

Инфаркт мозга: основные патогенетические подтипы, дифференцированная терапия, возможности хирургического лечения
Белорусский государственный медицинский университет

В статье рассматриваются клинические проявления основных патогенетических подтипов инфаркта мозга, современные представления о лечении ишемического инсульта. Изложены методы хирургического лечения в остром периоде инфаркта мозга и показания к ним. Ключевые слова: инфаркт мозга, патогенетические подтипы, дифференцированная терапия, хирургическое лечение.

Основные патогенетические подтипы инфаркта мозга

Накопление знаний о факторах риска (ФР), патогенезе инсульта, широкое внедрение в клиническую практику методов нейровизуализации и ультразвукового исследования сосудов головного мозга привело в 90-х годах прошлого века к созданию концепции гетерогенности инфаркта мозга (ИМ). Выделяют следующие подтипы ИМ: атеротромботический – 34%, кардиоэмболический – 22%, гемодинамический – 15%, лакунарный – 22%, гемореологическая микроокклюзия – 7% [4,15]. В таблице представлены основные признаки этих подтипов.

Таблица

Признаки основных патогенетических подтипов инфаркта мозга

Подтип ИМ	Анамнез	Клиника	Локализация и размеры очага на КТ
Атеротромботический	Наличие атеросклероза сосудов головного мозга, коронарных артерий, облитерирующего атеросклероза сосудов конечностей, других признаков атеросклеротического поражения сосудистой системы	Начало с постепенным нарастанием симптоматики на протяжении часов, иногда суток. Часто возникает в очью. Характерны прогрессирующие транзиторные ишемические атаки	Локализация очага поражения в различных сосудистых бассейнах. Размер инфаркта мозга варьирует от малого до обширного
Кардиоэмболический	Наличие кардиальной патологии: мерцательной аритмии, кардиосклероза, инфаркта миокарда, ревматического поражения клапанов сердца и др.	Внезапное появление неврологической симптоматики у бодрствующего, активного пациента, часто после физической нагрузки	Очаг, как правило, локализуется в зоне васкуляризации средней мозговой артерии. Инфаркт средних или крупных размеров. Корково-подкорковый. Характерен геморрагический компонент
Гемодинамический	Наличие атеросклероза сосудов головного мозга, аномалии сосудистой системы мозга	Начало внезапное или ступенчатое на фоне снижения АД и/или нарушения мозгового кровообращения	Локализация инфаркта в области сниженного кровоснабжения. Очаги различных размеров
Лакунарный	Артериальная гипертония	Начало интермиттирующее на фоне гипертонического криза. Течение по типу малого инсульта, обычно с наличием чисто двигательных или чисто чувствительных нарушений	Очаг локализуется в подкорковой области, небольших размеров, может не визуализироваться при КТ
Гемореологическая микроокклюзия	Отсутствие или минимальная выраженность сердечно-сосудистых заболеваний	Характерна диссоциация между клинической картиной (легкий неврологический дефицит, течение по типу малого инсульта) и гемореологическими нарушениями (значительное повышение гематокрита, фибриногена, агрегации тромбоцитов и эритроцитов)	Очаг небольшого размера

Установление патогенетического подтипа ИМ позволяет более дифференцированно подходить к ведению больного, разработать адекватную схему его лечения и профилактики повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

Дифференцированная терапия инфаркта мозга

Существует два основных направления терапии ИМ: 1) реперфузия, направленная на восстановление кровотока по сосудам в области повреждения; 2) нейропротекция – предотвращение гибели нейронов в области ишемии головного мозга, восстановление их функции.

Реперфузия

Тромболитики

Тромболизис используются с целью скорейшего восстановления кровотока в ишемизированной ткани головного мозга. Тромболитическая терапия может проводиться в тех случаях, когда от момента начала заболевания прошло до 4 часов (в последнее время имеется тенденция ограничить этот срок до 3 часов).

Выделяют несколько поколений тромболитиков:

1. Первое поколение – стрептокиназа, урокиназа.
2. Второе поколение – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA) и проурокиназа.
3. Третье поколение – теноктеплаза, ланотеплаза (рекомбинантный модифицированный тканевой активатор плазминогена).

При исследованиях первого поколения тромболитиков было выявлено большое количество осложнений, в первую очередь внутримозговых кровоизлияний, поэтому от их применения у больных с инсультом отказались. Препараты третьего поколения на сегодняшний день недостаточно хорошо изучены. Поэтому для тромболизиса у больных с инсультом применяются, главным образом, тромболитики второго поколения – rt-PA и проурокиназа. Rt-PA вводится внутривенно в дозе 0,9 мг/кг: 10% препарата вводится болюсно, остальное количество – внутривенно капельно в течение часа [7, 17, 19, 25, 26].

Более предпочтительно проведение внутриартериального тромболизиса, которое позволяет расширить границы «терапевтического окна» до 6 часов, уменьшить дозу препарата и, следовательно, сократить количество осложнений [7, 25, 26]. Однако он технически более сложен и требует использования дополнительного оборудования, что существенно сокращает возможности его применения.

Противопоказаниями для тромболитической терапии являются: кровоизлияние или геморрагический диатез в анамнезе; язвенная болезнь желудка или 12-перстной кишки; онкологические заболевания; лечение гепарином, проведенное менее 48 часов назад; выраженное угнетение сознания (сопор, кома); устойчивое повышение АД свыше 185/110 мм рт. ст; судорожный синдром; массивный полушарный инсульт. Тромболизис не проводится у больных с легким или быстро регрессирующим неврологическим дефицитом [5, 17, 19].

Тромболитическая терапия более эффективна у больных с атеротромботическим генезом ИМ по сравнению с кардиоэмболическим. Примерно 60 из каждой 1000 пациентов, получивших лечение тромболитиками, могут избежать неблагоприятного исхода [7, 15].

Наиболее опасным и частым осложнением тромболизиса является внутримозговое кровоизлияние: 10,3% случаев из пациентов получавших тромболитики, по сравнению с 3,0% среди контрольной группы [7].

Тромболизис следует признать наиболее перспективным направлением дифференцированной терапии ИМ, однако, широкое применение данного метода в клинике ограничено теми обстоятельствами, что большая часть пациентов поступает в стационар после 4 часов от начала заболевания, в большинстве больниц отсутствует круглосуточная КТ головного мозга.

Антикоагулянты

Выделяют прямые и непрямые антикоагулянты. Прямые антикоагулянты делятся на:

1. Зависимые от антитромбина III – гепарин, гепариноиды.
2. Независимые от антитромбина III – гирудин, гирулог, гируген.

Основными показаниями для применения гепарина являются: «инсульт в ходу», т.е. прогрессирующее нарастание неврологического дефицита, кардиоэмболический инсульт, ИМ вследствие травматического повреждения каротидных артерий, коагулопатии (резистентность активированного протеина С, недостаточность протеинов С и S) [5, 22].

Использование гепарина и гепариноидов при инсульте не является общепризнанным. Смертность у больных ИМ, получавших гепарин, не отличалась от таковой от не получавших.

Низкомолекулярные гепарины (фрагмин, фраксипарин) показали свою эффективность для профилактики тромбоэмболических осложнений у лежачих больных с инсультом, их лечебный эффект при ИМ не доказан [4].

Независимые от антитромбина III антикоагулянты имеют определенные преимущества перед гепарином: не зависят от присутствия в плазме крови антитромбина III; фактор 4 тромбоцитов и гепариназа печени не изменяют их активности; они не связываются с протеинами плазмы, предотвращают индуцированную тромбином активацию тромбоцитов, эффективно инактивируют тромбин, связанный с фибриновым тромбом, т.е. оказывают более избирательное действие на тромбообразование. Клинические испытания показали более раннее и выраженное улучшение реологических свойств крови при применении гирудина и гирулога по сравнению с гепарином.

Однако значимое снижение частоты неблагоприятных исходов при терапии независимыми от антитромбина III антикоагулянтами наблюдается только в раннюю фазу и практически не распространяется на период после прекращения введения препаратов. Кроме того, данные препараты являются дорогостоящими — 3-дневный курс внутривенной терапии гирудином стоит более 1000\$ [10, 11].

Непрямые антикоагулянты применяются для профилактики инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий. С этой целью используется только варфарин. Доза препарата подбирается индивидуально, при его применении ориентируются на МНО, которое должно составлять 2,0 – 3,0 (у больных с искусственными клапанами сердца 2,0 – 4,0) [21, 22].

Дефибринизирующие препараты

Препарат анкрод, обладающий дефибринизирующим действием при внутривенном капельном введении часов у больных с ИМ (в пределах 3 часов от

начала заболевания) ассоциируется с улучшением функционального состояния, но не приводит к уменьшению летальности. Окончательно вопрос об эффективности препарата при инсульте не решен [5, 7].

Антиагреганты

Антиагреганты применяются как для лечения, так и для профилактики инсульта. Из антиагрегантных препаратов наиболее часто используются: ацетилсалициловая кислота, дипиридамол, плавикс.

Ацетилсалициловая кислота является эффективным доказанным средством лечения в острый период инсульта. Препарат используется в дозе 75-300 мг в сутки, предпочтительно его применение в утреннее время в связи с особенностями циркадных колебаний активности тромбоцитов. Для предотвращения желудочно-кишечных кровотечений целесообразно применение ацетилсалициловой кислоты в специальных лекарственных формах: «Тромбо-Асс», «Аспирин-кардио», «Кардиомагнил» [4, 5, 16, 20].

Дипиридамол назначается по 75 мг 3 раза в день. В проведенных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях ESPS-1 и ESPS-2 продемонстрирована эффективность комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и дипиридамола для профилактики инсульта у пациентов с транзиторными ишемическими атаками в анамнезе [4].

Наиболее перспективным препаратом из антиагрегантов для лечения и профилактики ИМ является плавикс. Клиническое значение плавикса было подтверждено крупнейшим исследованием его эффективности CAPRIE. В качестве сравнения был выбран аспирин, являющийся стандартным антитромбоцитарным препаратом. Основным результатом длительной (до 3 лет) терапии плавиксом было уменьшение риска неблагоприятных исходов у лиц, перенесших ИМ, инфаркт миокарда или имеющих атеросклеротическое повреждение периферических артерий, причем этот эффект превышал таковой у аспирина на 8,7%, а в группе больных с инсультом на 7,4% [2, 9, 16, 18].

Нейропротекция

В настоящее время имеются препараты, которые способны воздействовать практически на все звенья «ишемического каскада».

К препаратам, блокирующим глутаматную «эксайтотоксичность» относится глицин. Наряду с нейротрансмиттерным глицин оказывает метаболическое действие, устраняет дисбаланс между возбуждающими и тормозными медиаторными системами, уменьшает выраженность процессов оксидантного стресса [13, 14].

Неконкурентным антагонистом N-метил-D-аспартатных (NMDA)-рецепторов является магnezия, применение которой у больных с ИМ привело к снижению 30-дневной летальности. Препарат хорошо переносится, отсутствуют значительные побочные эффекты [13].

Из антагонистов кальциевых каналов наиболее хорошо изучен нимодипин. Согласно данным метаанализа результатов клинических испытаний препарата он мог быть эффективным при назначении в первые 12 часов от момента развития инсульта. Однако, последние исследования нимодипина, когда его назначали в первые 6 часов инсульта, не дали положительных результатов [7, 14].

Антиоксидантным действием обладает эмоксипин. Основными его эффектами являются торможение перекисного окисления липидов (ПОЛ) и активация антиоксидантной системы, изменение активности мембранно-связанных ферментов, модификация метаболической, рецепторной и транспортной функции клеточных мембран. Установлено антигипоксантного действия эмоксипина [8, 9, 13, 14].

Мексидол является ингибитором свободно-радикальных процессов, перекисного окисления липидов, он активирует супероксиддисмутазу, оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, уменьшает отношение холестерол/фосфолипиды, уменьшает вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и улучшает энергетический обмен в клетке. Кроме того, препарат обладает сосудистым и транквилизирующим действиями [9, 14].

В состав глиагилина входят два действующих компонента – холин и глицерофосфат. Препарат обладает центральным холиномиметическим действием. Холин проникает через гемато-энцефалический барьер и служит донором для биосинтеза ацетилхолина. Глицерофосфат является предшественником фосфолипидных мембран, участвует в анаболических процессах, ответственных за мембранный, фосфолипидный и глицеролипидный синтез [6, 9, 14].

Следует отметить, что применение нейропротекторов при ИМ остается открытым вопросом. Единственное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по «твердым» конечным точкам проводилось для пирацетама и показало отсутствие эффекта по сравнению с контрольной группой: смертность и неврологический исход в обеих группах существенно не отличались [7, 17].

Хирургическое лечение инфаркта мозга

Оперативные вмешательства у больных в остром периоде ИМ признаны оправданными при формировании обширных инфарктов, сопровождающихся быстрым развитием отека, дислокацией структур мозга, развитием острой окклюзионной гидроцефалии.

С целью предотвращения ишемии мозга в бассейне сонной артерии рассматривается вопрос об использовании каротидной эндартерэктомии в остром периоде инсульта. Большинство специалистов считают, что для больных с прогрессирующим ИМ («инсульт в ходу»), ассоциированным со стенозом сонной артерии на 70% и более независимо от наличия или отсутствия изъязвления атеросклеротической бляшки, данная операция приемлива, но ее эффективность пока не доказана [5, 24].

На протяжении длительного времени шла оживленная дискуссия вокруг реваскуляризирующих мозг операций типа экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза (ЭИКМА). Однако, в 1985г. группой исследователей на основании большого количества наблюдений было сделано заключение об отсутствии преимуществ операций ЭИКМА перед консервативным лечением. В последние годы сформировалось мнение, что существует определенная группа больных, которым эта операция показана, но при точном соблюдении критериев отбора [1, 3, 12].

Если применение хирургических методов вмешательства с целью предотвратить ишемию головного мозга при ИМ остается дискуссионной, то выполнение закрытого наружного вентрикулярного дренажа доказало свою высокую эффективность при инсультах, сопровождающихся отеком головного мозга, острой обструктивной гидроцефалией. Применение данной операции позволяет существенно снизить летальность при ИМ [4, 23].

Таким образом, несмотря на большое количество способов, предложенных для лечения ИМ, и определенные успехи в борьбе с инсультом, методов, которые с точки зрения доказательной медицины являются эффективными немного, а значительная часть препаратов недостаточно изучена. Поэтому необходима разработка новых и дальнейшее углубленное изучение уже имеющихся методов лечения ИМ.

Литература

1. Антонов, Г.И., Барсуков, С.Ф., Митрошин, Г.Е. Принципы диагностики ишемии мозга. // V Международный симпозиум. Повреждения мозга (Минимально-инвазивные способы диагностики и лечения). Материалы симпозиума. С-Петербург 1999, г. С.19.
2. Атаршикова, М.В. Клопидогрель (плавикс) снижает риск развития ишемических осложнений у больных атеросклерозом // Журнал неврологии и психиатрии им., С.С.Корсакова. – 2001. – № 1. – С. 58-65.
3. Верещагин, Н.В., Переседов, В.В. Дифференцированное хирургическое лечение ишемии мозга при патологии магистральных артерий головы // II Всероссийский съезд нейрохирургов. Тезисы. Н. Новгород 1998 с.166.
4. Верещагин, Н.В., Пирадов, М.А., Суслина, З.А. // Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики.-Москва, 2002. – 287 с.
5. Виберс, Д.О., Фейгин, В.Л., Браун, Р.Д. // Инсульт. Клиническое руководство.-Санкт-Петербург, 2005. – 607 с.
6. Вознюк, И.А., Одинак, М.М., Кузнецов, А.Н. Применение глиатилина у больных с острым нарушением мозгового кровообращения // Сосудистая патология нервной системы.-Санкт-Петербург, 1998. – С. 167-172.
7. Ворлоу, Ч.П., Деннис, М.С., ван Гейн Ж., Ханкий, Г.Ж., Сандеркок, П.А.Г., Бамфорд, Ж.М., Вордлау Ж. // Инсульт. Практическое руководство для ведения больных.-Санкт-Петербург, 1998. – 629 с.
8. Гуськова, Т.А. Опыт применения антиоксиданта эмоксипина в неврологии // Интенсивная терапия острых нарушений мозгового кровообращения. – Орел, 1997. – С. 257-262.
9. Жулев, Н.М., Пустозеров, В.Г., Жулев, С.Н. // Цереброваскулярные заболевания.-Санкт-Петербург, 2002. – 384 с.
10. Игнатов, Ю.Д., Петрищев, И.Н., Карлов, О.И. Современные гепарины во врачебной практике // Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 1994.-№ 8. – С. 41-46.
11. Кудряшова, О.Ю. Прямые ингибиторы тромбина в терапии острых коронарных синдромов (обзор литературы) // Русский медицинский сервер. Новости кардиологии. 2000.
12. Сакович, В.П., Спектор, С.М. Поэтапное хирургическое лечение больных с множественными окклюзирующими поражениями артерий каротидного

- бассейна. // IV Всесоюзный съезд нейрохирургов. Тезисы. Ленинград.-1988. – С. 278.
13. Скворцова, В.И. Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта // Дисс. д-ра мед. наук. М., 1993, с. 379.
14. Скворцова, В.И. Нейропротективная терапия ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им., С.С.Корсакова. – 1999. – № 2. – С. 12-21.
15. Суслина, З.А., Верещагин, Н.В., Пирадов, М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение. // Consilium medicum. 2001г., Том 3, № 5. – С. 218-221.
16. Табеева, Г.Р. Профилактика инсульта и антитромбоцитарная терапия // Медицинские новости. – 2003. – № 5. – С. 46-49.
17. Biller, J. Medical management of acute cerebral ischemia // Med. Clin. North. Am., 1992. – Vol. 10. – P.-63-85.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // Lancet, 1996. – Vol. 348. – P.-1329-1339.
19. Engelhorn, T., von Kummer R., Reith W., Forsting M., Doerfler A. What Is Effective in Malignant Middle Cerebral Artery Infarction: Reperfusion, Craniectomy, or Both? // Stroke.-2002. – Vol. 33. – P. 617.
20. Fields, W.S., Green T. Controlled to use of aspirin in cerebral ischemia. Thromb. Haemost. – 1989. – Feb. 28, v. 40 (1). – P. 135-141.
21. Ginsberg, M.D., Globus, M.Y.-T., Busto R., Dietrich, W.D. Pharmacology of Cerebral Ischemia // Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart. 1990; 499-510.
22. Gorelick, P.B., Sacco, R.L., Smith, D.B. Prevention of guidelines and a multidisciplinary consensus statment from the National Stroke Assotiation. JAMA, 1999, March 24/31, P. 1112-1120.
23. Holtkamp, M, Buchheim K, Unterberg A, Hoffmann O., Schielke E., Weber, J.R., Masuhr F. Hemisphericectomy in elderly patients with space occupying media infarction: improved survival but poor functional outcome // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2001. – Vol. 70. – P.-226-228 (February).
24. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with highgrade carotid stenotic // N. Engl. J. Med. – 1991. – Vol. 325. – P.-445-453.
25. Susan, C. Thrombolytic Therapie in Ischaemic Stroke // Stroke. – 1997. – № 1. – P. 272 – 274.
26. Yatsu, F., Pettigrew, L.G., Grotta, J.C. // Stroke: pathophysiology, diagnosis and menagement. Churchill Livingstone. 1986. – Vol. 2. – P. 1069-1083.