапевтического вмешательства. Вместе с тем, некоторые позиции терапевтических схем могут быть общими, что объясняется существованием универсальных патогенетических механизмов при всех ишемических ОНМК.

**Показания к хирургическому лечению больных с ОНМК**

1. Внутримозговые полушарные кровоизлияния объемом более 40 мл (по данным КТ головы) – удаление гематомы.
2. Инфаркт мозжечка, кровоизлияние в мозжечок с развитием обструктивной гидроцефалии, выраженного вторичного стволового синдрома, деформацией ствола мозга (по данным КТ/МРТ головы) –

декомпрессия задней черепной ямки, удаление гематомы/некротизированной ткани мозжечка.

3. Обструктивная гидроцефалия при геморрагическом инсульте – вентрикулярное дренирование.
4. Аневризмы, артерио-венозные мальформации, артерио-синусные соустья, сопровождающиеся различными формами внутричерепного кровоизлияния и/или ишемии мозга.

## ПРИНЦИПЫ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМАХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Современные представления о тесной взаимосвязи АГ с различными формами цереброваскулярной патологии подтверждают необходимость проведения антигипертензивной терапии. Конечная ее цель предполагает предотвращение развития нарушений мозгового кровообращения, равно как и инфаркта миокарда, внезапной сердечной смерти, сердечной и почечной недостаточности, и в итоге – улучшение отдаленного прогноза, по возможности, не допуская ухудшения качества жизни больного.

Основные принципы антигипертензивной терапии при цереброваскулярных заболеваниях сходны с общими подходами к лечению АГ. Во-первых, лечение должно быть постоянным. Недопустимо прерывистое, курсовое лечение АГ. Во-вторых, необходимо поддерживать оптимальный уровень АД в течение всех суток. Для этого целесообразно использовать препараты пролонгированного действия, одно- и двукратный прием которых обеспечивает равномерный терапевтический эффект в течение суток. Подобные средства не только эффективно контролируют АД, но и способствуют нормализации суточной его вариабельности, повышение которой наблюдается у большинства больных с цереброваскулярной патологией и АГ (по нашим данным, у 63%) и является самостоятельным фактором сердечно-сосудистого риска. Вместе с тем, назначая пролонгированные антигипертензивные

препараты, следует учитывать особенности суточного ритма АД у конкретного больного. Например, избыточное снижение АД в ночное время (более 20%) было обнаружено нами у 12-15% больных с цереброваскулярной патологией.

Для лечения АГ у больных с сосудистыми поражениями мозга используют препараты основных классов: диуретики,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция,  $\alpha$ -адреноблокаторы и препараты центрального действия (блокаторы имидазолиновых рецепторов).

Перечисленные средства оказывают довольно мощное лечебное действие, влияя на основные патогенетические звенья формирования АГ, и обеспечивают обратное развитие процессов ремоделирования. Однако эффективный контроль АД при мониторинге достигается не более чем у 30% больных, поэтому возникает вопрос о назначении комбинированного лечения препаратами 2-3 различных классов, что, на наш взгляд, более обоснованно. Благодаря этому удается контролировать несколько механизмов развития АГ, снизить дозы препаратов и риск побочных эффектов, которые могут снижать качество жизни пациента. Кроме того, уменьшается вероятность быстрого привыкания к лекарственным средствам. Это следует учитывать, принимая во внимание необходимость пожизненного лечения АГ. Существует мнение о предпочтительном использовании у данного контингента больных ингибиторов АПФ или антагонистов кальция, оказывающих положительное влияние на мозговое кровообращение. Вместе с тем, мета-анализ контролируемых исследований продемонстрировал сопоставимую эффективность антигипертензивных средств различных групп (ингибиторов АПФ, антагонистов кальция, диуретиков) в отношении снижения как общего сердечно-сосудистого риска, так и риска инсульта.

Однако, при проведении активного лечения АГ у пациентов с хроническими формами цереброваскулярной патологии, такими как дисциркуляторная энцефалопатия, остаточные явления нарушений мозгового кровообращения, было установлено, что только в половине наблюдений

церебральная перфузия (т.е. реальное кровоснабжение головного мозга) оставалась стабильной или имела отчетливую тенденцию к улучшению, тогда как у других больных она ухудшалась, преимущественно в лобных и височных регионах.

Этот факт объясняется тем, что помимо ранее перечисленных морфологических изменений церебральных артерий АГ обуславливает появление также их функциональных расстройств. В первую очередь, сказанное относится к нарушениям в системе ауторегуляции МК. Ауторегуляция мозгового кровообращения представляет собой феномен независимости уровня мозгового кровотока от изменений как артериального, так и венозного давления в определенных пределах. Поддержание постоянства МК достигается за счет сужения церебральных артериол при повышении системного и перфузионного АД и, наоборот, расширения церебральных артериол при снижении АД. В норме диапазон границ ауторегуляции мозгового кровотока находится в пределах 60 - 160 мм рт.ст. среднего АД. Хроническая АГ сопровождается сдвигом верхнего и нижнего пределов диапазона ауторегуляции мозгового кровотока вправо, т.е. в сторону более высоких значений АД. По данным Strandgaard S. (1976), у пациентов с длительной АГ нижняя граница ауторегуляции МК соответствовала  $113 \pm 17$  мм рт.ст. среднего АД, а по данным Kuriyama Y. et al. (1990) (14) -  $120 \pm 19,5$  мм рт.ст. Это обуславливает довольно высокую устойчивость больных к эпизодам дополнительного повышения АД и, с другой стороны, нарушение толерантности больных к состоянию гипотензии, даже относительной. По видимому, это обстоятельство играет решающую роль в развитии гипоперфузионных ятрогенных церебральных осложнений, связанных с избыточной антигипертензивной терапией.

Для оценки возможности ауторегуляции МК у конкретного больного в настоящее время используют исследование реактивности церебральных сосудов с помощью нагрузочных тестов. Так, определение дилатационного потенциала мозговых сосудов методом транскраниальной доплерографии при

сублингвальном приеме 0,25 мг нитроглицерина показало нарушение цереброваскулярной реактивности у большинства больных с цереброваскулярной патологией на фоне АГ. Только у 35% пациентов определялся адекватный ответ. Основными факторами, определяющими прогрессирующее снижение цереброваскулярной реактивности, являлись тяжесть и длительность АГ, нарушение суточного ритма АД. При нормальной (10-20%) или умеренно сниженной (0-10%) ночной редукции АД реактивность церебральных сосудов существенно не нарушалась, в то время как у больных с избыточным снижением (более 20%) или с повышением АД в ночные часы церебральные сосуды в значительной степени гипореактивны. К дополнительным отягощающим факторам, усугубляющими гипореактивность сосудов мозга, относят возраст старше 60 лет, наличие окклюзирующего поражения экстра- и/или интракраниальных артерий. Кроме того, цереброваскулярная реактивность зависела от наличия и особенностей предшествующей антигипертензивной терапии. Так, показатели цереброваскулярной реактивности у ранее нелеченых больных были достоверно ниже, чем у пациентов, получавших лечение. При этом показатели реактивности сосудов мозга у пациентов, принимавших пролонгированные антигипертензивные препараты, были сопоставимы с таковыми у здоровых лиц. Напротив, нерегулярное лечение короткодействующими препаратами ассоциировалось с особенно выраженными нарушениями реактивности церебральных сосудов, т.к. данные средства вызывают дополнительное увеличение вариабельности АД.

Кроме того, были определены маркеры выраженного нарушения реактивности церебральных сосудов, наличие которых говорит об ограничении возможности сосудов мозга к дополнительному расширению. К ним относятся наличие клинических признаков экстрапирамидного и/или псевдобульбарного синдрома, окклюзирующего поражения экстра- и интракраниальных артерий, а также деформаций магистральных артерий головы, очаговых (лакунарных) и диффузных (лейкоараоз) изменений вещества головного мозга, гипертрофии

левого желудочка, ИБС. Необходимо обратить особое внимание, что перечисленные критерии сопоставимы по информативности. Например, выявление у пациента с ЦВП типичных признаков псевдобульбарного или экстрапирамидного синдрома высоко достоверно коррелирует с наличием гипертрофии левого желудочка, очаговых (или диффузных) изменений вещества мозга. Другими словами, при невозможности инструментального обследования целесообразно ориентироваться на указанные клинические признаки. Следует особо подчеркнуть, что пациенты с цереброваскулярной патологией на фоне АГ, у которых имеются перечисленные маркеры нарушения цереброваскулярной реактивности, составляют группу высокого риска церебральных гипоперфузионных осложнений вследствие избыточного снижения АД при антигипертензивной терапии.

Очевидно, что у большинства больных с цереброваскулярной патологией и АГ планировать желаемое снижение АД необходимо с учетом компенсаторных возможностей церебральной гемодинамики. При сохранении ее адаптационного резерва систолическое АД можно снижать на 20%, а диастолическое АД – на 15%. При выраженных нарушениях в системе регуляции мозгового кровотока (т.е. при наличии у больного перечисленных маркеров) снижение систолического АД не должно превышать 15%, а диастолического АД – 10% от исходного уровня. На первый взгляд предлагаемая степень снижения АД очень незначительна, но на практике она составляет ощутимую величину и, например, при АД=200/120 мм рт.ст. достигает 30-40/12-19 мм рт.ст.

В ходе международного многоцентрового исследования PROGRESS, в которое включали больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку на фоне АГ или нормального АД. В течение 4 лет испытуемые принимали ингибитор АПФ периндоприл + индапамид или плацебо. В основной группе частота повторного инсульта уменьшилась на 28%, в том числе ишемического – на 24%, а геморрагического – на 50% по сравнению с группой плацебо. Исследование PROGRESS подтверждает



эффективность антигипертензивной терапии периндоприлом и индапамидом в профилактике повторного инсульта, тем не менее, оно не позволило получить окончательный ответ на вопрос о степени снижения АД и целевом уровне АД у значительного числа больных с сосудистой патологией мозга.

Особого обсуждения заслуживают подходы к оптимизации ургентной антигипертензивной терапии у больных с ОНМК. В реальной повседневной клинической практике до сих пор нет единого мнения о степени терапевтической активности при повышении АД в остром периоде инсульта. При этом тревогу вызывает опасность гипоперфузии в зоне ишемии и увеличение размеров инфаркта головного мозга вследствие снижения АД. После недавних пилотных исследований по медикаментозно индуцированной АГ в остром периоде инсульта возник «кризис доверия» в отношении необходимости снижения высокого АД. Так, постулат о том, что «вазодилататоры скорее вредны, чем полезны», а «введение эпинефрина рекомендуется с целью повышения системного АД выше привычного уровня», направлены против снижения АД. Опыт, накопленный в ходе крупномасштабных многоцентровых проспективных клинических испытаний с хорошо обоснованной стратегией оценки эффективности антигипертензивной терапии в остром периоде инсульта, свидетельствует в большинстве случаев о целесообразности отказа от применения дополнительных гипотензивных препаратов в течение первых нескольких дней и даже недель инсульта.

Анализ опубликованных материалов, появившихся за последние 5 лет и посвященных проблеме вмешательств с целью изменения АД в остром периоде инсульта, свидетельствует о том, что чаша весов постоянно колеблется между «риском» и «пользой». При этом большинство авторов единодушны во мнении, что риск самого вмешательства должен быть значительно ниже, чем риск развития тяжелых осложнений при отказе от него. С одной стороны, чрезмерное повышение АД, возможность геморрагической трансформации инфаркта головного мозга, опасность усиления отека мозга и повышения внутричерепного давления, а также гемодинамическая нестабильность могут

приводить к увеличению размеров необратимого повреждения мозга, что, естественно, требует неотложных вмешательств. С другой стороны, существует множество причин повышения АД в первые сутки инсульта. Так, АГ у больных с ОНМК может предшествовать инсульту, являться физиологической реакцией на ишемию головного мозга или повышение внутричерепного давления (при обширных инфарктах полушарной локализации, инфарктах мозжечка и внутримозговых кровоизлияниях с развитием острой обструктивной гидроцефалии,); может быть следствием активации симпатической (адренергической), ренин-ангиотензин-альдостероновой и кортизолной систем, результатом стресса, связанного с госпитализацией и развитием опасного для жизни заболевания и, наконец, реакцией на «белый халат».

В соответствии с этим, патогенетическое значение АГ у больных с ОНМК также весьма различно. Очевидно, что повышение АД, обусловленное внутричерепной гипертензией, имеет компенсаторный характер и направлено на поддержание адекватного перфузионного давления. Поэтому формальная «нормализация» АД при данных обстоятельствах может оказаться фактором, вызывающим развитие дальнейшего необратимого повреждения головного мозга. От ургентного парентерального применения антигипертензивных средств можно воздержаться, если систолическое АД ниже 180 мм рт.ст., а диастолическое АД не превышает 105 мм рт. ст. Раннее парентеральное введение гипотензивных препаратов оправдано лишь в тех случаях, когда острое повышение АД сопровождается кровоизлиянием в мозг, острую гипертоническую энцефалопатию, геморрагическую трансформацию инфаркта мозга, инфаркт миокарда, расслоение аорты. Предпочтение следует отдавать препаратам, не ведущим к срыву реакции ауторегуляции мозгового кровотока, а также легко титруемым. Согласно данным, представленным American Heart Association, указанным требованиям наиболее соответствуют лабеталол ( $\alpha$ -, $\beta$ -адреноблокатор) и эналаприл (ингибитор АПФ). Для длительного управляемого градуированного снижения АД (при систолическом АД выше 230 мм рт. ст. или диастолическом АД выше 140 мм рт. ст.) используется нитропруссид натрия.

Препарат вводится в/в капельно через инфузомат при обязательном непрерывном неинвазивном мониторинге АД. Оптимальным считается снижение АД на 10-15% от исходного уровня. При систолическом АД 180-230 мм рт. ст. и диастолическом АД 105-140 мм рт. ст. предпочтение отдается ингибиторам АПФ, вводимым внутривенно. По мнению ряда авторов, ингибиторы АПФ оказывают воздействие на более крупные сосуды путем подавления ангиотензин-2 зависимого фермента, не вызывая при этом изменения реактивности более мелких сосудов. Поэтому препараты этой группы, снижая АД, не оказывают существенного влияния на церебральную гемодинамику. В настоящее время в ангионеврологии при субарахноидальном кровоизлиянии с целью предупреждения вторичного вазоспазма церебральных артерий и нейропротекции широко применяется нимодипин (нимотоп) - блокатор кальциевых каналов. В острых ситуациях препарат назначается в/в капельное через инфузомат при тщательном мониторинговании АД.

Через 7-10 дней от начала развития инсульта уменьшается риск осложнений неадекватной антигипертензивной терапии, и при отсутствии естественного снижения АД показано лечение АГ для профилактики повторного инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний.

Таким образом, активное медикаментозное и иное лечение АГ при цереброваскулярных болезнях необходимо. Вместе с тем, для эффективного и безопасного проведения антигипертензивной терапии и предупреждения инсультов и иных осложнений, обусловленных падением АД при неадекватном лечении АГ, необходима детальная оценка состояния церебральных сосудов, мозгового кровотока и циркуляторного резерва мозга в условиях современного ангионеврологического центра.

Аргументом в пользу необходимости такой оценки служит неоднородность этиологических причин и патогенетических механизмов развития инсульта – его гетерогенность. Это исключает уравнивающий подход к лечению и особенно к индивидуальной профилактике различных типов и подтипов инсульта. Принципиально важным остается, что АГ является

безусловно важнейшим, независимым и регулируемым фактором риска цереброваскулярных болезней, но далеко не единственной причиной инсульта.

## ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Различают первичную и вторичную профилактику. Первичная профилактика направлена на предупреждение развития заболевания, она базируется на представлениях о факторах риска и их коррекции. Вторичная профилактика - это предупреждение прогрессирования заболевания, в частности, предупреждение повторного инсульта. Она базируется не только на коррекции факторов риска, но и на знании патогенеза ОНМК, поскольку при развитии повторного инсульта его патогенетические механизмы во многих случаях остаются теми же.

### **Профилактика инсульта и хронических форм сосудистой патологии головного мозга у больных артериальной гипертонией**

Как указывалось, артериальная гипертония (АГ) является важнейшим, хорошо изученным и поддающимся коррекции фактором риска различных острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения (геморрагического и ишемического инсультов, а также преходящих нарушений мозгового кровообращения и сосудистой деменции).

В настоящее время у лиц старше 18 лет АГ диагностируется при АД 140/90 мм рт. ст. и выше, независимо от возраста. Большую часть лиц с АГ в популяции составляют пациенты с так называемой "мягкой" АГ (уровень АД 140/90-159/99 мм рт. ст. - по критериям ВНОК 2001 г.). Однако следует иметь в виду, что этот термин не имеет прямого отношения к прогнозу заболевания и не означает, что болезнь в данном случае будет протекать благоприятно, без тяжелых осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН только артериальная гипертония или АГ в сочетании с атеросклерозом имелись у 78% больных НМК. Причем, в структуре АГ больных инсультом значительное

место занимала именно "мягкая" АГ - она диагностирована у 61% лиц, перенесших ишемический инсульт и у 39% лиц с геморрагическим инсультом.

Частым и тяжелым осложнением течения АГ являются церебральные гипертонические кризы. Острое повышение АД, особенно повторяющееся, сопровождающееся некрозом миоцитов сосудистой стенки, плазморрагией и ее фибриноидным некрозом, может привести по крайней мере к двум патологическим результатам: формированию милиарных аневризм с развитием в дальнейшем кровоизлияния в мозг; а также к набуханию стенок, сужению или закрытию просветов артериол с развитием малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга.

Характерные для гипертонической ангиопатии и ангиоэнцефалопатии изменения (гиалиноз с утолщением стенок и сужением просвета сосуда, фибриноидный некроз, милиарные аневризмы, очаги периваскулярного энцефалолизиса, малые глубинные инфаркты и др.) развиваются не только в сосудах базальных ядер, таламуса, варолиева моста и мозжечка, но и в артериях белого вещества полушарий мозга. Наряду с различными формами очаговых изменений белого вещества при АГ обнаруживаются также диффузные его изменения (персистирующий отек, деструкция миелиновых волокон, спонгиоз), локализующиеся вокруг желудочков мозга. Эта патология может приводить к сосудистой деменции, она также увеличивает риск кровоизлияния в мозг.

Проведенные КТ исследования больных "мягкой" неосложненной АГ (без ИБС и острых нарушений мозгового кровообращения) показали, что у них, в отличие от здоровых людей того же возраста, достоверно чаще выявляется увеличение размеров ликворной системы мозга, а у части больных "мягкой" АГ обнаруживаются клинически асимптомные лакунарные инфаркты мозга. Выявленные при КТ изменения являются проявлениями гипертонической ангиоэнцефалопатии у этих больных.

АГ имеет самое непосредственное отношение к формированию практически всех механизмов развития ишемического инсульта. Так, наряду с гиперхолестеринемией, АГ - важнейший фактор риска ИБС и

атеросклеротического поражения магистральных артерий головы. Острое повышение АД может приводить к развитию малых глубинных (лакунарных) инфарктов мозга. Наконец, АГ свойственны изменения реологических свойств крови, имеющих существенное значение в развитии нарушений мозгового кровообращения.

Установлены по крайней мере пять параметров, характеризующих собственно АГ и ассоциирующихся с повышенным риском развития инсульта при этом заболевании:

1. Уровень как систолического, так и диастолического АД (чем он выше, тем значительнее риск развития инсульта).

2. Содержание ренина плазмы (инсульт чаще развивается при гиперренинных формах АГ).

3. Гипертрофия миокарда левого желудочка сердца. При ее наличии риск ОНМК возрастает в несколько раз.

4. Наличие комплекса "церебральных жалоб - клинического синдрома начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга.

5. Течение АГ с церебральными гипертоническими кризами.

С введением в клиническую практику методики 24-часового мониторинга АД показано неблагоприятное прогностическое значение еще пяти характеристик АГ:

1. Повышенной вариабельности АД.

2. Отсутствия имеющегося в норме снижения уровня АД в ночное время.

3. Утренние резкие подъемы АД.

4. Высокое пульсовое АД.

5. Чрезмерное снижение АД (более чем на 20%) в ночные часы.

Таким образом, АГ с характерными для этого заболевания нарушениями метаболизма, морфологическими изменениями сосудов, особенностями общей и церебральной гемодинамики, имеет самое непосредственное отношение к формированию большинства известных факторов развития как геморрагического, так и ишемического инсульта и сосудистой деменции. АГ

легко выявляется при профилактических обследованиях даже на доврачебном уровне, и АД у этих больных в большинстве случаев поддается коррекции. Тем не менее, эпидемиологические исследования показывают, что в России среди всех больных АГ, имеющих в населении, знают о своем заболевании лишь 37% мужчин и 59% женщин, а получают адекватную антигипертензивную терапию всего 5.7% мужчин и 17.5% женщин, больных АГ.

В последние годы показана реальная возможность и высокая эффективность профилактики инсульта (как первичного, так и повторного) путем контроля АГ. Это положение является общепризнанным и обоснованным как отечественными (в частности работами НИИ неврологии РАМН), так и зарубежными контролируруемыми профилактическими исследованиями. Доказано, что активное выявление и адекватное лечение больных АГ позволяет снизить заболеваемость инсультом за 4-5 лет на 45-50%.

В проблеме профилактического лечения больных с АГ до последнего времени некоторые вопросы оставались спорными. Выделим два из них: необходимо ли медикаментозное лечение больных, с так называемой "мягкой" АГ, а также целесообразность антигипертензивной терапии (АГТ) лиц пожилого возраста с преимущественным повышением систолического давления – изолированной систолической АГ (ИСАГ) пожилого возраста. В последнем случае умеренное повышение АД нередко рассматривалось как компенсаторный фактор, обеспечивающий оптимальную перфузию головного мозга в условиях атеросклеротического поражения магистральных артерий или как возрастная норма. Наши исследования лиц пожилого возраста с ИСАГ показали, что спектр факторов риска и состояние головного мозга у больных ИСАГ и «обычной» систоло-диастолической АГ не различаются. В связи с этим нет оснований относить ИСАГ к особой форме АГ с благоприятным течением заболевания, поэтому она подлежит активному лечению.

Результаты крупных многоцентровых рандомизированных исследований показали, что медикаментозная терапия у лиц с мягкой АГ, а также у пациентов

старше 60 лет с ИСАГ дает реальные результаты в виде снижения частоты инсультов и инфарктов миокарда.

В настоящее время четко определены основные принципы лечения больных АГ:

1. Обязательное использование немедикаментозных методов коррекции АД (прекращение курения, отказ от злоупотребления алкоголем, ограничение потребления поваренной соли (до 5 грамм в сутки), оптимизация физической нагрузки и борьба с гипокинезией, снижение избыточной массы тела).

2. Индивидуальный подбор антигипертензивных средств с учетом тяжести и характера АГ, степени риска развития инсульта и инфаркта миокарда у конкретного больного (состояния сердечной деятельности, наличия гипертрофии миокарда, нарушения углеводного и липидного обмена, атеросклеротического поражения сонных артерий и др.)

3. Предпочтительное использование антигипертензивных препаратов (АГП) пролонгированного действия для обеспечения равномерного гипотензивного эффекта в течение суток, включая утренние часы.

4. У больных с неосложненной АГ целевым является уровень АД менее 140/90 мм рт. ст. В случае осложненной АГ (больной с гипертонической энцефалопатией, ТИА или малым инсультом в анамнезе и др.) необходимо постепенное снижение уровня АД до оптимальных для каждого больного цифр АД.

5. Ориентировка больного на практически пожизненное постоянное лечение. Его отмена приводит к возврату АД на исходно-повышенный уровень.

В настоящее время для лечения больных АГ используются следующие группы антигипертензивных препаратов:

1. Диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, клопамид и др.)

2. Бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бисопролол и др.)

3. Антагонисты кальция (дигидропиридиновые длительного действия – нифедипин СС, амлодипин и др., фенилалкиламиновые – верапамил ST и др., бензотиазепиновые – дилтиазем SR и др.)



4. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, фозиноприл, периндоприл, рамиприл и др.)

5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан, вальсартан и др.).

6. Альфа-адреноблокаторы (доксазозин и др.).

7. Препараты центрального действия (моксонидин, клонидин и др.).

При необходимости проводится лечение комбинациями различных препаратов.

Постоянная, адекватно подобранная антигипертензивная терапия снижает уровень АД, может привести к уменьшению выраженности гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, улучшению состояния сосудистой стенки, уменьшению сосудистого мозгового сопротивления, восстановлению ауторегуляции мозгового кровотока в диапазоне нормальных показателей АД.

### **Предупреждение повторных острых нарушений мозгового кровообращения**

Профилактические вмешательства становятся особенно эффективными тогда, когда они являются патогенетически обоснованными. С этой точки зрения значительным достижением современной ангионеврологии явилась систематизация представлений о патогенетической гетерогенности ТИА и ишемического инсульта.

Для уточнения патогенетических механизмов ТИА и "малого" инсульта необходимо комплексное неврологическое и терапевтическое обследование больного, включающее:

1. Ультразвуковое исследование сонных, позвоночных и внутримозговых артерий (УЗДГ, дуплексное сканирование, транскраниальная доплерография), а при наличии соответствующих показаний и проведение церебральной ангиографии или МР-ангиографии.

2. Углубленное исследование сердечной деятельности, наряду с ЭКГ, проведение холтеровского мониторирования ЭКГ, велоэргометрии, эхокардиографии.

3. Исследование реологических свойств крови и системы гемостаза - агрегации тромбоцитов и эритроцитов, вязкости крови, а также коагулограммы.

4. Консультации врачей различных специальностей: невролога, кардиолога, ангиохирурга, офтальмолога и др.

5. Целесообразно проведение компьютерной томографии головы, так как "малый" инсульт, а нередко и преходящие нарушения мозгового кровообращения сопровождаются структурными изменениями вещества головного мозга (развитием инфаркта мозга).

6. Значительную информацию дает суточное мониторирование артериального давления, позволяющее оценить циркадные ритмы АД.

Если причиной ТИА или "малого" инсульта оказалась кардиогенная эмболия - проводится профилактика кардиоэмболического инсульта. В случае выявления малого глубинного (лакунарного) инфаркта, патогенетически связанного с АГ, основным направлением предупреждения повторных нарушений мозгового кровообращения становится проведение адекватной антигипертензивной терапии, учитывающей особенности суточного профиля АД больного. При отсутствии адекватного снижения АД в ночное время, наличия повышенной вариабельности, быстрого подъема в ранние утренние часы целесообразно назначение антигипертензивных препаратов пролонгированного действия. В то же время, назначение таких средств пациенту с чрезмерным снижением АД в ночные часы (особенно при сопутствующем стенозе сонных артерий) может оказаться опасным.

Особого внимания требует профилактика инсульта у больных с атеросклеротическими изменениями сонных артерий. Указанная патология выявляется примерно у 1/3 мужчин среднего возраста и реже у женщин. С возрастом частота стенозов сонных артерий значительно возрастает. Развитие грубого стеноза или даже окклюзии сонной артерии не обязательно ведет к нарушениям церебральной гемодинамики и ишемии мозга. Определяющим в этих условиях является состояние коллатерального кровоснабжения мозга, основным источником которого служит виллизиев круг, обеспечивающий

поступление крови в бассейн пораженной сонной артерии как из вертебрально-базиллярной системы, так и из артерий противоположного полушария мозга.

С помощью ультразвукового дуплексного сканирования сонных артерий можно определить не только степень стеноза, но и структуру бляшки. Различают атеросклеротические бляшки стабильные и нестабильные. Стабильные бляшки плотные, однородные по структуре, покрыты капсулой с гладкой поверхностью. Они обычно медленно увеличиваются в объеме. Нестабильные бляшки чаще гетерогенные с тонкой капсулой, неровными контурами. Они могут быстро увеличиться в объеме из-за кровоизлияния в их толщу или образования на их поверхности рыхлого тромба. В последнем случае возникает угроза артерио-артериальной церебральной эмболии даже если по степени стеноза они относятся к гемодинамически "незначимыми".

В настоящее время общепризнанны два направления предупреждения инсульта у больных с ТИА и "малым" инсультом при патологии сонных артерий:

1. Применение антиагрегантов.

2. Проведение ангиохирургической операции - ликвидация атеросклеротического стеноза сонной артерии (каротидная эндартерэктомия), а при наличии противопоказаний к ней - кранио-церебральное шунтирование.

Имеются хотя и противоречивые данные о возможности "стабилизации" бляшки сонной артерии на фоне применения гиполипидемических препаратов из группы статинов (правастатин, симвастатин и др.).

Таким образом, суммируя возможности влияния на атеросклеротическую бляшку сонных артерий, можно выделить три из них:

1. Приостановление роста бляшки и предотвращение ухудшения ее структуры с помощью гиполипидемических препаратов из группы статинов;

2. Предупреждение артерио-артериальной эмболии - применение антиагрегантов;

3. Радикальное удаление бляшки - каротидная эндартерэктомия (с учетом всех противопоказаний).

### *Профилактическое применение антиагрегантов и антикоагулянтов*

Отдельным направлением профилактики ишемического инсульта является применение антиагрегантов, что связано с универсальностью механизма активации тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза в формировании очагового поражения мозга при всех патогенетических подтипах ишемических ОНМК.

В настоящее время выполнены более 100 масштабных исследований по оценке целесообразности применения антиагрегантов у больных с ТИА и инсультом с целью предупреждения у них повторных острых нарушений мозгового кровообращения. Применялись как различные антиагреганты (ацетилсалициловая кислота, тиклопидин, дипиридамол, клопидогрель), так и различные их дозировки. Оценивалась также эффективность комбинации различных антиагрегантов. Проводился сопоставительный анализ эффективности медикаментозного и ангиохирургического профилактического лечения.

Показано, что назначение антиагрегантов больным, перенесшим ТИА или ишемический инсульт, снижает у них риск развития повторного инсульта на 20-25%. Подробно об основных принципах антиагрегантной терапии см. ниже.

Каротидная эндартерэктомия существенно эффективнее антиагрегантов как средство предупреждения повторного инсульта в случае значительного стеноза сонной артерии (более 70% просвета сосуда) на стороне пораженного полушария мозга, проявляющегося клинически ТИА или инсультом,. Обязательным условием является проведение операции в специализированной клинике, где уровень осложнений, связанных с операцией, не более 5-6%. При стенозе сонной артерии до 30% предпочтение отдается медикаментозной профилактике. Вместе с тем, операция может стать необходимой, если нестабильная бляшка среднего размера становится источником повторной церебральной эмболии.

Назначение больным с нарушениями ритма сердца антикоагулянтов непрямого действия (варфарин или фенилин) под контролем МНО

(Международного нормализованного отношения, которое должно быть 2.0-3.0) или антиагрегантов существенно на (60-70%) уменьшает у них риск развития кардиоэмболического инсульта. Причем, у лиц с высоким риском церебральной эмболии из камер сердца целесообразнее назначение антикоагулянтов, а у лиц с менее выраженным риском и наличием эмболического субстрата назначают антиагреганты. Таким образом, данное направление предупреждения инсульта является одним из важнейших, наряду с контролем АГ, в работе врача общей практики. При безуспешности или наличии противопоказаний к назначению антикоагулянтной терапии у больных с нарушением сердечного ритма применяют тромбоцитарные антиагреганты. Наиболее изученными антиагрегантами для профилактики НМК являются ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, тиклопидин и клопидогрель.

Рекомендации по проведению профилактической антиагрегантной терапии:

1. Препаратом первого выбора является аспирин. Оптимальная его доза 50-100 мг в день. Антиагрегационный эффект развивается уже в первые часы после приема препарата. Увеличение дозы препарата не сопровождается потенцированием профилактического эффекта. Аспирин с кишечнорастворимой оболочкой (Аспирин-кардио, Тромбо АСС) дает меньше гастроинтестинальных расстройств.

2. При отсутствии эффекта от аспирина или появлении побочных действий рекомендуется тиклопидин по 250 мг два раза в день или клопидогрель (плавикс) по 75 мг в день однократно. Полноценный антиагрегационный эффект тиенопиридинов (в отличие от аспирина) развивается постепенно в течение нескольких дней. Поэтому эти препараты менее подходят для экстренной коррекции гемореологических нарушений. В urgentных случаях возможно начать применение препарата с так называемых «нагрузочных доз»: 1000 мг в сутки тиклопидина (в два приема) в течение двух дней, либо клопидогреля – 300 мг в сутки (один прием) один день, далее по обычной схеме.

3. Комбинация малых доз аспирина с дипиридамолом-ретард (25 мг аспирина и 200 мг дипиридамола два раза в день) значительно усиливает профилактический эффект каждого из препаратов по отдельности.

4. Профилактическая антиагрегантная терапия должна проводиться непрерывно и длительно (по крайней мере в течение нескольких лет).

Желательно мониторирование гематологических, гемореологических показателей и, в первую очередь, определение агрегации тромбоцитов до начала проведения антиагрегантной терапии. Это позволит выявить индивидуальную чувствительность пациента к конкретному средству и вовремя провести обоснованную и эффективную смену препарата. Наличие повышенной агрегационной активности тромбоцитов у больных с угрозой ишемического инсульта и ее эффективная медикаментозная коррекция может служить одним из критериев целесообразности назначения антиагрегантов.

#### СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Верещагин Н.В. Нейронаука и клиническая ангионеврология: проблемы гетерогенности ишемических поражений мозга. Вестник РАМН. - 1993; 7: 40-42.
2. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. – Москва: Медицина, 1997. – 287 с.
3. Гераскина Л.А., Суслина З.А., Фонякин А.В. Реактивность сосудов головного мозга у больных с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне артериальной гипертензии и риск развития гипоперфузии мозга. Тер. Архив. - 2001; 2:43-48.
4. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики. /Под ред. - З.А. Суслиной, Пирадова М.А.– Москва, 2008. – 288 с.
5. Кистенев Б.А., Манвелов Л.С. Профилактика сосудистых заболеваний головного мозга при артериальной гипертензии в условиях промышленного предприятия. Российский медицинский журнал. - 1997; 5: 11.
6. Медведев А.В. Патогенез сосудистой деменции. Журн. неврологии и психиатрии - 1995; 5: 97-100.

7. Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология - 1999; 2:4-9.
8. Очерки ангионеврологии /Под редакцией З.А. Суслиной. – Издательство «Атмосфера». Москва, 2005. – 368 с.
9. Ощепкова Е.В., Варакин Ю.Я., Арабидзе Г.Г., Верещагин Н.В., Суслина З.А. Артериальная гипертензия и профилактика инсульта: Пособие для врачей. М. 1999; 42 с.
10. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Пересыпко М.К. Принципы и цели длительной антигипертензивной терапии при гипертонической болезни. Кардиология - 1999; 9: 80-90.
11. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. Русский мед. журнал 2000; 8: 318-346.
12. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. Москва, 2002. - 118 с.
13. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Основы профилактики. Москва, «МЕДпресс-информ», 2006. – 256 с.
14. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фонякин А.В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение – Москва, 2006. – 200 с.
15. Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А. Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. Москва: Реафарм, 2001. – 191 с.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДА

« КОМПЛЕКСНОЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТРЫХ И ХРОНИЧЕСКИХ ФОРМ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ»

На основании большого объема исследований (суточного профиля АД, ЭХО-КТ, состояния магистральных артерий головы и интракраниальных сосудов, головного мозга, церебральной перфузии, цереброваскулярной реактивности) у 500 больных АГ с инсультом, острой гипертонической энцефалопатией, хроническими формами сосудистой патологии головного мозга уточнены ведущие патогенетические механизмы инсульта у больных АГ в рамках концепции гетерогенности НМК.

Определены клинические и инструментальные маркеры выраженного нарушения цереброваскулярной реактивности и истощения адаптивных способностей регуляторных систем мозгового кровообращения. Факторы, влияющие на цереброваскулярную реактивность, а также маркеры истощения цереброваскулярной реактивности следует рассматривать в качестве критериев для определения группы высокого риска развития гипоперфузионных церебральных осложнений на фоне антигипертензивной терапии.

Маркерами выраженных нарушений вазомоторной реактивности и истощения цереброваскулярного компенсаторного резерва являются следующие клинические и/или инструментальные признаки поражения органов-мишеней АГ: экстрапирамидный и/или псевдобульбарный синдром; очаговые и/или диффузные (лейкоараоз) изменения вещества мозга (по данным рентгеновской КТ головы); деформации магистральных артерий головы (по данным церебральной ангиографии); гипертрофия миокарда левого желудочка (по данным ЭХО-КТ); ишемическая болезнь сердца. У пациентов, не имеющих клинических и инструментальных признаков истощения цереброваскулярного резерва, допустимо снижение систолического АД на 15-20% и диастолического АД на 15% от исходного уровня без угрозы развития церебральной гипоперфузии. В случае выявления у больного маркеров выраженных нарушений цереброваскулярной реактивности, ассоциирующихся с крайним истощением компенсаторного резерва, снижение АД не должно превышать 15% для систолического и 10% для диастолического АД. Увеличение степени редукции АД – свыше 25-30% - приводит к критическому снижению мозговой



перфузии и появлению клинической церебральной симптоматики. Адекватная антигипертензивная терапия (АГТ), проводимая с учетом характеристик АГ, состояния органов-мишеней АГ и адаптационных возможностей компенсаторного церебрального гемодинамического резерва, способствует улучшению перфузии и восстановлению реактивности сосудов мозга

На основании полученных результатов разработаны принципы оптимизации антигипертензивной терапии и целенаправленного комплексного патогенетического лечения острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения у больных артериальной гипертонией.

Благодаря успешному внедрению и широкому освоению специализированными ангионеврологическими отделениями разработанного метода может быть достигнуто снижение заболеваемости инсультом и хроническими формами сосудистой патологии головного мозга, повышение эффективности их лечения и как следствие уменьшение инвалидности и смертности от этих болезней в Российской Федерации.

