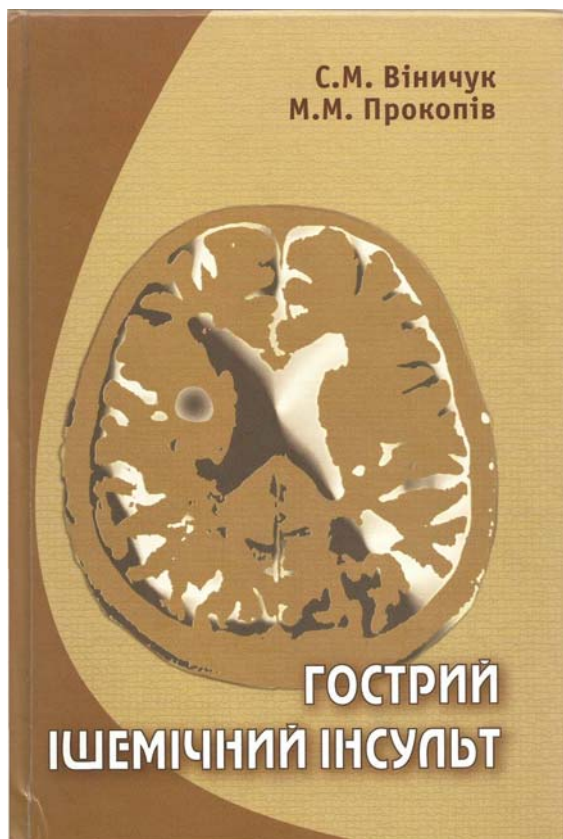




НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ
С.М. Віничук М.М. Прокопів
ГОСТРИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ
КИЇВ НАУКОВА ДУМКА 2006

ЗМІСТ:

ПЕРЕДМОВА

ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ПОЗНАЧЕННЯ ІНСУЛЬТУ І КЛАСИФІКАЦІЯ СУДИННИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

- 1.1. Термінологічні позначення інсульту
- 1.2. Класифікація судинних захворювань головного мозку

АНАТОМО-ФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

- 2.1. Артеріальне кровопостачання головного мозку
 - 2.1.1. Каротидна система
 - 2.1.2. Вертебрально-базиллярна система
 - 2.1.3. Система колатерального кровообігу
- 2.2. Венозна система
- 2.3. Авторегуляція мозкового кровообігу
- 2.4. Деякі термінологічні позначення з нормальної та патологічної фізіології мозкового кровообігу

РОЗВИТОК ЗНАЇЬ ПРО МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ПОШКОДЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

- 4.1. Концепція порогового ішемічного кровотоку
- 4.2. Концепція ішемічної напівтіні
- 4.3. Ішемічний каскад у разі гострого Інсульту

- 4.4. Реперфузійне ушкодження тканини мозку у разі гострого ішемічного інсульту
- 4.5. Роль запального каскаду в пошкодженні ішемізованої тканини мозку (сумісно з *Т.М. Черенько*)

ГОСТРІ ІШЕМІЧНІ ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

- 5.1. Класифікація гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу
- 5.2. Траизиторні ішемічні атаки
- 5.3. Малий ішемічний інсульт
- 5.4. Прогресуючий інсульт
- 5.5. Завершений (тотальний) ішемічний інсульт (інфаркт мозку)

5.6. Підтипи ішемічного інсульту

5.6.1. Атеротромботичний інсульт

5.6.2. Кардіоемболічний інсульт

5.6.3. Лакунарний інфаркт

5.6.4. Гемодинамічний інсульт

5.6.5. Гемореологічний інсульт

ЛОКАЛІЗАЦІЯ ТА КЛІНІКА ІНФАРКТУ МОЗКУ

6.1. Клініка інфаркту мозку

6.2. Інфаркти у каротидному басейні

6.2.1. Тотальний Інфаркт каротидного басейні

6.2.2. Малі кортикальні інфаркти

6.2.3. Лакунарний інфаркт у каротидному басейні

6.3. Інфаркти у вертебрально-базиллярному басейні (сумісно з *Т.А. Ялісць-кою*)

6.3.1. Лакунарні інфаркти ВББ

6.3.2. Нелакунарні інфаркти у ВББ

6.3.3. Клініко-анатомічні кореляції вертебрально-базиллярних ішемічних інсультів

6.4. Особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в різні періоди після його розвитку (сумісно з */ С. Вінчук*)

6.5. Церебральні венозні та синусові тромбози

ГЕМОРАГІЧНА ТРАНСФОРМАЦІЯ ІНФАРКТУ МОЗКУ (сумісно з *Т.А. Довбонос*)

7.1. Термінологія і дефініція

7.2. Чинники, що сприяють геморагічній трансформації інфаркту мозку

7.3. Механізми розвитку

7.4. Клінічний перебіг

7.5. Діагноз

СТРЕСОВА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

(сумісно з *В.С. Мельником*)

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

9.1. Клінічні методи та їх загальна оцінка

9.2. Дослідження функціонального стану серцево-судинної системи

9.3. Ультразвукова доплерографія в діагностиці ішемічних порушень мозкового кровообігу (сумісно з */./ Бедрієм*)

9.4. Візуалізація мозкових структур і системи кровообігу головного мозку (сумісно з *Т.А. Ялісць-кою*)

СУЧАСНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

11.1. Базисна недиференційована терапія

11.2. Специфічна диференційована терапія

11.2.1. Відновлення адекватної перфузії ішемізованої ділянки мозку

11.2.2. Нейропротекція ішемічної напівтіні (сумісно з *Т.І. Ілляш*)

- 11.2.3.** Особливості терапії гострого ішемічного інсульту залежно від його підтипу
- 11.2.4.** Особливості терапії ішемічного інсульту у вертебрально-базиллярному басейні
- 11.2.5.** Лікування церебрального венозного та синусового тромбозу
- 11.3.** Лікування ускладнень ішемічного інсульту
- 11.4.** Хірургічні втручання при ішемічному інсульті
- РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ** (сумісно з І.С. Віничук)

ПРОФІЛАКТИКА ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

ПЕРЕДМОВА

Проблема ішемічного інсульту продовжує залишатися однією з актуальних в ангіоневрології. У структурі судинних захворювань головного мозку саме ішемічний інсульт є однією з найпоширеніших клінічних форм гострого порушення мозкового кровообігу. За даними міжнародних мультицентрових досліджень, співвідношення ішемічних і геморагічних інсультів становить відповідно 80—85 і 15—20 %. Тому серед хворих з наслідками мозкового інсульту I вираженим ступенем інвалідності переважають особи, які перенесли його ішемічний варіант.

Відомо, що патофізіологія гострого ішемічного інсульту визначається багатьма несприятливими чинниками. Серед них виділяють два найважливіших процеси, що розгортаються послідовно: а) дефіцит локального мозкового кровотоку та енергії й формування локальної церебральної ішемії; б) розвиток патобіохімічних і молекулярних реакцій, зумовлених ішемічним і запальним каскадом. Саме визначення динамічних ранніх і пізніх циркуляторно-метаболических порушень в ішемізованій ділянці мозку (пенумбрі) та розробка ефективного терапевтичного впливу на різні ланки ішемічного каскаду привертає все більшу увагу неврологів і фахівців інших спеціальностей. Зважаючи на отримані дані, підлягають перегляду деякі попередні положення стосовно патогенезу і раніше існуючі принципи терапії гострого ішемічного інсульту. Ці питання ґрунтовно розглянуто в монографії.

Детально проаналізовано два основних підходи до лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які впливають з основних рекомендацій Європейської ініціативи з профілактики та лікування Інсульту: відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці мозку шляхом тромболізу і нейропротекція ішемічної напівтіні. У книзі критично оцінюється використання тромболізу у лікуванні гострого ішемічного інсульту. Позаяк кількість хворих, у яких може бути отриманий достовірний позитивний ефект від

тромболітичної терапії залишається невеликою, важливим вважають терапевтичний вплив на прояви ішемічного каскаду на догоспітальному і госпітальному етапах з допомогою нейропротекторних засобів. Ця інформація потрібна не тільки молодим лікарям, а й досвідченим неврологам, нейрохірургам, терапевтам, сімейним лікарям.

Як відомо, в усіх країнах щорічно поповнюється арсенал лікарських засобів, що застосовуються для лікування гострого ішемічного інсульту. Лікар зобов'язаний знати ефективність застосованих ліків, їх вартість і те, як вони співвідносяться з кінцевими результатами призначеного лікування. Це детально висвітлено в одному з розділів книги. Питання реабілітації, первинної та вторинної профілактики ішемічного інсульту також знайшли відображення в монографії.

Авторами проаналізовано сучасні погляди на проблему гострого ішемічного інсульту, які сформувалися за останні 5—7 років. Попередній етап досліджень проблеми був висвітлений у монографії «Судинні захворювання нервової системи», опублікованій в 1999 р.

Щорічно зростає кількість публікацій з різних питань мозкового інсульту, але не всі вони доступні лікарям для вивчення. Цим, власне, й зумовлена необхідність видання монографії, в

якій автори підсумовують результати власних наукових досліджень і літературні дані, що стосуються цієї патології.

Автори щиро вдячні за допомогу співробітникам кафедри нервових хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Неврологічного центру Центральної міської клінічної лікарні м. Києва, а також лікарям клініки І.І. Бедрію, І.С. Віничук, Т.І. Ілляш, Т.А. Довбонос, В.С. Мельнику, Т.М. Черенко, Т.А. Ялинській, які брали участь у виконанні окремих розділів книги.

Щиро дякуємо директору представництва компанії Solvay Pharmaceuticals в Україні С.В. Скопиченку.

ТЕРМІНОЛОГІЧНІ ВИЗНАЧЕННЯ ІНСУЛЬТУ І КЛАСИФІКАЦІЯ СУДИННИХ УРАЖЕНЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

1.1. Термінологічні визначення інсульту

Нині вже важко з'ясувати, хто вперше ввів у медичну практику терміни *інсульт* і *апоплексія*, які використовуються як синоніми: *інсульт* (лат. *insultus*) — це напад, удар; *апоплексія* (грец. *apoplep-tico*) — це параліч, раптова крововилив. Можливо, саме тому лікарі різних спеціалізацій часто ототожнюють інсульт із крововиливом, хоч відомо, що за характером патологічного процесу розрізняють два види інсульту: *ішемічний*, зумовлений дефіцитом кровотоку в певній ділянці головного мозку, здебільшого оклюзією кровоносної судини, що призводить до гіпоксії-ішемії з формуванням зони некрозу — інфаркту (розм'якшення мозку), та *геморагічний* — крововилив у речовину головного мозку (паренхіматозний) або крововилив у підпаутинний простір (субарахноїдальний), який здебільшого випикає через розрив артеріальних або артеріовенозних аневризм (per gcxis) і шляхом діapedезу плазми крові та еритроцитів із дрібних артерій, капілярів і вен через підвищену проникність судинних стінок, зумовлену дистонією, гіпоксією, стазом, престазом або інтоксикацією.

Згідно з рекомендаціями, запропонованими Європейською ініціативою з профілактики та лікування інсульту, *інсульт визначається як раптовий неврологічний дефіцит, зумовлений ішемією або геморагією центральної нервової системи*. На нашу думку, наведене визначення лише частково розкриває суть інсульту, зокрема наявність клінічних неврологічних симптомів і механізм їх виникнення, але не відображає тривалості та оборотності порушень неврологічних функцій. Тому чи можна вважати методологічно правильним таке визначення, що спирається лише на один критерій — механізм розвитку неврологічного дефіциту? Точнішим є інше формулювання: *інсульт — це цереброваскулярна катастрофа, синдром швидкого розвитку симптомів та ознак фокальної чи глобальної втрати мозкових функцій з неврологічними симптомами, що тривають 24 год і більше або призводять до смерті без іншої видимої причини її виникнення* (Wolfe, 2000). Наведене визначення інсульту конкретніше відображає природу захворювання, констатує тривалість виявлення неврологічних порушень і можливість розвитку фатальних наслідків після такої цереброваскулярної події.

На нашу думку, виправданим і адекватним є визначення мозкового інсульту, запропоноване неврологами у другій половині ХХ ст.: *це гостре порушення мозкового кровообігу, яке супроводжується структурно-морфологічними змінами в тканині мозку і стійким неврологічним дефіцитом, що утримується 24 год і більше після появи перших симптомів події*. Таке визначення інсульту не лише пов'язує структурно-морфологічні зміни тканини мозку і швидкий розвиток неврологічних симптомів саме з порушенням мозкового кровообігу, а й враховує тривалість і оборотність розладів функцій головного мозку.

У медичній літературі використовуються як синоніми поняття *гостра фокальна церебральна ішемія*, *ішемічний інсульт*, *інфаркт мозку*, хоч за змістом вони певною мірою різні.

Гостра фокальна церебральна ішемія (грец. *ischein* — затримувати, зупиняти, *Isaima* — кров) — поняття патофізіологічне, характеризується каскадом метаболічних і патохімічних

порушень у відповідь на локальний дефіцит мозкової нерфузії. Зазвичай вона супроводжується вогнищевими неврологічними розладами. Якщо порушення неврологічних функцій минають протягом перших 24 год після їх виникнення, діагностують *транзиторну ішемічну атаку* (ТІА). Коли виявляється стійка неврологічна симптоматика, що утримується понад 24 год після появи проявів, стан визначається поняттям *ішемічний інсульт*. Безумовно, ТІА та ішемічний інсульт — це клінічні форми гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу.

Інфаркт мозку — морфологічний термін. Він формується, якщо мозковий кровотік у певній ділянці мозку падає нижче нижнього ішемічного порогу (10 мл/100 г речовини мозку за 1 хв), і характеризується загибеллю усіх тканинних елементів — нейронів і клітин нейроглії. Про необоротність ураження тканини мозку свідчить зниження рівня обміну кисню до 1,3 — 1,5 мл/100 г за 1 хв.

Термін *інфаркт мозку* запропонував учень Вірхова J. Cohnheim у 1879 р. у розуміти' геморагічного некрозу, що виникає у разі просочування кроні пнемьовану тканину мозку.

1.2. Класифікація судинних захворювань головного мозку

З початку 1999 р. у лікувально-профілактичних закладах України набрала чинності Міжнародна статистична класифікація хвороб і споріднених проблем охорони здоров'я Десятого перегляду (МКХ-10). Вона була затверджена Міжнародною конференцією з питань класифікацій, прийнята 43-ю асамблеєю ВООЗ (1992) і рекомендована для запровадження в країнах-членах ВООЗ.

Згідно з сучасною МКХ-10, судинні захворювання головного мозку піднесені не до VI класу «Хвороби нервової системи», а до IX класу «Хвороби системи кровообігу» і розглядаються у рубриках I60—I69, що входять до блоку «Ураження судин головного мозку». Нижче наводимо цю частину класифікації.

КЛАС IX

ХВОРОБИ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ (I00-I99)

Ураження судин головного мозку (I60—I69)

I60. Субарахноїдальний крововилив.

I61. Крововилив у мозок.

I62. Інший яетравматичний внутрішньочерепний крововилив.

I63. Інфаркт головного мозку.

I64. Інсульт неуточнений як крововилив чи інфаркт.

I65. Оклюзія чи стеноз прецеребральних артерій, що не призводить до інфаркту мозку.

I66. Оклюзія чи стеноз церебральних артерій, що не призводить до інфаркту мозку.

I67. Інші ураження судин головного мозку.

I68. Ураження судин головного мозку за умови хвороб, класифікованих в інших рубриках.

I69. Віддалені наслідки ураження судин головного мозку.

Цереброваскулярні захворювання (I60—I69)

I60. Субарахноїдальний крововилив

I60.0. Субарахноїдальний крововилив з каротидного синуса і біфуркації сонної артерії.

I60.1. Субарахноїдальний крововилив із середньої мозкової артерії.

I60.2. Субарахноїдальний крововилив із передньої сполучної артерії.

I60.3. Субарахноїдальний крововилив із задньої сполучної артерії.

I60.4. Субарахноїдальний крововилив з основної артерії.

I60.5. Субарахноїдальний крововилив із хребтової артерії.

I60.6. Субарахноїдальний крововилив з інших внутрішньочерепних артерій.

I60.7. Субарахноїдальний крововилив із внутрішньочерепної артерії, неуточнений.

I60.8. Інший субарахноїдальний крововилив (розрив артеріовенозного дефекту).

I60.9. Субарахноїдальний крововилив, неуточнений.

I61. Внутрішньомозковий крововилив

I61.0. Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, субкортикальний (глибокий внутрішньомозковий крововилив).

I61.1. Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, кортикальний (неглибокий внутрішньомозковий крововилив).

I61.2. Внутрішньомозковий крововилив у півкулю, неуточнений.

I61.3. Внутрішньомозковий крововилив у стовбур головного мозку.

I61.4. Внутрішньомозковий крововилив у мозочок.

I61.5. Внутрішньомозковий крововилив в внутрішньочерепний луп очковий.

I61.6. Внутрішньомозковий крововилив множинної локалізації.

I61.8. Інший внутрішньомозковий крововилив.

I62. Інший нетравматичний внутрішньочерепний крововилив

I62.0. Субдуральний крововилив (гострий), нетравматичний.

I62.2. Нетравматичний епідуральний крововилив.

I62.9. Внутрішньочерепний крововилив (нетравматичний), неуточнений.

I63. Інфаркт головного мозку

I63.0. Інфаркт мозку внаслідок тромбозу протеееребральних артерій.

I63.1. Інфаркт мозку внаслідок емболії протеееребральних артерій.

I63.2. Інфаркт мозку внаслідок неуточненого закупорювання або стенозу протеееребральних артерій.

I63.3. Інфаркт мозку внаслідок тромбозу мозкових артерій.

I63.4. Інфаркт мозку внаслідок емболії мозкових артерій.

I63.5. Інфаркт мозку внаслідок неуточненої закупорки або стенозу мозкових артерій.

I63.6. Інфаркт мозку внаслідок тромбозу мозкових вен.

I63.8. Інший інфаркт мозку.

I63.9. Інфаркт мозку, неуточнений.

I64. Інфаркт, неуточнений як крововилив або інфаркт

I65. Закупорка та стеноз протеееребральних артерій, що не призводять до Інфаркту мозку.

I65.0. Закупорка та стеноз хребтової артерії.

I65.1. Закупорка та стеноз основної артерії.

I65.2. Закупорка та стеноз сонної артерії.

I65.3. Закупорка та стеноз множинних протеееребральних артерій.

I65.8. Закупорка та стеноз інших протеееребральних артерій.

I65.9. Закупорка та стеноз неуточненої протеееребральної артерії.

I66. Закупорка та стеноз церебральних артерій, що не призводять до інфаркту мозку

I66.0. Закупорка та стеноз середньої мозкової артерії.

I66.1. Закупорка та стеноз передньої мозкової артерії.

I66.2. Закупорка та стеноз задньої мозкової артерії.

I66.3. Закупорка та стеноз мозочкових артерій.

I66.4. Закупорка та стеноз множинних артерій мозку (двобічний).

I66.8. Закупорка та стеноз іншої артерії мозку.

I66.9. Закупорка та стеноз мозку, неуточненої артерії,

I67. Інші цереброваскулярні захворювання

I67.0. Розширення мозкових артерій без розриву.

I67.1. Аневризма мозкових судин без розриву,

I67.2. Церебральний атеросклероз.

I67.3. Прогресуюча судинна лейкоенцефалопатія (хвороба Бінсвангера).

I67.4. Перетепивна енцефалопатія.

I67.5. Хвороба Мойя-Мойя.

I67.6. Негнійний тромбоз внутрішньочерепної венозної системи (мозкових вен, венозного синуса).

I67.8. Інші уточнені ураження судин мозку (гостра цереброваскулярна недостатність, хронічна Ішемія мозку).

I67.9. ЦВЗ не уточнені.

Лише транзиторні церебральні ішемічні атаки та пов'язані з ними синдроми віднесені до VI класу «Хвороби нервової системи», містяться в блоці «Епізодичні та пароксизмальні розлади» і позначені кодом G45 і G46⁺.

КЛАС VI

Хвороби нервової системи (G00—G99)

Епізодичні та пароксизмальні розлади (G40—G47)

G45. Транзиторні церебральні ішемічні атаки та споріднені синдроми

G45.0. Вертебрально-базиллярний артеріальний синдром.

G45.1. Синдром сонної артерії (гемісферальний).

G45.2. Множинні та двобічні синдроми церебральних артерій.

G45.3. Минуща сліпота.

G45.4. Транзиторна глобальна амнезія.

G45.8. Інші транзиторні церебральні ішемічні напади та пов'язані з ними синдроми. G45.9.

Транзиторний церебральний Ішемічний напад, не уточнений.

G46⁺, Судинні мозкові синдроми у разі цереброваскулярних захворювань (I60—I67⁺)

G46.0*. Синдром середньої мозкової артерії (I66.0⁺),

G46.1*. Синдром передньої мозкової артерії (I66.Г).

G46.2*. Синдром задньої мозкової артерії (I66.2").

G46.3*. Синдроми ураження стовбура головного мозку у разі інсульту (I60—I67⁺): Вебера, Бенедикта, Клода, Фовілля, Мійара—Гублера, Валленберга—Захарченка.

G46.4* Синдром мозочкового інсульту (I60—I67⁺),

G46.5* Моторний лакунарний синдром (I60—I67⁺).

G46.6* Сенсорний лакунарний синдром (I60—I67⁺).

G46.7* Інші лакунарні синдроми (I60—I67").

G46.8* Інші судинні синдроми головного мозку при ЦВЗ (I60—I67⁺).

Отже, окремого класу судинних захворювань головного мозку в МКХ-10 (між іншим і в класифікаціях попередніх переглядів) не існує, вони є синдромом серцево-судинних захворювань. Це означає, що гострі порушення мозкового кровообігу можуть виникати у разі розладу функцій різних ланок складної системи кровообігу: серця, яке виконує роль насоса, забезпечує ритмічне подання крові в судини; ендотелію кровоносних судин і судинного вмісту, під яким розуміють кількість, склад і властивості крові. Тому мозковий інсульт — це не локальний процес з ураженням тільки судин головного мозку, а системна судинна патологія. Знадобився тривалий час, щоб неврологи усвідомили, що методи терапії інсульту мають бути спрямовані на лікування пацієнта в цілому, а не тільки його мозку.

Існуюча в Україні класифікація судинних захворювань головного мозку значною мірою адаптована до сучасної МКХ-10. Водночас слід зазначити, що вона має деякі термінологічні розбіжності з МКХ-10. Зокрема, до МКХ не входить діагноз «минулі порушення мозкового кровообігу», який прийнятий у країнах СНД і може проявлятися транзиторними ішемічними атаками та гіпертонічними церебральними кризами. ВООЗ пропонує вживати термін *транзиторні ішемічні атаки*. До МКХ-10 не включений також термін *малий інсульт*. Комітет експертів ВООЗ пропонує виділяти таку клінічну форму гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. В Україні, як і в інших країнах світу, термін *малий інсульт* доволі широко використовується у практичній діяльності лікарів-неврологів та у спеціальній науковій літературі.

2.1. Артеріальне кровопостачання головного мозку

Головний мозок забезпечують кров'ю дві парні магістральні артерії голови — внутрішні сонні та хребтові, які відходять від гілок дуги аорти. Дві третини всієї кількості крові постачають у мозок внутрішні сонні артерії (ВСА), одну третину — хребтові артерії (ХА). Перші утворюють передню каротидну систему, другі — задню вертебрально-базиллярну систему (рис. 1, див. вклейку).

2.1.1, Каротидна система

Передня (каротидна) судинна система головного мозку еволюційно молодша, ніж задня — вертебрально-базиллярна. В процесі еволюції вони й розвивалися окремо одна від одної.

Внутрішні сонні артерії є гілками загальної сонної артерії, Вони входять у порожнину черепа крізь внутрішній сонний отвір, вступають у кавернозний синус (*sinus cavernosus*), де утворюють S-подібний вигин. Ця частина ВСА отримала назву сифона, або кавернозної частини. Потім вона «проколює» тверду мозкову оболонку. Короткий відрізок внутрішньої сонної артерії, розташований на базисній поверхні мозку в субарахноїдальному просторі, є супракліноїдальною частиною ВСА. Далі від неї відходить перша гілка — очна артерія, яка разом із зоровим нервом через зоровий канал проходить у порожнину очної ямки, де розділяється на кінцеві гілки. У подальшому від ВСА відходять ще задня сполучна та передня ворсинчаста артерії. Латерально від перехрестя зорових нервів внутрішня сонна артерій розділяється на дві кінцеві гілки: передню і середню мозкові артерії. Передня мозкова артерія (*a. cerebri anterior*) васкуляризує передній відділ лобної частки і внутрішню поверхню півкулі до тім'яно-лотиличної борозни. Термінальні гілки її досягають випуклої поверхні півкуль мозку в ділянці верхньої частини центральних, першої та другої лобних звивин, де утворюють анастомози з гілками середньої мозкової артерії (СМА), а в ділянці клина (*cuneus*) — з гілками задньої мозкової артерії. Від СМА (*a. cerebri media*) в центральній борозні відходить від 6 до 8 стріарних гілок (*aa. striatae*), які васкуляризують глибокі відділи півкуль великого мозку (підкіркові ядра, більшу частину внутрішньої капсули). У подальшому СМА розділяється на кінцеві кіркові гілки, які кровопостачають значну частину кори лобної, тім'яної та скроневої часток (рис. 2, див. вклейку).

Отже, у передній (каротидній) судинній системі розрізняють три групи артерій, які мають різні структурні та функціональні характеристики:

- екстракраніальні артерії — внутрішні сонні артерії в екстра-краніальному відділі;
- великі внутрішньомозкові артерії — шість мозкових артерій, які відходять від вілізієвого кола;
- дрібні за діаметром глибокі перфорівні артерії та поверхневі перфорівні артерії м'якої мозкової оболонки, які здебільшого є кінцевими гілками.

Екстракраніальні артерії мають тришарову будову: інтима, медіа та адвентиція. Основне їх призначення — регуляція мозкового кровообігу за наявності змін системного артеріального тиску (АТ). Між артеріями екстракраніального відділу практично немає анастомозів. Водночас великі внутрішньомозкові артерії мають розвинені анастомозні зв'язки. Адвентиція цих артерій тонша, ніж в екстра краніальних артеріях з невеликою кількістю еластичної тканини. Середня оболонка (медіа) також тонша, хоч внутрішня еластична мембрана товстіша. Таким чином, за своєю морфологічною структурою внутрішньомозкові артерії щільніші, ніж екстракраніальні артерії такого ж калібру (Ворлоу и др., 1998).

Патологічні процеси, що спричиняють їх ураження і розвиток ішемічних порушень мозкового кровообігу (ПМК), різні. Атеро-матозні бляшки, які є джерелом тромбоемболії, здебільшого уражають великі (дугу аорти) та середні артерії у місцях їх поділу (біфуркація сонної артерії), звивистості (сифон сонної артерії) або злиття. Натомість мало страждає від атеросклерозу ВСА дистальніше відходження від аорти і до сифона, а також основні мозкові

артерії дистальніше від вілізівського кола. Тому оклюзія середньої мозкової артерії виникає частіше внаслідок емболії, ніж локального тромбозу на місці атероматозної бляшки. Кардіогенні та арте-ріо-артеріальні емболи, мабуть, рідко сягають дрібних глибоких перфорівних артерій. Патологічні зміни цих артерій здебільшого спричиняють процеси, що зумовлюють облітерацію просвіту судин внаслідок плазморагії, фібриноїдного некрозу, мікрогіалінозу та склеротичних змін судинних стінок.

2.1.2. Вертебрально-базиллярна система

Вертебрально-базиллярна судинна система філогенетично давніша, ніж передня — каротидна. Вона так само складається з артерій з різними структурними та функціональними характеристиками. Хребтові артерії відходять від підключичної артерії і традиційно розділяються на декілька сегментів: перший — ділянка артерії від початку до поперечних відростків C_v або C_{VI} ; другий — ділянка артерії, що проходить крізь отвори поперечних відростків від C_v — C_{VI} до C_u ; третій — ділянка, що огинає дугу C_7 хребця і проходить між атлантом і потиличною кісткою та потрапляє у порожнину черепа крізь великий потиличний отвір; четвертий сегмент хребтової артерії — внутрішньочерепний. У ділянці мозкового стовбура (мо-ста) обидві ХА зливаються в спільний стовбур — основну артерію, яка розділяється на дві задні мозкові артерії (рис. 3, див. вклейку). Вони живлять кров'ю стовбур мозку, середній мозок, мозочок, структури лімбіко-ретикулярного комплексу, потиличні частки півкуль великого мозку. В порожнині черепа від хребтової артерії відходять спинномозкові артерії (передня і задня) і задня нижня артерія мозочка. Від основної артерії відходять короткі, дрібні гілки — парамедіанні артерії, які живлять кров'ю міст, і дві мозочкові артерії: верхня артерія мозочка і передня нижня артерія мозочка (Ворлоу и др., 1998).

Від передньої нижньої артерії мозочка відходить (може відходити і від основної артерії) внутрішня слухова артерія, яка розділяється на кохлеарну, вестибулярну та кохлеовестибулярну артерії (рис. 4, див. вклейку). Вони васкуляризують структури внутрішнього вуха: завиток кортієвого органа, який сприймає звукові подразнення, присінок півколових каналів, отолітовий апарат, які відповідають за аналіз положення тіла у просторі (Ворлоу и др., 1998).

У задній вертебрально-базиллярній судинній системі також розрізняють три групи артерій (Ворлоу и др., 1998):

- дрібні артерії, так звані парамедіанні, що відходять безпосередньо від стовбурів хребтових і основної артерії, від передніх спінальних артерій, а також перфорівні артерії, які є гілками задньої мозкової артерії;
- короткі огинаючі (або кругові) артерії, які кровопостачають відповідно бокові поверхні стовбура мозку, ділянку покривки, а також довгі огинаючі артерії — задня нижня артерія мозочка, передня нижня артерія мозочка, верхня артерія мозочка, задня мозкова артерія з її гілками і передня ворсинчаста артерія;
- великі артерії (хребтова та основна) в екстра- та інтракраніальному відділах.

Наявність у задньому вертебрально-базиллярному басейні артерій різного калібру з відмінною будовою, різним анастомозним потенціалом і неоднаковими зонами кровопостачання у більшості випадків у разі розвитку гострих ішемічних ПМК визначають гетерогенність неврологічної клініки.

Отже, судини головного мозку за своїми функціями поділяються на кілька груп.

Магістральні судини — це внутрішні сонні та хребтові артерії в екстракраніальному відділі, а також судини вілізівського кола. Основне їх призначення — регуляція мозкового кровообігу за наявності змін системного АТ.

Піальні артерії — судини з явно вираженою нутритивною функцією. Розмір їх просвіту залежить від обмінних потреб тканини мозку. Головним регулятором тону судин є продукти метаболізму мозкової тканини, особливо вуглекислота, під впливом якої судини мозку розширюються.

Внутрішньомозкові артерії та капіляри безпосередньо забезпечують одну з основних функцій серцево-судинної системи — обмін між кров'ю і тканиною мозку. Це «обмінні

судини».

2.1.3. Система колатерального кровообігу

Артерії головного мозку з'єднують між собою численні анастомози, вони забезпечують колатеральне кровопостачання головного мозку, відіграють важливу роль у компенсації порушень кровообігу у разі закупорки однієї з мозкових артерій. Розрізняють чотири рівня колатерального артеріального кровопостачання головного мозку. Це система анастомозів на його поверхні та всередині — через капілярну сітку між гілками передньої, середньої та задньої мозкових артерій, позачерепний рівень анастомозів — між гілками екстра- та інтракраніальних судин голови та система артеріального (вілізієвого) кола великого мозку (рис. 5, див. вклейку).

Найпотужнішим колатеральним колектором є артеріальне (вілізієве) коло великого мозку. Це замкнена система артерій на нижній поверхні півкуль мозку, яка утворюється в результаті з'єднання судин каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів. Обидві передні мозкові артерії з'єднує передня сполучна артерія; задні сполучні артерії з'єднують середні та задні мозкові артерії. Вважають, що за нормальних умов анастомози артеріального кола великого мозку не функціонують, тому тиск у ділянці сполучних

артерій однаковий. У межах вілізієвого кола кров із різних судин не змішується, а потрапляє в ділянку васкуляризації кожної артерії. Анастомози артеріального кола великого мозку вступають у дію лише за патологічних умов.

Від вілізієвого кола підходить шість мозкових артерій, які васкуляризують кору, підкірку, верхні відділи мозкового стовбура мозку. Слід зазначити, що в підкірковій ділянці анастомозів між глибокими перфоровними артеріями немає, внаслідок чого за умови ураження однієї з артерій у ділянці, що кровопостачається нею, тканини мозку зазнають необоротних змін. Разом з тим численні анастомози між різними судинними басейнами можуть відігравати негативну роль щодо самого головного мозку. Прикладом цього є церебральні синдроми обкрадання (steal syndrom).

2.2. Венозна система

Венозна система виконує переважно дренажну функцію. Вона має значно більшу місткість порівняно і артеріальною системою. Тому вени мозку називають ще ємнісними судинами. Вони — не пасивні елементи судинної системи головного мозку, а беруть участь у регуляції мозкового кровотоку та циркуляції спинномозкової рідини. Вени головного мозку поділяють на поверхневі та глибокі. Відтік венозної крові у венозні синуси твердої мозкової оболонки відбувається саме через поверхневі (у верхній сагітальний, печерний та інші) та глибокі вени мозку, основним колектором яких є велика вена мозку (вена Галена), яка впадає в прямий синус. Із синусів кров відтікає у внутрішні яремні вени, потім у плечоголовні та верхню порожнисту вени.

2.3. Авторегуляція мозкового кровообігу

Головний мозок, маса якого у дорослої людини становить лише 2 % маси тіла, отримує за 1 хв 750—850 мл крові, майже 20 % усього кисню і приблизно стільки ж глюкози. У фізіологічних умовах за 1 хв кожні 100 г тканини головного мозку отримують 55—58 мл крові, споживають 3—5 мл кисню. Кровотік у сірій речовині головного мозку — 80 мл/100 г за 1 хв, у білій — 20 мл/100 г за 1 хв. Постійне надходження кисню, глюкози необхідне для збереження енергетичного субстрату мозку, нормального функціонування нейронів, підтримання їх інтегративної функції.

Адекватне кровопостачання головного мозку забезпечується механізмами авторегуляції. Термін *авторегуляція мозкового кровообігу* використовується для позначення спроможності гомеостатичних систем організму підтримувати тканинний мозковий кровотік (MFC) на постійному рівні, незалежно від змін системного АТ, метаболізму, впливу вазоактивних засобів. Перші дані щодо авторегуляції МК у людини були узагальнені N.A. Lassen (1959), який показав, що існують верхній і нижній пороги авторегуляції в межах середнього АТ від 60 до 170 мм рт. ст.

Авторегуляція мозкового кровообігу забезпечується комплексом міогенних, метаболічних

і неврогенних механізмів. Міогенний чинник полягає в тому, що підвищення АТ всередині судин викликає скорочення їх м'язового шару і, навпаки, зниження тиску крові спричинює ослаблення м'язових волокон і розширення просвіту судин (ефект Остроумова—Бейліса). Завдяки цьому механізмові мозковий кровотік підтримується на постійному рівні у разі коливання середнього АТ в діапазоні 60—70 і 170—180 мм рт.ст. Якщо тиск падає нижче 60 мм рт.ст. або піднімається вище 180 мм рт.ст., виникає пасивна залежність; тиск — мозковий кровотік, тобто відбувається зрив реакції авторегуляції мозкового кровообігу.

Які ж механізми захищають головний мозок від надлишкової перфузії? Виявляється, що таким механізмом є внутрішні сонні та хребтові артерії. Вони не тільки регулюють об'єм надходження крові в судини мозку, а й забезпечують постійність її припливу незалежно від коливання загального АТ. Міогенний механізм авторегуляції включається миттєво, але він нетривалий — від 1 с до 2 хв і згодом пригнічується змінами метаболізму.

Міогенна регуляція значною мірою визначається вихідним станом тонусу мозкових судин, змінами венозного і лікворного тиску, рівнем внутрішньочерепного тиску. Підвищення венозного тиску в кавернозному та верхньому повздожньому синусах супроводжується подразненням рецепторів внутрішньої сонної артерії, що зумовлює обмеження артеріального припливу в судини мозку. Суттєвою умовою для прояву нормальної авторегуляторної реакції судин мозку за умови змін АТ є нормакапнія.

Метаболічний механізм авторегуляції передбачає тісний взаємозв'язок кровопостачання головного мозку з його метаболізмом і функцією. Зменшення нейронального метаболізму призводить до зниження рівня МК. До метаболічних чинників, які суттєво впливають на інтенсивність кровопостачання головного мозку,

відносять вміст газів PaCO_2 , PaO_2 і продуктів метаболізму в артеріальній крові й тканині мозку. Ацидоз спричинює розширення судин головного мозку, алкалоз — їх звуження. Одним із сильних церебральних вазодилататорів, а відтак, і стимуляторів МК, є вуглекислота. Тому метаболічний механізм авторегуляції проявляється вазодилатацією артеріол і капілярів головного мозку, посиленням МК при гіперкапнії і, навпаки, зменшенням його при гіпокапнії. Подібне чергування функціонально-біохімічних і гемо-динамічних параметрів є умовою для збереження тканинного вмісту CO_2 на постійному рівні. Наведені дані свідчать про наявність гомеостатичного механізму, що регулює МК відповідно до нейронального метаболізму. Цю функцію забезпечують піальні артерії, які досить широко розгалужуються на поверхні мозку. Причому регуляція мозкового кровообігу за рахунок концентрації в тканині головного мозку CO_2 має переважно локальний, сегментарний судинний характер і практично не залежить від інших механізмів. Метаболічний механізм регуляції МК здійснюють також гуморальні чинники (норадреналін, ацетилхолін), які діють на всі судини головного мозку.

Однак ні міогенний, ні метаболічний механізми авторегуляції не можуть пояснити складних процесів регуляції тонусу мозкових судин і забезпечити підтримку мозкового кровотоку на постійному рівні. Очевидно, механізми авторегуляції забезпечуються взаємодією двох чинників: міогенного рефлексу судинної стінки у відповідь на зміни перфузійного тиску та дії таких метаболітів мозкової тканини, як CO_2 , O_2 і рН, а також іонів калію та кальцію.

У регуляції МК бере участь і неврогенний механізм, але значення його до кінця не вивчено. Вважають, що він здійснюється, в основному судиноруховим центром мозкового стовбура та судинними нервами. На думку інших авторів (Hаске et al., 1991), вплив неврогенного механізму на МК і метаболізм мозку є сумнівним.

Авторегуляція мозкового кровообігу — легковразливий механізм, який може порушуватися у разі різкого підвищення або зниження АТ, гіпоксії, гіперкапнії. Зрив авторегуляції — це стан, за якого тканинний мозковий кровотік пасивно залежить від системного АТ. Це може супроводжуватися синдромами надмірної перфузії або гіперперфузії (luxury perfusion syndrome) та реактивної гіперемії (Lassen, 1966; Meyer et al., 1972).

2.4. Деякі термінологічні позначення з нормальної та патологічної фізіології мозкового кровообігу

Наводимо деякі терміни і поняття, які використовуються у науковій літературі.

Авторегуляція мозкового кровообігу — активні зміни мозкового кровообігу, спрямовані на: 1) підтримку його сталого рівня у разі змін системного АТ; 2) забезпечення кровопостачання тканини мозку, адекватного його метаболічним потребам; 3) запобігання надлишковому кровонаповненню судин головного мозку.

Авторегуляція або саморегуляція кровотоку — сукупність фізіологічних процесів, які призводять до змін судинного опору задля підтримки будь-якого чинника на сталому рівні (наприклад, мозкового кровотоку, артеріального тиску тощо) в умовах різних змін, що виникають під впливом зовнішніх або внутрішніх чинників.

Ангіоспазм — патологічна констрикція артерій, яка не є проявом нормальної авторегуляторної реакції судин для регулювання кровотоку, а призводить до його різкого зниження в певному судинному басейні та може бути причиною розвитку фокального неврологічного дефіциту.

Венозна гіперемія (гіперволемія) — значне збільшення кровопостачання вен і капілярів у всьому мозку або окремих його ділянках внаслідок наявних перешкод для відтоку крові у венозну систему.

Гемодинаміка — вчення про закономірності руху крові в судинах; неправильним є ототожнення термінів *гемодинаміка* і *кровообіг*.

Гіперемія пісаяішемічна (реактивна) — посилення кровообігу в усьому мозку або окремих його ділянках, спричинене місцевим розширенням артерій після тимчасової ішемії та зумовленого нею дефіциту кровопостачання мозку.

Гіперемія функціональна — посилення кровопостачання в усьому мозку або окремих його ділянках, зумовлене місцевим розширенням артерій, в умовах збільшення метаболічної потреби мозкової тканини, пов'язаного з посиленням її функціональної активності.

Інтенсивність мозкового кровотоку (ІМК) — показник, який відображає величину МК в одиницях об'єму крові, що протікає крізь судини одиниці маси мозку за одиницю часу. Вимірюють у мілілітрах крові на 100 г маси мозку за 1 хв.

Ішемія — зменшення кровотоку в усьому мозку або окремих його ділянках внаслідок послаблення припливу крові у відповідних артеріях.

Кровонаповнення головного мозку ~ об'єм крові, що знаходиться в судинній системі головного мозку в період систоли і діастолі.

Кровопостачання мозку — об'єм крові, що протікає крізь капіляри головного мозку за одиницю часу.

Метаболічний контроль регуляції мозкового кровообігу передбачає таке регулювання інтенсивності кровотоку в головному мозку, за якого вона адекватна його метаболічним потребам.

Мізерна перфузія (гіпоперфузія) — стан невідповідності між мозковим кровотоком і нейрональним метаболізмом, коли зменшення мозкового кровотоку не супроводжується пропорційним зниженням рівня обміну кисню, оскільки недостатнє його надходження компенсується посиленою екстракцією (витягом) кисню з артеріальної крові.

Мікроциркуляція — сукупність гемодинамічних явищ і фізіологічних процесів у системі капілярів та прилеглих до них дрібних артеріях і венах (діаметром приблизно 100—150 мкм).

Мозковий кровотік (Cerebral blood flow, CBF) — плин крові по судинній системі мозку. Залежно від ділянки вивчення розрізняють: 1) загальний (тотальний) мозковий кровотік (ЗМК), тобто кровотік через мозок у цілому; 2) локальний або регіонарний мозковий кровотік (РМК), тобто кровотік через окремі ділянки мозку з їх точним анатомо-функціональним позначенням.

Надлишковий кровотік (надлишкова перфузія, *Luxury perfu-sion*) — посилення кровообігу в усьому мозку або окремих його ділянках, у разі якого мозковий кровотік перевищує метаболічні потреби тканини. Характерною ознакою надлишкової перфузії є артеріалізація венозної крові, зменшення артеріовенозної різниці за киснем при тому, що останній надходить до осередку ішемії в кількості, яка перевищує реальні потреби (кисневий парадокс).

Невідновний кровотік (Non-reflow) — феномен, що виникає після тимчасової ішемії

тканини мозку, коли поряд з післяішемічною гіперемією виявляються ділянки, в яких кровотік не відновлюється через значний опір у дрібних артеріях.

Об'ємна швидкість кровотоку (ОПК) — показник, що використовують для оцінки інтенсивності кровотоку в окремих судинах. Вимірюється в одиницях об'єму крові за одиницю часу (мл/хв) з обов'язковим зазначенням судини, яка досліджується.

Перфузійний тиск — дорівнює різниці між середнім артеріальним тиском ($AT_{сер}$) і церебральним венозним тиском або тиском у яремній вені, який становить декілька міліметрів ртутного стовпа. Тому церебральний перфузійний тиск (ЦПТ) практично дорівнює $AT_{сер}$.

Цереброваскулярний опір визначається тиском, який необхідний для проштовхування одиниці об'єму крові крізь судини мозку за одиницю часу; визначається у міліметрах ртутного стовпа на 1 мл кроїзі за 1 хв. Розрізняють сумарний опір у судинах мозку, сегментарний опір у певних частинах судинної системи мозку, наприклад у магістральних артеріях мозку, пільних артеріях тощо.

РОЗВИТОК ЗНАНЬ ПРО МЕХАНІЗМИ ВИНИКНЕННЯ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Термін *неврологія* вперше запропонував англійський анатом і лікар Томас Вілліс (1621 — 1675) у середині XVII ст., відомий своїми працями в галузі анатомії та фізіології головного мозку і його судин. 100 років потому Леон Ростан (1790—1866), лікар однієї з лікарень у Парижі, вперше розпізнав вогнище розм'якшення головного мозку як самостійне на відміну від геморагічного ураження. Він розмежовував розм'якшення мозку та апоплексію — термін, який вважав синонімом геморагічного інсульту.

У кожному попередню епоху проблемою мозкового інсульту займалися неврологи, застосовуючи кращі, доступні на той період методи дослідження. Проте багато ідей минулого були помилковими, а змінювалися вони надто повільно. Визнаючи наявність осифікації мозкових артерій, Л. Ростан не пов'язував розм'якшення із закупоренням артеріальної системи. Водночас він сумнівався також у тому, що розм'якшення могло бути запальною реакцією. Хоч за такої патологічної ситуації виявлялися почервоніння (*tubor*) і припухлість (*tumor*), для завершення характеристики ознак запалення не було таких складових, як жар (*caior*) і біль (*dolor*).

Сучасник Л. Ростана F. Lallemand у 1824 р. значно прямолінійніше пояснював причини розвитку розм'якшення мозку і не сумнівався, що причиною його виникнення було запалення. З тієї давньої пори, тобто із середини XVIII ст. і майже до середини XIX ст., запалення вважалося найлогічнішим поясненням розм'якшення головного мозку (King, 1991).

Перший крок до виявлення взаємозв'язку між патологічними змінами артеріальної системи і розм'якшенням тканини мозку зробив J. Abercrombie у 1836 р. Роль артеріальної закупорки як первинної причини осередкового розм'якшення мозку підтверджувалася й іншими вченими.

Додаткові наукові факти, які сприяли поглибленню розуміння розвитку церебрального інфаркту, були отримані пізніше віденським вченим К. Рокитанським (1804-1878) і відомим німецьким патологом Р. Вірховим (1821-1902). Рокитанський запропонував називати розм'якшення мозку *енцефаломаліцією* і поділив його на три різновиди: червоне (геморагічне) розм'якшення, запальне за походженням; біле розм'якшення, зумовлене застоєм і набряком-жовте розм'якшення, яке виявлялося найчастіше, але механізм його розвитку на той час був невідомий.

Вірхов дав характеристику таким важливим патологічним процесам, як тромбоз, емболія, запалення, які ґрунтувалися на нових для того часу методичних підходах до вивчення хворобливих процесів. Він чітко встановив, що тромбоз артерій зумовлюється не запальним процесом, а жировим переродженням артеріальної стінки, хоч вважав атеросклероз артерій паренхіматозним запаленням. Ще в кінці XIX ст. сформувалося чітке уявлення стосовно основних механізмів тромбоутворення у вигляді тріади Вірхова-ураження судинної стінки;

порушення активності з гартувальної та протизгортувальної систем крові та судинної стінки; сповільнення кровотоку і його порушення. За сучасними уявленнями процес тромбоутворення умовно поділяють на дві фази: фазу адгезії агрегації та аглютинації (клітинна фаза) та фазу коагуляції (плазматична фаза згортання).

Вірхов вважав тромбоз наслідком атеросклерозу артерій і запропонував термін *емболія* (грец. *emballein* - кидати усередину) який екстраполював для пояснення причин розвитку осередкового розм'якшення головного мозку (Virchow, 1847).

Крім ураження судинної стінки, змін судинного вмісту (крові) до середини ХХ ст. наші знання про причини розвитку фокальної ішемії та її проявів базувалися також на вивченні порушень МК Найчастіше використовували газоаналітичний метод Кеті та Шмід-та (Kety, Schmidt, 1945). Згодом із впровадженням радіоізотопних методів було встановлено, що у разі гострого ішемічного порушення мозкового кровообігу і зниження церебральної перфузії на понад 45 % фізіологічної норми відбувається оборотне пошкодження нервових клітин, тобто розвиток гострої фокальної церебральної ішемії. Водночас зменшення МК нижче 13 мл/100 г речовини мозку за 1 хв зазвичай призводить до необоротного ураження нейронів і клітин нейроглії (Милованова, 1973). Такий ступінь зниження мозкової перфузії вважали критичною величиною МК

Наведені дані в цілому узгоджуються з сучасними уявленнями про критичний поріг МК для необоротного ураження нейронів який дорівнює 10 мл/100 г речовини мозку за 1 хв (Siesjö 1992)' Однак тривалість часу, протягом якого в умовах фокальної гіпопе-

рфузії гинули нейрони, на той період чітко не визначалася. Припускалося, що в разі тяжкої церебральної ішемії необоротні зміни нервових клітин настають впродовж 45 хв. Ще тривалішою вважалася толерантність тканин пі мозку до ішемії в експериментальних умовах.

Як би там не було, на той період не було достатньо даних, щоб пояснити виникаючі функціональні та структурно-морфологічні зміни тканини мозку на фоні фокальної церебральної ішемії, визначити тривалість часу, протягом якого ці порушення у хворого бувають оборотними, що дало б змогу вжити ефективних терапевтичних заходів. Для вирішення цих питань необхідні були нові методичні підходи.

Аналіз даних наукової літератури 50—60-х років минулого століття, на нашу думку, не дає підстав також вважати, що в той період начебто перетикано утілення про раптове і необоротне пошкодження тканини мозку у разі гострого ішемічного інсульту. І тоді припускали, що ішемічний інсульт не є подією, яка формується за принципом «исс nt>» нічого» ч гострим початком і необоротно завершеним процесом. Нпажальм, що необоротні зміни нейронів принаймні чум оплюються пупеисм тяжкості фокальної церебральної ішемії. Пирачі ж чрочуміло існуючі на той період погляди про нетрапслортабельності. чиорих і мозковим інсультом зводили нанівець можливість проведення адекватної терапії у ранні строки після розвитку захворювання.

Методи лікування Оіпунлися па переважаючих у той період уявленнях про патогенетичні мехішпмм розпитку гострих ішемічних ПМК, основними з яких ииажали тромбоз та емболію судин головного мозку. Доволі популярною була вазоспастична теорія.

У 50-ті роки ХХ ст. широке ничпаппи отримала також теорія судинно-мозкової недостатності, 'иїдно -і якою у розвитку нетром-ботичного розм'якшення тканини мозку важливу роль відіграють не тільки церебральні, а й икстр;іцеребральні чинники: рівень артеріального тиску, функціональний стан серцево-судинної системи, порушення ритму серця, зниження серцевого викиду тощо. На підставі цих даних була сформульована гемодинамічна теорія як можлива причина фокального розм'якшення тканини мозку (Дра-чова, 1965; Corday et al., 1957). Однак у 60-ті роки знову повернулися до раніше існуючої точки зору, що тромботична або емболічна оклюзія церебральних судин зазвичай є основною причиною розвитку ішемічного інсульту.

Для поліпшення МК в ішемізованій ділянці мозку, починаючи з 50-х і до 80-х років ХХ ст. досить популярним було застосування

вазодилататорів — папаверину, дибазолу. У подальшому питання щодо доцільності їх

використання у разі гострих ішемічних ПМК стало предметом жвавої дискусії протягом тривалого часу. Приводом до цього були такі факти. По-перше, більшість дослідників не отримали безпосередніх доказів ролі неврогенно зумовлених спазмів мозкових судин у розвитку гострої церебральної ішемії. По-друге, папаверин не має вибіркової спазмолітичної дії на судини головного мозку. Більше розслаблюючи гладенькі м'язи периферичних судин, препарат знижує системний АТ, що погіршує вас-куляризацію тканини мозку та може посилювати його ішемію. По-третє, застосування папаверину спричинює розвиток синдрому внутрішньомозкового обкрадання ішемізованих ділянок мозку за рахунок підвищення кровопостачання інтактних ділянок. Наведені дані дають підставу не рекомендувати призначення папаверину в гострому періоді ішемічного інсульту, особливо хворим з тяжким перебігом захворювання. Призначення вазодилаторів припустимо у разі легкого ішемічного інсульту.

Уявлення стосовно патогенезу ішемічних ПМК значно поглибились після визначення ролі патології магістральних артерій голови в екстракраніальному відділі (сонних і хребтових) у розвитку осередкового розм'якшення тканини мозку. Ще в 1905 р. Н. Chiari звернув увагу клініцистів на частоту виявлення атеросклерозу у ділянці біфуркації сонної артерії і припустив, що емболізація ате-роматозним матеріалом може бути причиною фокального розм'якшення мозку. У 1914 р. J.R. Hunt описав взаємозв'язок між закупоркою сонної артерії та інсультом.

Офіційне визнання ролі екстракраніального атеросклерозу як важливої причини гострої церебральної ішемії сталося після двох етапних досліджень. Перше провів відомий канадський невролог і нейроморфолог К.-М. Фішер, який у 50-х роках ХХ ст. знову привернув увагу клініцистів до ролі атеросклерозу біфуркації сонної артерії у розвитку гострих ішемічних ПМК, які супроводжувалися контралатеральною геміплегією, а також нападами монокулярної сліпоти, іпсилатерального ока (Fisher, 1952). Він пояснював це тим, що нашаровані атеросклеротичні бляшки час від часу вимиваються кров'ю і потрапляють у судини мозку, зумовлюючи ембо-лізацію. Друге визначне дослідження — це впровадження рентгенівського зображення судин, введення Моніцем у 1927 р. церебральної ангіографії шляхом прямої пункції сонної артерії (Moniz, 1927, 1940), у подальшому з допомогою ультразвукових методів.

Ці знакові дослідження стали передумовою для впровадження каротидної ендартеректомії задля зниження ризику розвитку цере-

брального інфаркту у пацієнтів з вираженим стенозом внутрішньої сонної артерії. До проблеми цереброваскулярних захворювань все більше увагу почали привертати нейрохірурги, але провідними фахівцями з вивчення та лікування інсульту залишаються неврологи, які працюють у команді з представниками інших медичних дисциплін — судинними хірургами, нейрорентгенологами. З цього періоду все менше значення стали надавати ролі спазму мозкових судин як можливого механізму розвитку гострих ішемічних ПМК. Передусім слід зазначити, що його наявність не викликає сумніву і є важливим ланцюгом системи авторегуляції мозкового кровообігу у відповідь на значне підвищення системного АТ і зниження концентрації вуглекислоти в крові. Однак роль неврогенно зумовлених спазмів мозкових судин у розвитку транзиторних Ішемічних атак та інфаркту мозку визнають далеко не всі. Більшість дослідників не отримали прямих доказів його ролі у виникненні гострих церебральних ішемій. Винятком є церебральний ангіоспазм, який розвивається за наявності субарахноїдального крововиливу і мігрени, що може призводити до розвитку «відстрочених» інфарктів мозку або мігренозного інфаркту. Проте й за таких умов його роль сумнівна.

Звичайно, ішемічний інсульт не обмежується лише атеротром-ботичною оклюзією великих магістральних судин голови. Якщо немає клінічних або ультразвукових ознак ураження артерій шиї та джерела кардіогенної емболії, причиною інфаркту може бути ураження дрібних перфорівних артерій головного мозку. Здебільшого за таким механізмом розвиваються лакунарні інфаркти. Класичне клініко-патоморфологічне описання цієї форми гострих ішемічних ПМК зробив К.-М. Фішер у 60-х роках минулого століття. Він уперше описав окремі клінічні форми лакунарних інфарктів.

Новим етапом у вивченні механізмів ураження ішемізованої тканини мозку було впровадження у 70—80-х роках ХХ ст. методів нейровізуалізації з використанням позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), комп'ютерної томографії (КТ), магніторезонансної томографії (МРТ), перфузійної КТ (ПКТ). Інформативнішими щодо візуалізації ішемічної напівтіні та верифікації лакунарних інфарктів стали дифузійно-зважена (ДЗ) і перфузійно-зважена (ПЗ) МРТ.

У середині 80-х років була відкрита Ca^{2+} -індукована ексайтотоксичність, яку визнали ключовою ланкою патобіохімічного ішемічного каскаду. Для нейропротекції ішемічної пенумбри були запропоновані антагоністи кальцієвих каналів. Однак клінічні випробування найкраще вивченого німодипіну дало негативні результати.

Наприкінці 70-х — на початку 80-х років минулого століття була переглянута існуюча раніше установка про нетранспортабельність хворих з інсультом протягом перших 2 тиж після захворювання. Якнайшвидша госпіталізація хворого, ранні терміни початку терапевтичного втручання після розвитку ішемічного інсульту стали одними з найважливіших компонент його інтенсивної терапії. Мозковий інсульт почали розглядати як гострий невідкладний стан, що піддається курації, а визначальною для лікаря має бути концепція «берегти час — означає врятувати мозок».

Для раціонального ведення хворого з гострою церебральною ішемією впроваджуються доволі складні, високої вартості діагностичні методики оцінки функціонального стану ішемізованої тканини мозку з використанням ПЕТ. Такі дослідження передбачають визначення регіонарного МК, регіонарного засвоєння кисню, регіонарної фракції екстракції (витягу) кисню (ФЕК) і регіонарного метаболізму глюкози (PMglu). Результати цих досліджень розширили наші уявлення про патогенетичні механізми розвитку інфаркту мозку.

Крім циркуляторних розладів, важливим параметром, що визначає ступінь вираженості неврологічного дефіциту у разі гострої фокальної ішемії, є порушення нейронального метаболізму. До того ж тривалість метаболічних і циркуляторних розладів суттєво перевищує строки проявів неврологічного дефіциту. Однак ключовими детермінантами формування кінцевого розміру інфаркту мозку у разі гострої церебральної ішемії вважають ступінь і тривалість регіонарної гіперперфузії тканини мозку. Дослідження з використанням магніторезонансної (МР)-спектроскопії підтвердили, що низький рівень МК утримується довше, ніж розлади нейронального метаболізму (Barber et al., 2001).

Інший важливий момент, на який слід звернути увагу, розглядаючи еволюцію поглядів на механізми розвитку гострої церебральної ішемії, — це те, що ішемічний інсульт у різні періоди часто супроводжується значною диспропорцією між нейрональним метаболізмом і МК. Невідповідність між ними — основна причина розвитку післяішемічної гіперперфузії. Ділянки гіперперфузії здебільшого топографічно за обсягом значно більші за ділянки завершеного інфаркту (Marchal et al., 1996).

Таким чином, у 70—80-ті роки минулого століття було встановлено, що характер змін регіонарного мозкового кровообігу в окремі періоди після розвитку ішемічного інсульту може бути різ-

номанітним — від стійкої та значної гіперперфузії або гіперперфузії до повного відновлення кровообігу з нормальною перфузією. Коливання МК у різні періоди ішемічного інсульту істотно впливають на наслідки захворювання. Водночас величина МК сама по собі не є надійним показником для оцінки необоротності ураження тканини мозку. Визначення рівня мозкової перфузії доцільно поєднувати з виміром засвоєння тканинами мозку кисню. Однак це потребує проведення аналізів артеріальної крові.

Нові відкриття та погляди стосовно механізмів розвитку гострої фокальної церебральної ішемії, трансформації останньої в інфаркт мозку будуть викладені у наступному розділі.

СУЧАСНІ КОНЦЕПЦІЇ ПОШКОДЖУВАЛЬНОЇ ДІЇ ГОСТРОЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ ІШЕМІЇ

Використання сучасних методів нейровізуалізації — позитронної емісійної томографії, дифузійно-зваженої та перфузійно-зваженої магніторезонансної томографії дало можливість вивчити церебральну ішемію та її подальшу еволюцію на молекулярному рівні, сприяло накопиченню принципово нових фактів, розробці сучасних концепцій патогенезу ішемічного інсульту. Одна з них — концепція *порогового ішемічного кровотоку* (Hossmann, 1994).

4.1. Концепція порогового ішемічного кровотоку

Поріг визначається критично низьким рівнем мозкового кровотоку і недостатнім надходженням кисню (табл. 1).

Як видно з наведених даних, спостерігається певна послідовність виникнення каскаду метаболічних порушень у відповідь на розвиток гострої фокальної ішемії мозку: первинна реакція виникає у разі зменшення МК нижче 55 мл/100 г речовини мозку за 1 хв і проявляється гальмуванням синтезу білка; зменшення МК нижче 35 мл/100 г речовини мозку за 1 хв стимулює анаеробний гліколіз, нижче 20 мл/100 г речовини мозку за 1 хв виникає надлишкове вивільнення збуджувальних нейротрансмітерів і запускається порушення енергетичного обміну; зменшення МК нижче 10 мл/100 г речовини мозку за 1 хв викликає аноксичну деполаризацію мембран, цитотоксичний набряк мозку, необоротні ушкодження нейронів і клітин нейроглії — некроз і апоптоз (Hossmann, 1996).

Виділяють верхній Ішемічний поріг, або поріг втрати електричної функції з кровотоком менше 20 мл/100 г речовини мозку за 1 хв, нижче якого порушуються функції нейронів: припиняється електрична активність у клітинах кори, зменшується амплітуда викликаних потенціалів з ділянки фокальної ішемії, порушується синаптична передача.

Таблиця 1. Циркуляторно-мстаболічні та неврологічні порушення у разі розвитку гострої фокальної ішемії мозку

Мозковий кровотік, мл/100г речовини мозку за 1хв	Каскад патологічних порушень		
	Метаболічні	Судинні	Неврологічні
55-58	Не має	Немає	Немає
<55	Гальмування синтезу білків	Початкові прояви	Загальномозкові симптоми, функціональні розлади
<35	Недостатнє надходження O ₂ стимулює анаеробний гліколіз, призводить до накопичення молочної кислоти, CO ₂ , розвитку метаболічного ацидозу	Порушення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції, підвищення мозкового периферичного опору судин	Транзиторна оборотна органічна неврологічна симптоматика
<20	Верхній ішемічний поріг (електричного ураження) — надлишкове вивільнення збуджувальних ней-	Підвищення коагулянтності крові, посилення адгезії та агрегації тромбоцитів, порушень мікроциркуляції, колатерального	Стійка, але оборотна органічна неврологічна симптоматика

	ротрансмітерш	кровообігу	
<10	Нижній ішемічний поріг (енергетичного ураження) — аноксична деполяризація клітинних мембран, розвивається цитотоксичний (обмінний) набряк мозку, виникають необоротні ушкодження нейронів і клітин нейроглії — некроз, апоптоз	Порушення авторегуляції мозкового кровотоку, розвиток внутрішньосудинного застою, венозного застою, що призводить до розширення ішемічного осередку, поглиблення ступеня Ішемії, необоротних змін	Необоротний неврологічний дефіцит
<9	Летальний поріг, спостерігаються необоротні нейрональні порушення	Дифузна депресія мозкового кровотоку, зумовлена глобальним зривом реакції авторегуляції, що проявляється феноменом «немає потоку»	Стійкий і необоротний неврологічний дефіцит

У разі зменшення МК нижче 15 мл/100 г речовини мозку за 1 хв зникають ЕЕГ і викликані потенціали, але структурно-морфологічна організація нейронів ще зберігається. На цій стадії фокальної ішемії порушується церебральний метаболізм: швидкість церебрального метаболізму кисню (ШЦМО_2) знижується до 2,0—2,5 мл/100 г за 1 хв, а швидкість церебрального метаболізму глюкози (ШЦМglu) — до 2,0 мл/100 г за 1 хв, що призводить до розвитку ішемії тканини мозку, стійкого, але оборотного неврологічного дефіциту.

Зменшення мозкової перфузії нижче порога електричного ураження нейронів протягом перших 6 год компенсується посиленою екстракцією тканиною мозку кисню з артеріальної крові. За такої ситуації зниження МК не супроводжується порушенням засвоєння тканиною мозку кисню, оскільки його надходження компенсується збільшенням фракції екстракції (витягу) кисню до 40—50 %. *Стан невідповідності метаболічних потреб тканини мозку рівню МК, яка супроводжується приростом ФЕК, отримав назву мізерної перфузії* (Baron et al., 1981). На короткий проміжок часу (перші 1—6 год) це допомагає підтримувати метаболічний рівень кисню, глюкози, запобігаючи розвитку інфаркту мозку. Надалі стан ішемізованої тканини мозку у разі відновлення перфузії в перші 6 год може зазнати оборотного розвитку (ішемічна пенумбра) або ж стати необоротним (інфаркт мозку) (рис. 6).

На кривотік у судинах головного мозку, безумовно, впливає також церебральний перфузійний тиск (ЦПТ), який відповідає середньому артеріальному тиску ($\text{АТ}_{\text{тер}}$) у судинах нижньої поверхні мозку (80—85 ммрт. ст.). У разі зниження ЦПТ для підтримки МК на оптимальному рівні виникає компенсаторна вазодилатація артерій, артеріол (феномен авторегуляції). Така міогенна реакція судинної стінки призводить до збільшення об'єму крові у

мозку (ОКМ) (рис. 7).

Коли ЦПТ становить нижче 40 мм рт. ст., виникають транзиторна ішемія мозку, неврологічний дефіцит. Такі гемоциркуляторні порушення призводять до зниження парціального тиску кисню до 60—70 мм рт. ст. і вуглекислоти до 22—33 мм рт. ст., зменшення оксигенації артеріальної крові до 78—85 %. За такого рівня ЦПТ паралельно знижується МК до 20 мл/100 г за 1 хв, вичерпуються резерви мозкової перфузії. Водночас активність нейронального метаболізму те підтримується за рахунок ФЕК, підвищеної до 40—50 %. Мозкова перфузія — це той об'єм крові, що плине крізь певну масу тканини мозку, тобто 100 г за 1 хв.

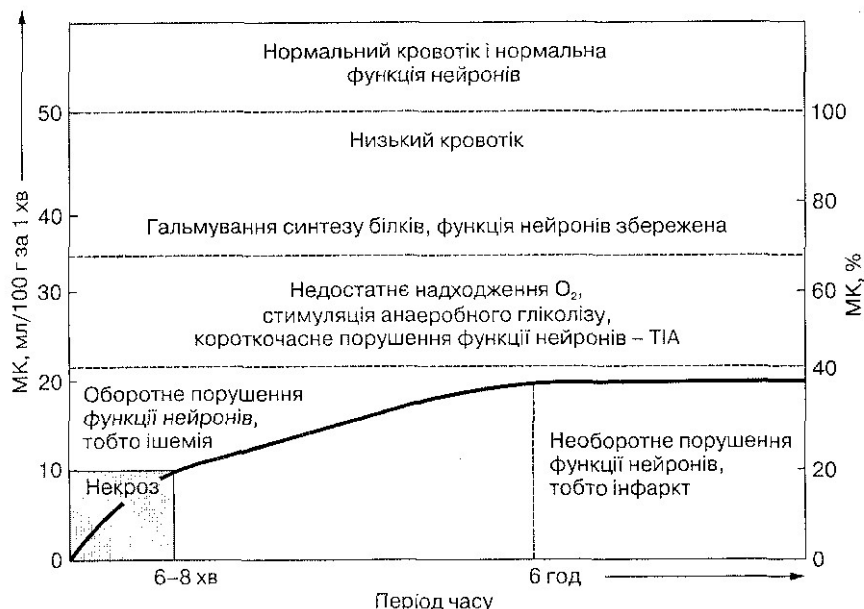


Рис. 6. Порогові величини мозкового кровотоку та їх взаємозв'язок із функціональними порушеннями у разі розвитку гострої церебральної ішемії

На цьому етапі ішемічного пошкодження швидко відновлення мозкової перфузії після закупорки артерії може блокувати метаболічну дисрегуляцію та зумовити зменшення обсягу ураженої ішемією ділянки мозку і вираженості неврологічного дефіциту.

Критичним порогом для необоротного пошкодження нейронів ішемічної напівтіні вважають зниження МК менше 10 мл/100 г за 1 хв. Такий ступінь ішемії розглядають як нижній ішемічний поріг енергетичного ураження або поріг втрати клітинного іонного гомеостазу. На цій стадії церебральної ішемії різко поглиблюються метаболічні порушення в епіцентрі ішемічного осередку: недостатність кисню в артеріальній крові (pO_2) нижче 50 мм рт. ст., ШЦМО₂ зменшується до 1,3—1,5 мл/100 г за 1 хв, ШЦМя_{іі} — до 1,5 мл/100 г за 1 хв. Такі порушення пригнічують метаболізм у мітохондріях і стимулюють малоефективний анаеробний шлях розщеплення глюкози. Це зумовлює низку патобіохімічних порушень: утворення вільних радикалів, збуджувальних ексайтотоксинів, підвищення рівня лактату, зниження рН, розвиток поза- і внутрішньоклітинного ацидозу. Порушується функція іонних на-

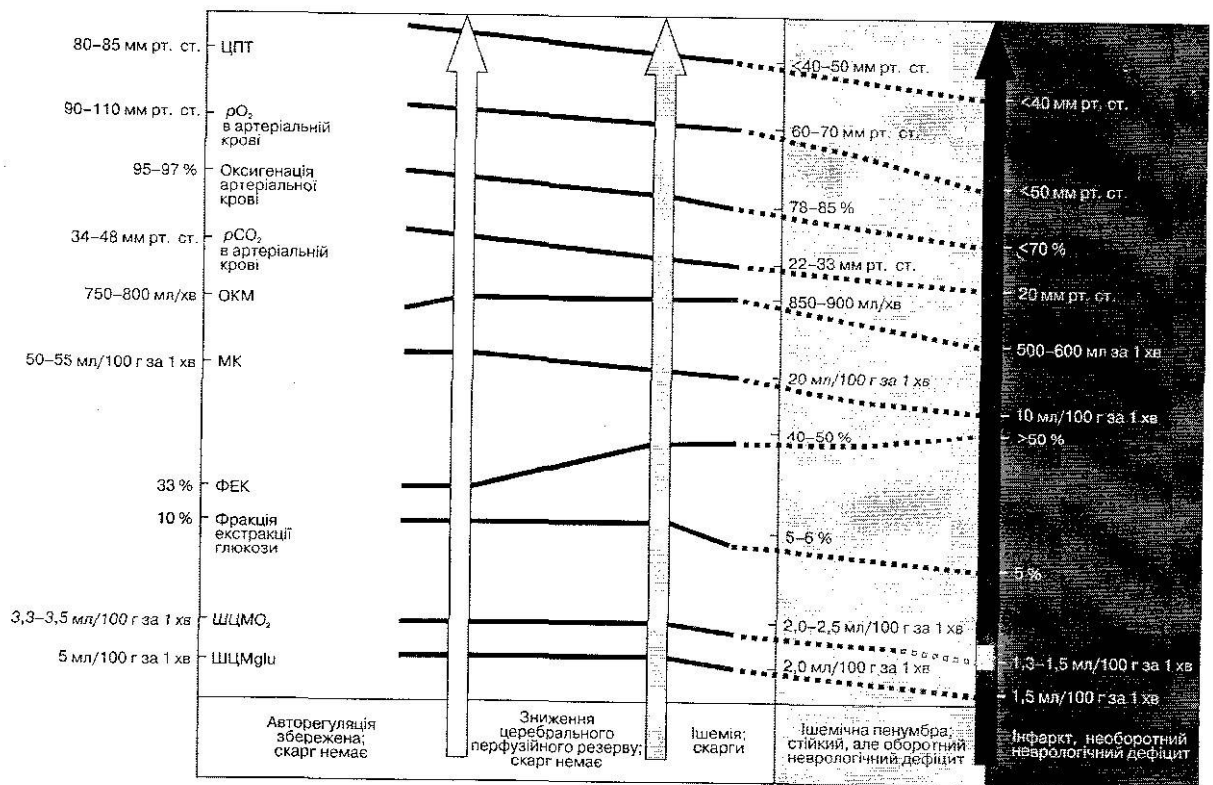


Рис. 7. Взаємозв'язок між гемоциркуляторними порушеннями і нейрональним метаболізмом у нормі та в разі гострої церебральної ішемії в умовах мізерної та критичної перфузії тканини мозку

сосів і енергозалежних клітинних мембран, які підтримують іонний гомеостаз: нейрони втрачають іони K^+ , набирають іони Ca^{2+} та Na^+ , виникає масивна деполяризація мембран. Такі зміни стимулюють активацію фосфоліпаз і протеаз, внаслідок чого підвищується концентрація вільних жирних кислот, активується цикл арахідонової кислоти, продукція простагландинів, прозапальних цитокінів, лейкотрієнів, які призводять до руйнації та загибелі нервової клітини (Pulsinelli, 1992).

Отже, у разі зменшення мозкового кровотоку нижче порога енергетичного ушкодження впродовж 6–8 хв виникають необоротні зміни нейронів — клітинна смерть, формується осередковий некроз, утворюється зона інфарктного ядра. Про необоротність ураження тканини мозку свідчить зниження рівня обміну кисню до 1,3–1,5 мл/100 г за 1 хв, глюкози—до 1,5 мл/100 г за 1 хв (Baron, 1991).

4.2. Концепція ішемічної напівтіні

Визначення верхнього і нижнього ішемічних порогів — електричної функції та енергетичного ушкодження нейронів у разі розвитку гострої церебральної ішемії дало можливість сформулювати концепцію так званої ішемічної напівтіні (ischemic penumbra) (Astrup, 1981).

Протягом перших 6 год після розвитку інсульту зону інфарктного епіцентру оточує межова ділянка з кровотоком менше 20–18 мл/100 г за 1 хв (верхній ішемічний поріг електричного ураження), нижче якого зникають соматосенсорні викликані потенціали та ЕЕГ-активність, порушується синаптична передача, але енергетичний потенціал клітин, функція іонних насосів зберігаються. Кровотік у ній знаходиться між двома порогамі і відповідає «мізерній» перфузії. Термін *мізерна перфузія* був запропонований для визначення невідповідності між МК і метаболізмом тканини мозку. Цю частину ішемізованого мозку називають *ішемічна напівтінь*, або англійським терміном *пенумбра* (Astrup et al., 1981). З клінічної точки зору значення цієї зони полягає в тому, що порушення функції нейронів у ній, що тривають 1–6 год, мають оборотний характер.

Отже, *ішемічна напівтінь* — це ділянка ішемізованої, але життєздатної тканини мозку, яка оточує зону інфарктного ядра, тобто це тканина у стані ризику функціональних

порушень, кровотік якої знаходиться між двома порогамі і відповідає «мізерній» перфузії. Структурно-морфологічна організація нейронів цієї ділянки зберігається, але наявний дефект її функціональної активності. Саме

за цю ділянку мозкової тканини й точиться боротьба, щоб зберегти функцію нейронів (рис. 8, див. вклейку).

Тривалість цієї толерантності пов'язана зі ступенем зниження кровотоку. Посилення його в зоні ішемічної напівтіні дає змогу відновити нормальне функціонування нейронів цієї ділянки, а зниження призводить до загибелі клітин усіх типів, включаючи не тільки нейрони, а й клітини нейроглії, які виконують опірну та інші допоміжні функції. Отже, можливі два напрямки динаміки у зоні пенумбри: відновлення функції нейронів або трансформація в інфаркт (Marchal et al., 1996). На цьому, власне, й побудована стратегія корисності реканалізаційної терапії.

Ділянку ішемічної пенумбри оточує колатеральна зона помірної гіперперфузії мозкової тканини з мінімальною вірогідністю розвитку Інфаркту.

Існування ішемічної напівтіні взаємопов'язане з уявленням про *терапевтичне вікно*. Це проміжок часу, протягом якого з найбільшою ефективністю можна проводити терапевтичні заходи. Здебільшого це 1—6 год від початку інсульту. Саме за умови вчасного лікування хворого вдається зберегти нейрони від руйнації, а відтак і зменшити вираженість неврологічного дефіциту.

Таким чином, за допомогою найновіших методичних підходів було виділено три ступеня ураження тканини мозку у разі розвитку ішемічного інсульту: *інфарктне ядро* — ділянка критичної пер-фузії та необоротного пошкодження нейронів; *ішемічна напівтінь (пенумбра)* — ділянка вторинного пошкодження з субкритичною, або «мізерною», перфузією і високим ризиком розвитку інфаркту; *колатеральна ділянка* помірної гіперперфузії мозкової тканини з мінімальною вірогідністю розвитку інфаркту,

4.3. Ішемічний каскад у разі гострого інсульту

Сучасні концепції порогового ішемічного кровотоку та ішемічної напівтіні дали можливість перемістити акценти з вивчення патофізіології ішемічного інсульту від циркуляторних і метаболічних порушень на поглиблене дослідження ролі клітинних, патобіохімічних і автоімунних механізмів у їх пошкодженні вальній дії на іше-мізовану тканину мозку. Зовсім недавно доведено значення молекулярних і генетичних чинників у формуванні інфаркту мозку.

Точні механізми ішемічного пошкодження тканини мозку у разі зменшення мозкової перфузії нижче верхнього ішемічного порога — втрати електричної функції нейронів і нижнього — енергетичного ушкодження клітин повністю ще не з'ясовані. Серед

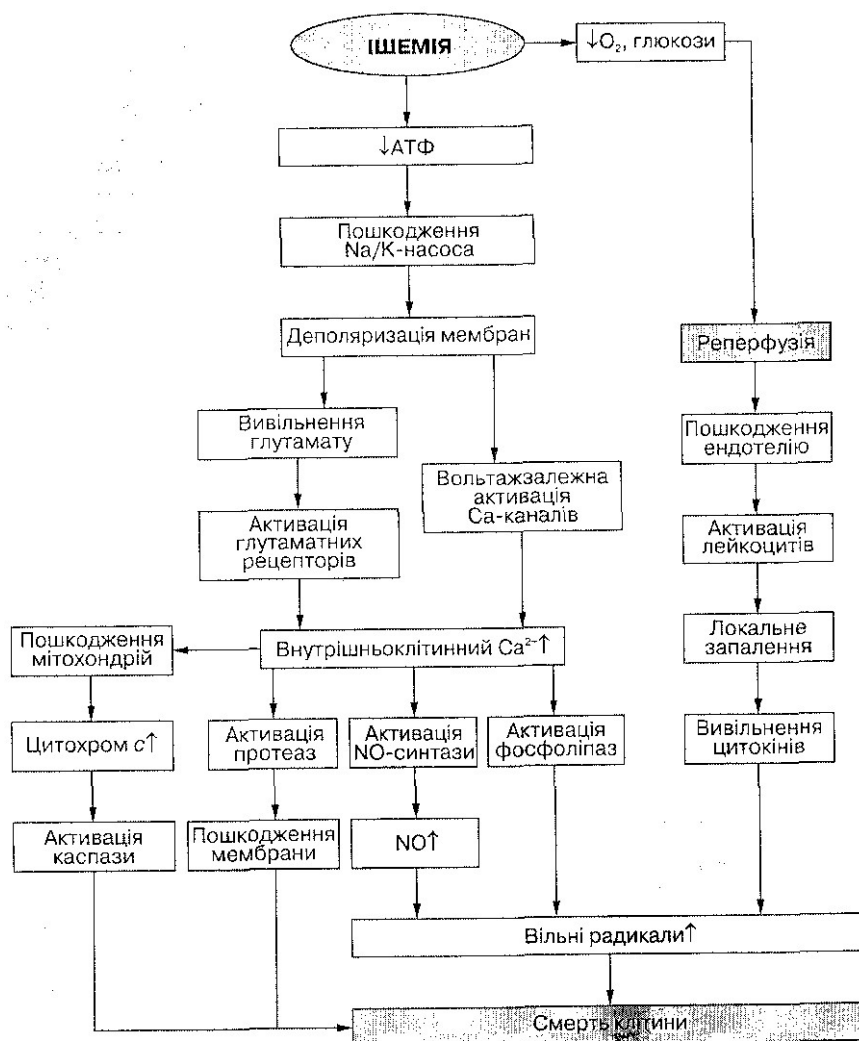


Рис. 9. Патобіохімічні механізми ішемічного ушкодження нервової тканини (за Donnan, 2005)

причин загибелі нейронів у зоні ішемічної напівтіні провідними вважають взаємозв'язані патобіохімічні та молекулярні механізми, які за короткий проміжок часу після розвитку ішемічного інфаркту (перші 1—6 год) формують послідовні етапи ішемічного каскаду, наведені на рис. 9.

У разі зменшення мозкової перфузії нижче верхнього ішемічного порога з кровотоком нижче 20 мл/100 г за 1 хв виникає дефіцит енергії для клітин ішемізованої тканини. Оскільки в енергетичному плані нейрони повністю залежать від адекватного надходження в клітини з кровотоку глюкози і кисню, у цитоплазмі нервових клітин відбувається локальна активація гліколізу — анаеробного розщеплення у циклі трикарбоінових кислот, за рахунок якого з однієї молекули глюкози утворюється лише дві молекули АТФ разом із молочною кислотою. Отже, шляхом гліколізу енергії утворюється менше (у 18 разів), ніж у разі аеробного окиснення такої ж кількості глюкози, що відбувається в мітохондріях у циклі Кребса. За таких умов кількість глюкози в епіцентрі ішемічного осередку різко зменшується, а на периферії від нього збільшується (Ginsberg et al., 1977).

Гостра ішемія зумовлює надмірне утворення нейронами глута-мату та інших збуджувальних ексайтотоксинів і надлишкове вивільнення їх з аксональних терміналей; зниження зворотного внутрішньоклітинного захвату нейромедіаторних амінокислот спричинює *глутаматну ексайтотоксичність* (англ. *to excite* — збуджувати). За звичайних умов глутамат є збуджувальним медіатором і міститься в багатьох нейронах мозку, які виділяють його внаслідок деполаризації зовнішніх мембран. У здоровій тканині мозку нейрони та клітини

нейроглії поглинають зайвий глутамат із міжклітинного простору, але клітини ішемічної напівтіні не мають для цього енергії (тканинної АТФ).

Внаслідок зв'язування глутамату з інотропними рецепторами [Ч-метил-)-аспартату, метаболотропними і АМРА-рецепторами відкриваються кальцієві канали, відбувається масивне входження іонів кальцію всередину нейронів, що зумовлює *Ca²⁺-індуковану ексайтотоксичність*. Нервові клітини втрачають калій, накопичують іони натрію, що, як правило, супроводжується збільшенням у них вмісту води, виникає набухання клітини — *цитотоксичний набряк* тканини мозку, порушуються механізми синаптичної передачі, які на цьому етапі ще мають оборотний характер. Підвищення концентрації позитивних іонів усередині клітини спричинює зміну електричних властивостей нейронів.

Зменшення мозкової перфузії нижче нижнього ішемічного порога (енергетичного ураження нейронів) з кровотоком менше 10 мл/100 г за 1 хв призводить до зниження синтезу високоенергетичних фосфатів (АТФ) і порушення функції іонних насосів енергозалежних клітинних мембран (потенціалзалежні Ca²⁺-канали,

натрій-калієві насоси), що зумовлює додаткове масивне надходження всередину клітин іонів кальцію, натрію, хлору із внутрішньоклітинних депо і позаклітинного простору. Через зменшення різниці потенціалів між внутрішньоклітинним і позаклітинним середовищем виникає *масивна аноксична деполяризація мембран*, яка вважається головним критерієм необоротного пошкодження клітин. Цей ступінь ішемізації тканини мозку вважають *порогом втрати клітинного іонного гомеостазу*. Порушується функція мітохондрій, в яких здійснюються процеси окиснення та фосфорилування з утворенням високоенергетичних фосфатів. Зниження їх продукції стимулює утворення вільних радикалів, а висока їх токсичність зумовлює розвиток *цитотоксичності*.

Надлишкове накопичення в клітинах кальцію і різке посилення окиснювального процесу зумовлюють синтез оксиду азоту (NO), а порушення балансу між продукцією реактивних форм кисню (вільних радикалів) і здатністю системи антиоксидантного захисту їх елімінувати призводить до розвитку *оксидантного стресу нейронів* — одного з універсальних механізмів ураження тканини мозку.

Взаємодія надлишкового кальцію з оксидом азоту та ензимною системою спричиняє активацію внутрішньоклітинних ферментів (фосфоліпаз, протеїназ), гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран до вільних жирних кислот — арахідонової кислоти, каталізується її цикл ферментом циклогеназою-2 (ІДОГ-2). Каскад цих перетворень зумовлює надлишкове утворення високореактивного супероксидного радикала-аніону (O²⁻), пероксинітриту, продуктів метаболізму (простагландинів, тромбосану-A₂, простагліну, лейкотрієнів, ліпоперекисів, прозапальних цитокінів), що призводить до ослаблення захисних систем і розщеплення внутрішньоклітинних структур (ДНК, білків, фосфоліпідів), руйнації цитоскелета, а відтак і до *необоротного ураження нейронів*.

Активована ішемією мікроглія, астроцити, нейрони посилюють секрецію нейротоксичних медіаторів запалення (прозапальних цитокінів), виникає вторинна реакція *локального запалення*, яка опосередкована також експресією генів, що кодують фактори місцевого запалення. Воно починається з прилипання поліморфноядерних лейкоцитів до ендотелію судин і призводить до мікро-циркуляторних порушень, тромбоутворення та розширення зони інфаркту (Stoll, Jander, Schroeter, 1998). Запальний каскад збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), міграцію активованих лейкоцитів із судинного русла у ділянку осередку ішемії, що посилює реакцію місцевого запалення. Оксидантний стрес

клітин і запальний каскад досягають максимуму через 12—36 год (Гусев, Сквордова, 2002).

Активуються «гени загибелі клітин», відповідальні за розвиток *апоптозу*, або так званої запрограмованої смерті клітин ішемічної напівтіні. Зона інфаркту у такому разі розширюється за рахунок ділянки ішемічної напівтіні.

Отже, провідне місце в патогенезі ішемічного інсульту належить складному комплексу ішемічно-запально-тромботичних порушень, які тісно взаємодіють між собою і спрацьовують

разом. Кожний з етапів ушкодження тканини мозку супроводжується виділенням токсичних для ендотеліальних клітин речовин. Кінець і наслідки ішемічного інсульту значною мірою залежать від того, яка частина нейронів ішемічної напівтілі відновить свою функціональну активність (Baron, 1995; Fisher, 1999).

Первинна зона інфаркту реєструється через 3—6 год. Після 6 год з моменту розвитку перших неврологічних симптомів закінчується формування більшої частини зони інфаркту мозку. «Деформування» осередку продовжується протягом 24—48 год, а можливо, й пізніше, залежно від ступеня зниження мозкового кровотоку та інших наслідків ішемії. Після 24—48 год розміри зони інфаркту практично не змінюються (Ginsberg, 1996).

Таким чином, ішемічний каскад — це низка взаємозв'язаних нейрохімічних процесів, спровокованих оклюзією і зупинкою надходження енергетичних ресурсів (кисню, глюкози) до клітин мозку. Він переважно виникає в межах ішемічної напівтілі. Ранніми проявами ішемічного каскаду є такі патобіохімічні розлади: активація глутаматних рецепторів, накопичення нейронами внутрішньоклітинного Ca^{2+} , розвиток Ca^{2+} -індукованої ексайтотоксичнос-ті. В подальшому ішемічний каскад поглиблюється внаслідок залучення запальних клітин, утворення реактивних форм кисню, виникає некерована і некомпенсована продукція вільних радикалів, ослаблюється ендогенна система антиоксидантного захисту нейронів, ініціюється апоптоз.

Нині відомі два види смерті клітин — некроз і апоптоз. *Некроз* (грец. *nekros* — мертвий) виникає внаслідок прямого впливу патогенного чинника (мікроорганізмів, ішемії та ін.), що порушує цілісність мембрани клітин. Це зумовлює викид Індукторів запалення і міграцію імунних клітин до осередку ураження. У ділянці ушкодженої клітини розвивається септичне або асептичне запалення, набухання нейронів. Виникають характерні зміни в ядрі та цитоплазмі. Ядро зморщується, спостерігається конденсація хроматину (каріопікноз), а відтак він розпадається на брилки (каріо-

рексис) і розчиняється (каріолізис). У цитоплазмі відбувається денатурація і коагуляція білків, розпадаються мембранні структури. Порушуються окисно-відновні процеси і синтез АТФ у мітохондріях, клітини страждає від дефіциту енергії. Поступово вона розпадається на окремі брилки, які захоплюються і поглинаються макрофагами. На місці функціонально активної клітини формується сполучні тканина (Коршуиов та ін., 1998).

Апоптоз (грец. *apo* — відділення, *ptosis* — падіння) за морфологічними ознаками суттєво відрізняється від некрозу і має деякі специфічні особливості (Cafforio et al., 1996). Ініціює апоптоз зростаюча експресія генів-індукторів апоптозу (або пригнічення генів-інгібіторів) чи підвищене внутрішньоклітинне накопичення кальцію. На відміну від некрозу в разі апоптозу не уражаються внутрішньоклітинні мембранні структури, не виникає спочатку запальна реакція. Елементи цитоплазми поглинаються сусідніми клітинами або тканинними макрофагами. На місці клітини, що загинула, не формується сполучна тканина.

Таким чином, формування інфаркту мозку відбувається за двома механізмами: некротична загибель клітин і апоптоз — генетично запрограмована смерть клітин.

4.4. Реперфузійне ушкодження тканини мозку у разі гострого ішемічного інсульту

Незважаючи на те, що відновленням перфузії можна «врятувати» життєздатні, але функціонально неповноцінні клітини Ішемічної напівтілі, реперфузія може супроводжуватися й згубною дією — викликати реперфузійне ушкодження тканини мозку зростаючими метаболічними порушеннями. Іноді реперфузія призводить до більшого тканинного пошкодження, ніж її відсутність (Kent et al., 2001). Це було показано на моделях інсульту на тваринах. Принагідно зауважимо, що у разі ранньої реканалізації (фармакологічної, механічної) коронарної артерії також часто виникає реперфузійне пошкодження міокарда, що проявляється синдромом його «оглушення» (*stunning-syndrome*) (Kloner et al., 1998).

Точний механізм розвитку реперфузійного ушкодження тканини мозку поки що достеменно не з'ясований. Розвиток його пов'язують з надлишком води, осмотично активних речовин, залученням кисню до вільнорадикального окиснення, виділенням токсичних для ендотеліальних клітин речовин (Lee et al., 1994). Ураження ендотелію судин призводить до

посилення набряку та розвитку геморагії, оскільки реперфузійне пошкодження спричинює порушення гематоенцефалітичного бар'єра і матриксних протеїнів. Антикоагулянтна поверхня ендотелію трансформується в про-коагулянтну. Посилюються адгезія тромбоцитів, лейкоцитів, а отже, й мікроциркуляторні порушення, що призводить до розвитку феномену невідновного кровотоку (*no-reflow phenomenon*).

До важливих патологічних процесів, які можуть зумовлювати розвиток реперфузійного ушкодження, відносять залучення у процес клітин запалення внаслідок експресії рецепторів адгезії, активації пула запальних поліморфноядерних лейкоцитів, потрапляння їх та імунорегулюючих клітин із внутрішньосудинного русла в ділянку інфарктного ядра, що може посилювати реакцію асептичного локального запалення, активацію апоптозу. Водночас активація клітин запалення може призвести до додаткового тканинного пошкодження через виділення реактивних форм кисню, які посилюють оксидантний стрес клітин (Kent et al., 2001).

Вважають, що реперфузійне пошкодження відіграє суттєву роль і в патогенезі церебрального інфаркту та може посилювати ураження тканини мозку, якщо реперфузія ішемізованої ділянки виникає внаслідок терапевтичного втручання шляхом тромболізу-су або антикоагуляції (Lyden et al., 2001; von Kummer, 2002).

Ризик реперфузійного ушкодження зростає, якщо реперфузія проводиться поза межами «терапевтичного вікна». Відновлення мозкового кровотоку зумовлює багаторазове підвищення парціального тиску кисню, збільшує концентрацію токсичних вільних радикалів — продуктів пероксидного окиснення, а відтак і поглиблює вираженість метаболічного пошкодження тканини мозку. Роль реактивного кисню в патогенезі реперфузійного пошкодження добре відома: після ішемії та реперфузії утворюються токсичні вільні радикали, зокрема супероксидний аніон, взаємодія якого з оксидом азоту призводить до утворення токсичного радикалу пероксинітрату, які посилюють вільнорадикальні реакції (рис. 9), а відтак і пошкоджувальну дію клітинних структур (Forster et al., 1999).

Як відомо, диспропорція між нейрональним метаболізмом і МК є причиною розвитку гіперперфузії, або надлишкової перфузії тканини мозку, яка топографічно за обсягом значно більша за ділянку інфаркту. Така гемодинамічна ситуація супроводжується порушенням авторегуляції МК, пасивною артеріальною вазодилатацією, підвищенням венозного тиску, збільшенням об'єму крові в мозку (ОКМ > 900—1100 мл/хв) і свідчить про відновлення або підвищення перфузійного тиску в раніше ішемізованій ділянці. У цьому разі кисень надходить до осередку ішемії в кількості, що пе-

ревищує реальні потреби (кисневий парадокс). Фракція екстракції (витягу) кисню з артеріальної крові зменшується до 10—15 % з недостатньою оксигенацією паренхіми мозку, утрудненням споживання глюкози та кисню з обов'язковим підвищенням парціального тиску останнього в артеріальній крові понад 120 мм рт. ст., ознаками зменшення артеріовенозної різниці за киснем та вуглекислотою в тканині ішемізованих ділянок головного мозку (рис. 10). За таких умов порушення нейронального метаболізму супроводжується зменшенням ШЦМО₂ до 1,3—1,5 мл/100 г за 1 хв, U₁₀₀glu — до 1,5 мл/100 г за 1 хв. Зниження вмісту *pCO*₂ в артеріальній крові та у тканині мозку до 20 мм рт. ст. викликає звуження судин в ішемізованій і колатеральних ділянках головного мозку, посилюючи тим самим патологічні умови кровообігу.

Інші закономірності виявляються, якщо рання реперфузія проводиться в межах «терапевтичного вікна», тобто в перші 1 — 6 год після розвитку ішемічного інсульту. Досягається так звана *розкішна перфузія*. Цей термін вперше запропонував N.A. Lassen (1996). У цьому разі відновлюється церебральний перфузійний тиск у раніше ішемізованій ділянці мозку. Це майже завжди супроводжується сприятливим виходом ішемічного інсульту. У таких пацієнтів у ділянці ранньої реперфузії, за даними комп'ютерної томографії, не спостерігається яких-небудь морфологічних змін (Marchal et al., 1996). Останнє дає підстави вважати, що рання реперфузія у випадках ішемічного інсульту має позитивне значення (Baron, 1995; Віничук, 1999). Рання негеморагічна гіперперфузія «рятує» потенційно життєздатну, але функціонально змінену ішемізовану тканину мозку від необоротного структурно-морфо-

логічного дефекту — інфаркту. Водночас реперфузія в ділянці ішемізованої тканини мозку поза межами «терапевтичного вікна» може посилювати ішемічний набряк, збільшувати ризик тяжкої геморагічної трансформації інфаркту. Принагідно зауважимо, що асимптомну геморагічну трансформацію деякі автори (von Kummer, 2002) вважають маркером артеріальної реканалізації та реперфузії ішемізованої тканини мозку. У такому разі вона асоціюється з клінічним покращанням.

У недавно опублікованій статті А. Barber та співавт. (2001), які використовували методику МР-спектроскопії, повідомляють, що рання реперфузія виявляється у 61 % хворих на ішемічний інсульт. За даними авторів, вона складається з двох компонент: живильної (адекватної) і неживильної (неадекватної) перфузії. Майже у третини пацієнтів, що перенесли гострий ішемічний інсульт, виникає рання адекватна реперфузія внаслідок спонтанної реканалізації

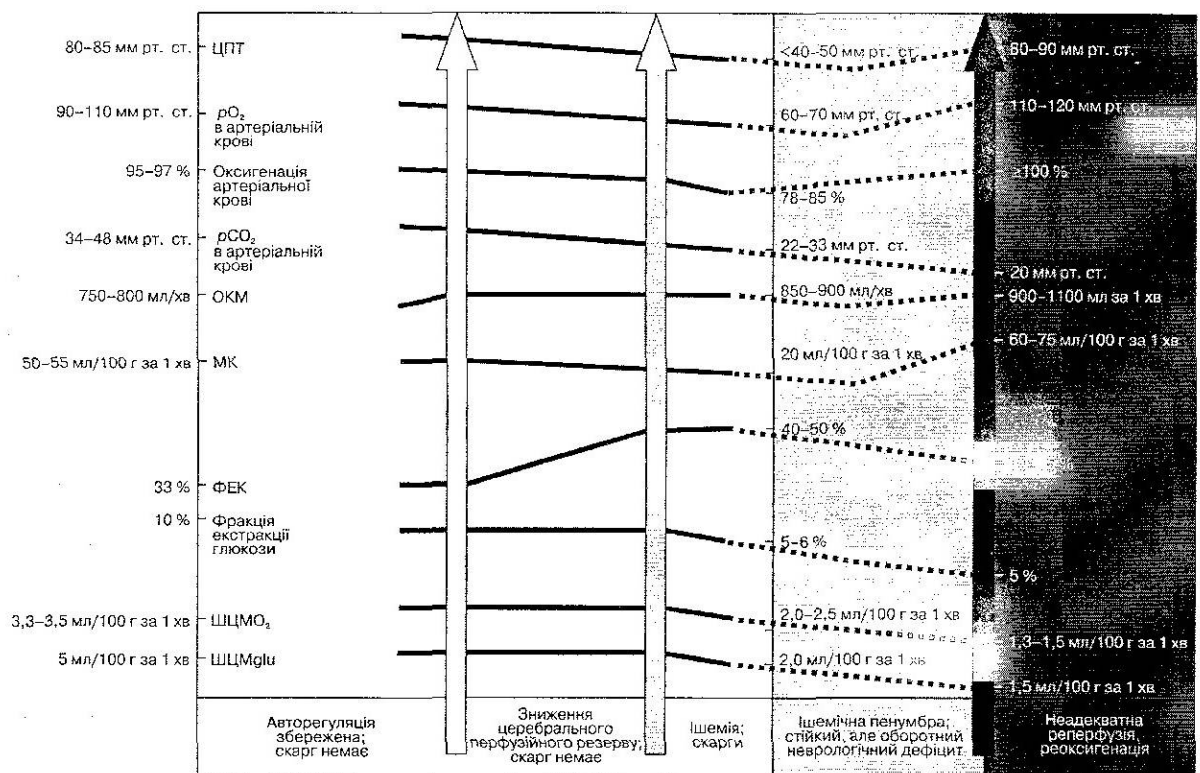


Рис. 10. Взаємозв'язок між гемоциркуляторними порушеннями і нейрональним метаболізмом у нормі та в разі гострої церебральної ішемії в умовах неадекватної реперфузії тканини мозку

закупореної артерії та відновлення кровотоку по ній (Uemura et al., 1978). Ще у 50 % обстежених виявлялася неживильна (неадекватна) реперфузія, оскільки це реперфузія нежиттєздатної мозкової тканини, і вона не сприяє відновленню неврологічних функцій у хворих, що перенесли ішемічний інсульт (Barber et al., 2001). У ділянці вже сформованого ішемічного інфаркту мозку гіперперфузії не виявляють. Натомість реперфузія ушкодженої тканини мозку може посилювати ішемічний набряк і ризик тяжкої геморагії.

Наведені дані свідчать, що ішемічно-реперфузійне пошкодження тканини мозку у хворих на ішемічний інфаркт можна пом'якшити або запобігти йому, якщо відновити церебральну перфузію в ранні строки після розвитку інсульту, тобто в перші 1—6 год після виникнення захворювання. Ішемізована тканина мозку (пенумбра) сприймає терапевтичні заходи, спрямовані на відновлення перфузії, лише доти, доки порушення її кровопостачання зумовлюють функціональні, а не структурно-морфологічні зміни нейронів (Heiss, Graf, 1994; Hossmann, 1994).

Таким чином, пошкоджуєальний вплив на тканину мозку у разі реперфузії, реоксигенації спричиняють різні механізми, серед яких важливе значення мають токсичні вільні радикали, запальні клітини і оксидантний стрес, виснаження ендогенної системи антиоксидантного

захисту, які тісно взаємозв'язані між собою. Крім нейрохімічних і клітинних механізмів, виникають автоімунні, молекулярні, генетичні реакції: експресія генів, що кодують фактори локального запалення, утворення стресових протеїнів, прозапальних цитокінів, проапоптозних білків, відповідальних за розвиток запрограмованої смерті клітин ішемічної напівтіні — апоптоз (BacetaL, 2004).

4.5. Роль запального каскаду в пошкодженні ішемізованої тканини мозку

Патологічні процеси, що зумовлюють пошкодження церебральної артерії внаслідок її оклюзії і відповідно мозкової тканини, мають гостру (години), підгостру (години та доби) та хронічну (понад 21 добу та місяці) стадії (Faraci, 2003). Головною віддаленою подією гострої стадії процесу ішемія—реперфузія є посилення утворення високореакційних радикалів кисню: пероксиду водню, гідроксил-радикалів і здебільшого супероксидного радикал-аніону. Кількість його досягає максимальних значень одразу після реперфузії та підтримується протягом наступних 2 год. Він спричиняє шкідливі ефекти, зокрема, порушує природну реакцію судин на CO_2 та на

ендотеліальний вазодилататор ацетилхолін, посилює агрегацію тромбоцитів, збільшує ендотеліальну проникність та зумовлює дисфункцію ГЕБ, пошкоджує клітинні мембрани (Kontos, 2001). Протягом цього періоду порушення проникності ГЕБ спричиняє екстравазацію альбуміну та інших високо молекулярних речовин, внаслідок чого розвивається набряк головного мозку, підвищується внутрішньочерепний тиск. Окрім впливу на цілісність ГЕБ та судинний тонус, супероксидний радикал-аніон взаємодіє з NO , внаслідок чого утворюється пероксинітрит, що викликає подальше пошкодження тканини мозку шляхом запуску механізмів запалення та апоптозу в підгострій та хронічній стадіях ішемічного інсульту.

У підгострій стадії численні гени — активатори запалення, включаючи ІЛ-1-бета, ФНП-альфа та транскрипційні фактори (фактор-1, що індукується гіпоксією, нуклеарний фактор κB , інтерферон-регуляторний фактор-1) активуються у відповідь на гіпоксію, утворення супероксидного радикал-аніону та внутрішньоклітинного накопичення Ca^{2+} , які розпочинаються в гостру стадію (Rothwell, Hopkins, 1995; Nawashiro et al., 1997; Vila et al., 2000; Sairanen et al., 2001). Зазначені продукти запалення посилюють експресію адгезивних протеїнів, що є вирішальним для дезінтеграції ендотелію. Спостерігається підвищення рівня внутрішньоклітинних молекул адгезії-1 (ICAM-1), Р-селектинів та Е-селектинів. Адгезивні молекули взаємодіють з нейтрофілами, сприяючи penetрацію їх у судинну стінку та ішемізовану тканину мозку.

Вивільнення прозапальних медіаторів (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа, фактора агрегації тромбоцитів — ФАТ) продовжує руйнівний вплив на тканину мозку. Важливе місце в утворенні прозапальних цитокінів належить активованій ішемією мікроглії й астроцитам. Під дією ІЛ-1 і ІЛ-6 посилюється синтез астроцитами гострофазних білків (С-реактивного протеїну, факторів комплементу, альфа-2 макроглобуліну, альфа-1-антитрипсину). Різко підвищується продукція численних токсичних сполук: лейкотрієнів, тромбоксану A_2 , простагліну, простагландину I_2 , вазоконстрикторів). Внаслідок утворення токсичних для ендотеліальних клітин речовин збільшуються мікроциркуляторні та реологічні порушення, проникність ГЕБ. У публікаціях останніх років показано, що в період від 2 до 24 год після ішемії спостерігається посилення утворення матриксних металопротеїназ (MMP-2 та MMP-9), що зумовлює патологічне ремоделювання шляхом руйнації базальної мембрани та порушення цілісності ендотелію (Rosenberg et al., 1998, 2001; Neo et al., 1999; Asahi et al., 2000; Chang et al., 2003).

Локальне запалення може спричиняти пошкодження судинного русла різними шляхами: по-перше, за рахунок підвищення адгезії лейкоцитів, що викликає мікроваскулярну обструкцію, посилюючи ішемію; по-друге, окрім посилення експресії прозапальних генів спостерігається збільшення вмісту i-NOS в інфільтруючих нейтрофілах, що зумовлює продукцію токсичних концентрацій NO (Iadecola, 1997; Lerouet et al., 2002; Zhu et al., 2002).

Таким чином, локальне запалення — це важливий механізм ва-скулярного пошкодження в підгострій стадії ішемічного інсульту з наслідками, що призводять до загибелі клітин ендотелію і мозкових клітин у наступній хронічній стадії. Внаслідок цих подій прогресує локальний запальний каскад в інфарктній ділянці: ішемізована тканина мозку інфільтрується нейтрофілами, моноцитами-макрофагами, завершується формування церебрального інфаркту. Припускають, що в цьому процесі беруть участь дендритні клітини (ДК) (Stephoe, Thomson, 1996; Kostulas et al., 2002). Тканинне пошкодження може призвести до активації ДК — потенційних регуляторів імунітету (через активацію або толеризацію Т-клітин). ДК можуть захоплювати та процесувати антигени з пошкоджених і некротизованих нейронів, мігрувати до лімфоїдних органів та активувати Т-клітини. Останні долають ушкоджений ГЕБ, інфільтрують ішемізовану мозкову тканину, посилюють церебральну ішемію запальним каскадом (Hickey et al., 1991; Feuerstein et al., 1998; Xiao et al., 1999). На користь цього твердження свідчить вірогідне збільшення вмісту ДК через годину після фокальної ішемії в ураженій півкулі головного мозку порівняно з неушкодженою півкулею. ДК здатні не тільки ініціювати імунну відповідь на презентований антиген, а й посилювати її, збільшуючи продукцію цитокінів або іншим шляхом. Роль ДК в ініціації запалення при церебральній ішемії підтверджується позитивною кореляцією кількості клітин з розміром зони інфаркту (Kostulas et al., 2002). Отже, ішемія тканини мозку асоціюється з інтенсивною запальною реакцією, яка може призвести до вторинного прогресування мозкового ураження. Тому проміжок часу після розвитку клінічних симптомів інсульту, протягом якого з найбільшою ефективністю можуть проводитися терпевтичні заходи, значно коливається.

Результати дослідження останніх років свідчать, що у 1-шу— 2-гу добу після розвитку ішемічного інсульту в 25—40 % випадків настає раннє неврологічне погіршення, яке негативно впливає на перебіг захворювання. До безсумнівних механізмів, що зумовлюють прогресування церебрального інфаркту, належать гіперперфузія тканини та дистальна емболізація артерій (Caplan, Hennerici, 1998). Ар-

теріальна гіпертензія, гіперглікемія, гіперкоагуляція є чинниками, що суттєво погіршують мікроциркуляцію, знижують можливості покращення колатерального кровопостачання, а отже, й поглиблюють порушення кровообігу в ішемізованій ділянці мозку (Caplan, 2002). Протягом останнього часу отримано чимало даних, які свідчать про взаємозв'язок запально-нейроімунних порушень з фатальними наслідками інсульту, прогресуванням післяінсультних церебральних порушень (Vila et al., 2000, 2003).

Важливу роль у розвитку запального каскаду після виникнення гострої церебральної ішемії у разі порушення мозкового кровообігу відіграють автоімунні реакції до специфічних антигенів мозку, їх причиною може бути підвищена імунна реактивність стосовно нейроспецифічних антигенів, пов'язана з попередньою сенсibilізацією до них організму. До нейросенсibilізації призводять хронічна судинна мозкова недостатність, повторні транзиторні ішемічні атаки, церебральні судинні кризи, що, природно, супроводжуються порушеннями проникності ГЕБ. Наявність тривалого попереднього існування нейроспецифічних автоантитіл у крові створює передумови до проникнення їх під час гострого порушення ГЕБ у разі церебрального інсульту у ділянки головного мозку з фіксацією на відповідних структурах нервової тканини (Ганнуш-кина, 1996, 2000).

Як відомо, нервова, імунна та ендокринна системи виконують сумісну функцію збереження динамічного гомеостазу. Вони діють за принципом взаємної регуляції. У разі неадекватності активних процесів імунної авторегуляції, одним із механізмів яких може бути «неспецифічний», тобто реалізований через Th-1 — Th-2-неспецифічні цитокіни (Bar-Or, Segel, 1998), автоімунні реакції включаються в нейроімунно-запальний ланцюг і викликають автоімунне пошкодження тканини мозку. Ефект автосенсibilізації залежить від виходу нейроспецифічних білків за межі ГЕБ, проникність якого доволі часто підвищується з перших хвилин після розвитку гострої фокальної церебральної ішемії та в зв'язку з різноманітними патологічними станами (гіпертермія, інтоксикація, інфекції тощо).

Переконалим критерієм ушкодження ГЕБ вважають підвищення в периферичній крові та

спинномозковій рідині вмісту нейроспецифічних антигенів чи білків (НСБ) (Штарк, 1985). НСБ маркують практично всі морфологічно змінені клітинні типи нервової тканини й окремі оперативні ділянки нейронів: синапси, аксони, аксональні та плазматичні мембрани. За допомогою сучасних імунохімічних методів ідентифіковано понад 100 НСБ (Бе-рсиш, Гн-лік, 1990). Визначення НСБ має важливе значення для

правильної оцінки деяких ланок патогенезу захворювань ЦНС, у розвитку яких істотну роль відіграють процеси автоімунізації (Березин, Жмарева, 1984; Черенько, 1989, 1991; Лисяний, 1991; Бада-ляи и др., 1997; Buttner et al., 1997).

Про значення автоімунних реакцій у патогенезі цереброваску-лярних захворювань свідчить наявність підвищеного вмісту імунних комплексів, антитіл до специфічних мозкових антигенів — маркерів глії, нейронів, мієліну. Нейроспецифічні антитіла та імунні комплекси викликають чіткий ушкоджувальний ефект при ін-трацеребральному введенні (Missler et al., 1997; Payen et al., 2003).

Клінічними дослідженнями виявлене підвищення вмісту НСБ у сироватці крові та спинномозковій рідині (СМР) хворих з ураженням ЦНС, а також взаємозв'язок між концентрацією останніх і тяжкістю ураження мозку (Buttner et al., 1997; Martens et al., 1998; Wunderlich et al., 1999).

Найчастіше в клінічних дослідженнях вивчали вміст специфічних протеїнів мозку — S-100, гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ), нейронспецифічної енолази (НСБ), основного білка мієліну (ОБМ) (Herrmann et al., 2000; Oh et al., 2002; Laraers et al., 2003).

Функції нейробиологічних маркерів S-100 і, зокрема, одного з сімейства Ca^{2+} -єднальних білків — S-100B, що знаходяться переважно в астроцитах і шваннівських клітинах, недостатньо вивчені. Вважають, що протеїн модулює комплексну нейронально-гліальну взаємодію, а його вивільнення в периферичну кров асоціюється з порушенням функціональної цілісності мембран і підвищенням проникності ГЕБ (Wunderlich et al., 1999).

Експериментальні дослідження показали, що нейроспецифічний білок S-100 може індукувати як нейрональну смерть, так і реактивний синаптогенез та пластичні процеси залежно від концентрації та часу його вивільнення після мозкової катастрофи. Дослідження останніх років показали, що автоімунна агресія проти власних нейротрофінів (фактора росту нервів — TGF- β , нейротро-фін-3 — NT-3) і структурних нейроспецифічних білків з трофічними властивостями є одним із додаткових механізмів ушкодження тканини мозку (Скворцова и др., 2001; Щербакова и др., 2001). Вважають, що вміст нейробиохімічного маркера білка S-100 у разі ішемічного інфаркту корелює з розміром ділянки ураження, а його визначення використовується для оцінки тяжкості неврологічних порушень та функціональних наслідків інсульту (Aurell et al., 1991; Abraha et al., 1997).

Одночасне використання двох астрогліальних маркерів — S-100 і ГФКБ — дає змогу встановити відмінності між підтипами

ішемічного інсульту; зокрема, показано, що ГФКБ — чутливіший маркер при лакунарних інфарктах і малому ішемічному інсульті (Herrmann et al., 2000).

Переконливим маркером клітинного ушкодження вважається нейронспецифічна енолаза — ізоензимний димер гліколітичного ферменту енолази. Він знаходиться переважно в цитоплазмі нейронів і в нормі не секретується в міжклітинний простір. Визначення рівня НСЕ як самостійно, так і сумісно з S-100 інформативне для характеристики тяжкості неврологічних порушень при ішемічному інсульті та для його прогнозу (Rasmussen et al., 1999; Herrmann et al., 2000). Недавно встановлено, що у пацієнтів з ішемічним і геморагічним інсультом у сироватці крові висока концентрація мозкового типу жирного кислотозв'язувального клітинного білка (В-ЖККБ—Fatty acidbinding proteins) (Zimmermann-Ivol et al., 2004; Michael et al., 2005).

У наших дослідженнях (Черенько, 2002) виявлено підвищення рівня автоантитіл (АНТ) до НСБ у 40—63 % хворих на ішемічний інсульт уже в першу добу після його розвитку: до ОБМ — у 43,7 %; S-100 — у 62,5 %; НСЕ — у 40,6 %. Збільшення рівня нейроавтоан-титіл у ранні строки захворювання є свідченням наявної попередньої нейросенсибілізації за рахунок

тривалого, нерідко повторного гострого порушення проникності ГЕБ у пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією з нападами ТІА, перенесеними лакунарними інфарктами, на тлі яких виникав завершений ішемічний інсульт. Наші дані свідчать, що підвищення рівня АНТ одночасно до всіх нейроантігенів спостерігається лише у 19 % хворих (Черенько, 2002). Швидше за все, цей факт відображає неоднаковий ступінь пошкодження нервових структур у разі виникнення різних за розмірами та локалізацією ішемічних осередків, хоч певною мірою мають значення індивідуальні особливості відповіді імунної системи, різна імуногенність нейроантігенів.

Порівнявши динаміку рівня автоантитіл до нейроспецифічних антигенів у групі хворих з легким неврологічним дефіцитом протягом 1—21-ї доби, ми виявили певні особливості (рис. 11).

Як видно з наведених даних, рівень автоантитіл до ОБМ у першу добу був підвищеним незначно і мав тенденцію до зростання впродовж наступних трьох тижнів з $25,6 \pm 2,2$ до $28,6 \pm 1,9$ умов. од. ($p > 0,05$). Натомість рівень автоантитіл до гліального маркера S-100 у першу добу підвищувався суттєво і в кінці гострого періоду ішемічного інсульту вірогідно перевищував донорські значення ($p < 0,05$). Іншою була динаміка рівня антинейрональних автоантитіл. Хоч у першу добу їх рівень був вірогідно підвищений до $24,4 \pm 3,4$ умов. од.

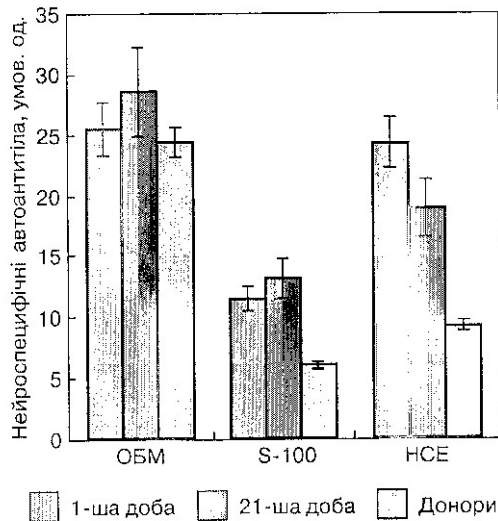


Рис. 11. Динаміка рівня нейроспецифічних автоантитіл до ОБМ, S-100 та НСЕ у хворих на ішемічний інсульт з легким неврологічним дефіцитом

($p < 0,05$), у подальшому, на 21-шу добу, середні значення антитіл до НСЕ зменшувалися, але не досягали контрольних значень.

Слід зазначити, що ми не виявили суттєвої кореляції між темпом відновлення неврологічних функцій і регресом автоімунних зрушень ($r = 0,27$). Хоч стан хворих з легким неврологічним дефіцитом за три тижні лікування значно поліпшувався, рівень АНТ до S-100 продовжував зростати або залишався підвищеним до нейро-нального маркера, що певною мірою свідчило про наявність нейро-імунно-запального синдрому навіть у цієї категорії обстежених.

Динаміка гуморальних автоімунних реакцій у хворих на ішемічний інсульт з середньотяжким і тяжким неврологічним дефіцитом (рис. 12) характеризувалася значнішим (на 49,5 %) підвищенням рівня АНТ до ОБМ на 21-шу добу захворювання ($p < 0,05$) та рівня АНТ до S-100: приріст останнього становив 50,4 %, а середні значення на 21-шу добу вірогідно перевищували донорські показники. Спостерігалось подальше зростання рівня АНТ до НСЕ, яке набувало вірогідності порівняно з донорськими показниками в кінці періоду спостереження ($21,6 \pm 3,0$ умов. од.; $p < 0,05$).

Порівняльний аналіз засвідчив, що середні значення АНТ до НСЕ в 1-шу добу після початку інсульту були істотно менші в групі хворих з тяжким неврологічним дефіцитом

порівняно з пацієнтами з легкими неврологічними порушеннями. Цей факт певною мірою може відображати значну альтерацію нейронів у хворих з тяжкими неврологічними порушеннями, що характеризується ма-

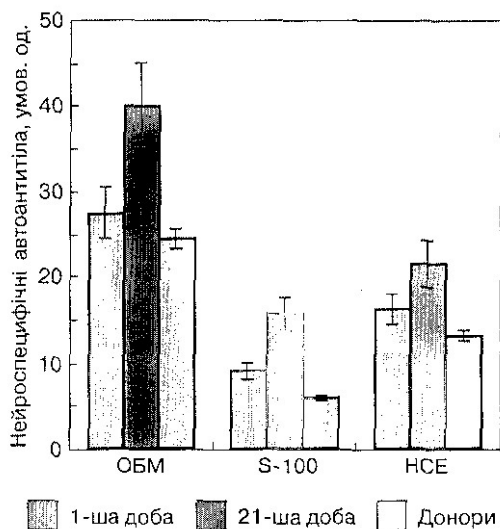


Рис. 12. Динаміка рівня нейроспецифічних автоантитіл до ОБМ, S-100 та НСЕ у гострому періоді ішемічного інсульту з середньотяжким і тяжким неврологічним дефіцитом

сивним надходженням антигену у судинне русло, а відтак і призводить до зниження рівня вільних АНТ у крові.

Ми виявили незначне підвищення вмісту НСЕ в 1-шу добу після розвитку ішемічного інсульту у хворих з легким неврологічним дефіцитом: від $10,4 \pm 1,6$ до $12,2 \pm 1,7$ нг/мл ($p > 0,05$). Водночас у хворих з вираженим неврологічним дефіцитом спостерігався майже вдвічі вищий рівень НСЕ ($24,8 \pm 1,9$ та $10,4 \pm 1,5$ нг/мл).

Таким чином, у 1-шу добу після початку ішемічного інсульту та протягом перших трьох тижнів спостереження у хворих розвиваються нейроавтоімунні порушення, які мають характерну динаміку в гострому післяінсультному періоді залежно від тяжкості неврологічного дефіциту. У хворих з легкими неврологічними порушеннями у межах гострого періоду захворювання спостерігалася помірно виражена гуморальна автосенсибілізація до S-100. Зменшення титрів антитіл до нейронального антигену в поєднанні з невисоким вмістом самого НСЕ корелює зі збільшенням кількості комплексів антиген—антитіло. Це може свідчити як про активність репаративних процесів ГЕБ, так і про відсутність значного прогресуючого пошкодження нейронів. У пацієнтів з ішемічним інсультом із середньотяжкими та тяжкими неврологічними розладами виявлялися ознаки нейросенсибілізації до мієлінового маркера МВР; на тлі посилення автоімунних реакцій до S-100 сильніше проявляються автоімунні реакції і до нейронального антигену.

Тривале існування гуморальної нейроавтосенсибілізації, з одного боку, забезпечує можливість проникнення нейроавтоантитіл крізь уражений ГЕБ та їх пряму цитотоксичну дію на нервові клітини. З іншого боку, тривала персистенція нейронального антигену, який потрапляє в кров внаслідок деструкції ГЕБ після фокальної ішемії, а також дія вільних автоантитіл та комплексів НСЕ—антиНСЕ постійно індукують нові порції автоантитіл, які включаються в патогенний запальний каскад. Явища нейросенсибілізації на тлі розладів імунорегуляції, дисбалансу цитокінів можуть поглиблювати неврологічний дефіцит, зумовлювати розвиток повторного інсульту. Тому визначення нейроспецифічних антитіл, сенсибілізованих лімфоцитів, імунних комплексів має діагностичне і прогностичне значення при ішемічному інсульті. Водночас моніторинг вмісту в сироватці крові та спинномозковій рідині нейроспецифічних маркерів, автоантитіл може мати важливе значення для визначення та вибору ефективних нейропротекторних засобів.

У публікаціях останніх років переконливо доведена пошко-джувальна дія локального запалення на ішемізовану тканину мозку (Iadecola, Alexander, 2001; Waje-Andreassen et al., 2005). Вираже-ність запальних реакцій, яка виявляється в перші години після розвитку ішемічного інсульту, суттєво зменшується у пацієнтів з успішно проведеним тромболізисом, що корелює зі зменшенням об'єму неврологічного дефекту (Audebert et al., 2004).

Зменшення кількості циркулюючих нейтрофілів покращує наслідки фокальної церебральної ішемії, тобто штучна нейтропенія поліпшує функціональний результат лікування (Matsuo et al., 1994; Jiang et al., 1995). Доведено також, що антитіла, які блокують дію адгезивних молекул, обмежують проникнення лейкоцитів у вогнище ішемії та зменшують ступінь ушкодження мозкової тканини (Zhang et al., 1994). Експериментально показано, що миші, генетично позбавлені адгезивних молекул ICAM-1 і Р-селектинів, менш чутливі до ішемічного пошкодження тканини мозку (Connolly et al., 1997). Інактивація цитокінів або блокада цитокінових рецепторів також зменшує ішемічне пошкодження тканини головного мозку (Dawson et al., 1996).

Інфаркт головного мозку супроводжується запальною відповіддю на некротизовану тканину, що елімінується за допомогою клітинних, гуморальних та метаболічних механізмів, які є складовою запального каскаду. Зокрема, цитокіни ІЛ-1-бета, ІЛ-6 та ФНП-альфа відіграють ключову роль у збільшенні вмісту адрено-кортикотропного гормону, кортизолу, епінефрину, норепінефри-

ну та вазопресину. Підвищення рівня цитокінів і гормонів, у свою чергу, запускає зміни в інших ланках і показниках біологічної системи. Запальна відповідь може викликати лихоманку, опосередковану ІЛ-1, індукувати системне запалення, зумовлене дією ІЛ-1,6, ФНП-альфа, та посилення екзайтотоксичності. Метаболічна відповідь спричиняє підвищення рівня цукру в крові, тропонінів Т й І та серцеву аритмію (Kostulas et al., 2002). Переконливими та інформативними показниками локального запалення вважають лейкоцитоз, підвищення температури тіла, збільшення вмісту С-реак-тивного протеїну (СРП) у крові. Дотепер мало відомо про час появи більшості складових запалення в гострому періоді ішемічного інсульту. Вважають, що системна запальна реакція після інсульту — це відповідь на некротично пошкоджену мозкову тканину, а не результат інфекційного ускладнення, внаслідок криптогенної інфекції. Наприклад, підвищення температури тіла у разі ішемічного інсульту спостерігається протягом 24 год від початку цереб-роваскулярної події, тоді як лихоманка інфекційного походження розвивається пізніше (Davalos et al., 1997; Castillo et al., 1998, 1999; Boysen, Christensen, 2001). Переконливо доведено, що запальні реакції негативно впливають на наслідки інсульту (Vila, 2000). Відмічено зв'язок між збільшенням кількості лейкоцитів у периферичній крові (протягом перших трьох діб після інсульту), підвищенням температури тіла протягом перших 12—24 год від початку розвитку перших симптомів інсульту та його клінічною тяжкістю й наслідками (Kogure, 1996; Davalos et al., 1997).

Одним із класичних показників наявності гостро фазового запалення, тобто збільшення кількості лейкоцитів, гострофазових реактантів (СРП, гаптоглобуліну, церулоплазміну, фібриногену, факторів комплементу С₃ та С₄, альфа-2-макроглобуліну, альфа-1-антитрипсину) вважається СРП. Чимало публікацій присвячено дослідженню його рівня у разі інсульту (Di Napoli et al, 2001; Audebert et al., 2004; Tamam, 2005). Деякі автори вважають, що поява у перші п'ять діб після інсульту СРП значно корелює з тяжкістю захворювання та визначає розміри інфаркту мозку (Audebert et al., 2004), а збільшення його вмісту має прогностичну цінність щодо прогресування та виходу захворювання (Muir et al., 1999).

Інші дослідники (Canova et al., 1999) вважають, що визначений у перші дні захворювання СРП в крові не може слугувати предик-тором виходу інсульту, інформативним є лише його рівень у кінці гострого післяінсультного періоду. Саме в цей період він корелює з ризиком повторних судинних подій чи смерті.

Аналіз даних літератури висвітлює складність цієї проблеми та неоднозначність тлумачень отриманих результатів. Це в першу чергу пояснюється визначенням СРП у різні строки після розвитку інсульту, конституційними особливостями імунореактивності, тобто

генетичною схильністю до різної за силою імунної реакції, зокрема до гіперергічної запальної відповіді (Kim 1996; Grau 1997). Як виявилось, пацієнти з активованою системою комплементу (що визначалось дослідженням загального сироваткового рівня C₃ та C₄) мають значно вищу вірогідність нових церебральних судинних подій чи фатальних наслідків (Napoli et al., 2001). Вираженість запального синдрому у разі інсульту може також залежати від віку, статі та етнічної належності пацієнта. Таким чином, остаточний взаємозв'язок між підвищеним рівнем СРП та перебігом, виходом і ризиком повторних гострих судинних подій не до кінця з'ясований та зрозумілий.

Серед обстежених нами хворих виявлено підвищення рівня СРП у сироватці крові у 58 (74,4 %) пацієнтів з гострим ішемічним інфарктом. Незалежно від ступеня тяжкості неврологічного дефіциту середній рівень СРП, визначений в першу добу після Інсульту, був вірогідно вищим порівняно з контрольними значеннями і в середньому становив $9,80 \pm 5,84$ мг/л ($p < 0,05$).

Водночас ми не виявили вірогідних відмінностей між показниками пацієнтів окремих груп, різних за тяжкістю неврологічного дефіциту: між групою з легким та середньотяжким неврологічним дефіцитом відповідно $7,25 \pm 0,69$ і $9,92 \pm 0,95$ мг/л ($p = 0,123$); між групою хворих із середньотяжким і тяжким інсультом відповідно $9,92 \pm 0,95$ і $10,85 \pm 1,22$ мг/л ($p = 0,19$).

Результати наших досліджень показали, що рівень СРП в першу добу після розвитку інсульту впливає на повноцінність відновлення неврологічних функцій у гострому післяінсультному періоді. Зокрема, зіставлення рівня СРП у хворих з різним ступенем відновлення неврологічних функцій показало, що концентрація його у пацієнтів з повним відновленням неврологічних функцій або їх покращанням (клінічний бал неврологічного дефіциту в цих випадках зменшувався на 4 та більше градацій) достовірно нижче ($p < 0,001$), ніж у хворих навіть з незначним поглибленням неврологічного дефіциту (збільшення клінічного бала хоча б на 1) або без суттєвого покращання в кінці гострого періоду ($p < 0,001$).

Коли концентрація СРП у пацієнтів після ішемічного інсульту перевищувала середні значення (9,8 мг/л), спостерігався високий ризик незадовільного перебігу та виходу інсульту у гострому періоді захворювання (відсутність суттєвої динаміки неврологічного дефіциту або летальний кінець) — $3,47$ (95 % СІ 1,64—7,37) порівняно з хворими, у яких рівень СРП був нижче 9,8 мг/л ($p < 0,05$).

Наявний взаємозв'язок між підвищеним рівнем СРП у сироватці хворих та незадовільними наслідками інсульту в гострому періоді може свідчити про вторинне нейрональне пошкодження після гострої церебральної ішемії, розширення інфарктного осередку за рахунок пенумбральної ділянки. Слід зазначити, що, за нашими спостереженнями, підвищений рівень СРП виявлявся також у 12 % хворих з малим осередком ішемії; водночас у 9 % хворих з великовогнищевим інфарктом підвищення рівня СРП було неістотним. Можливо, СРП можна вважати маркером індивідуальної активності імунної відповіді у хворих, незалежно від розміру інфаркту. Принагідно зауважимо, що СРП є не лише маркером локального запалення, а й прямим медіатором реакції запалення, що здійснюється шляхом збільшення адгезивних молекул, тромботичних агентів та активації комплементу.

У фізіологічних умовах СРП визначається в мізерних кількостях, що регулюються рівнем транскрипції, головним чином ІЛ-6, плейотропного цитокіну з прозапальним та антизапальним ефектами (Grau, 1997; Di Napoli et al., 2001). Вважають, що ІЛ-6 частково гальмує утворення СРП. Зрозуміло, що оцінка запального профілю у разі гострої церебральної ішемії має ґрунтуватися на характеристиці регулювальної цитокинової ланки. З групи інтер-лейкінів — факторів взаємодії між лейкоцитами — найбільше значення у розвитку запального процесу, викликаного гострою церебральною ішемією, надається ІЛ-1 та ІЛ-6, а також цитокіну з цитотоксичною дією — ФНП-альфа, які відіграють ключову роль у механізмах, що керують процесом запалення.

Як відомо, ІЛ-1 продукується головним чином моноцитами та макрофагами. Він підвищує рухливість нейтрофілів, слугує хемо-атрактантом для деяких клітин, сприяє активації

моноцитів і лімфоцитів у осередку локального запалення, посилює утворення ними інших цитокінів, а також простагландинів, синтез колагену та фібронектину, стимулює фагоцитоз, утворення супероксидних ра-дикалів-аніонів, викликає дегрануляцію тучних клітин. Усе це сприяє розвитку ексудативної та проліферативної складової локальної запальної реакції (Feuerstein et al., 1994; Arvin et al., 1996).

Біологічні ефекти ІЛ-6 — прозапального цитокіну, що утворюється моноцитами, макрофагами, лімфоцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами, а також ІЛ-1 та ФНП-альфа, пов'язані з участю його в реалізації імунних реакцій. Існує точка зору, що ІЛ-6 більше, ніж ІЛ-1 та ФНП-альфа, впливає на синтез гепатоци-

тами білків гострої фази запалення — СРП, сироваткового амілоїду А, інгібітору протеїназ, фібриногену, ліпопротеїну А. ІЛ-6 виділяється пізніше, ніж ІЛ-1 та ФНП-альфа, він пригнічує їх утворення і тому належить до цитокінів, що завершують розвиток запальної реакції (Dantzer, 1994; Nawashiro, 1997; Shohami et al., 1999; Block et al., 2000; Zaremba, 2000).

Відомо, що ФНП-альфа переважно утворюється моноцитами-макрофагами, ендотеліальними і тучними клітинами, індукуює апо-птоз, викликає генералізацію в клітинній мембрані реактивних форм кисню: супероксидного радикала, а також оксиду азоту (Feuerstein et al., 1994). Одночасно ФНП-альфа негативно впливає на ендотелій судин, посилює експресію молекул адгезії, активує макрофаги, нейтрофіли, збільшує проникність стінки капілярів та ГЕБ, індукуює MMP-2, 9, а також стимулює синтез білків гострої фази запалення (Feuerstein et al., 1994; Zaremba, 2000).

Серед протизапальних цитокінів важливе значення мають ІЛ-4, який пригнічує функцію макрофагів і секрецію ними ІЛ-1. ФНП-альфа та ІЛ-6, а також ІЛ-10, який гальмує синтез прозапальних цитокінів, активність макрофагів, реакцію ендотелію на дію окиснених ліпопротеїнів та вивільнення метало протеїназ з макрофагів, стимулює синтез моноцитами тканинного Інгібітору MMP-1.

Клініко-лабораторні дослідження показали підвищення рівня прозапальних цитокінів і адгезивних молекул в крові та СМР) хворих з ішемічним інсультом (Bitsch et al., 1998; Pantoni et al. 1998). Встановлено, що збільшення вмісту в крові компонента гострої фазової відповіді на церебральну ішемію — ІЛ-6 асоціюється з раннім неврологічним погіршенням (Vila et al., 2000). За даними інших авторів (Fassbender et al., 1994; Vila et al., 2000), високі концентрації ІЛ-6 корелюють з великим розміром інфаркту, негативною динамікою неврологічного статусу і незадовільним відновленням неврологічних функцій після інсульту. Вважають, що підвищення рівня ІЛ-6 у периферичній крові може свідчити про ранню запальну відповідь в ішемічно ушкодженій ділянці мозку (Fassbender et al., 1994). Є також повідомлення про імуносупресивну та протизапальну дію ІЛ-6 (Ali et al., 2000).

Згідно з даними A. Davalos і співавторів (1999), підвищенні рівень ФНП-альфа виявляється вже через 15 год після розвитку інсульту в зразках мозку з піком протягом перших 2—3 діб. Підвищення концентрації ФНП-альфа зумовлює експресію проадгезивних молекул на ендотелії судин, що призводить до накопичення лейкоцитів, прилипання їх до ендотелію та міграції їх із капілярів в

ішемізовану тканину. Середній рівень у плазмі крові ІЛ-6, ФНП-альфа, ICAM-1 значно вищий у пацієнтів з прогресуючим перебігом інсульту. На думку J. Zaremba (2000), ФНП-альфа вносить істотний вклад у процеси некрозу й апоптозу нейронів, а його прозапальна активність призводить до розширення зони інфарктного ядра і спричиняє клінічне погіршення.

У літературі трапляються повідомлення про захисну дію циркулюючих антитіл до ФНП-альфа від реперфузійного пошкодження тканини мозку. Попереднє внутрішньовенне введення антитіл до ФНП-альфа зменшувало кортикальне пошкодження на 71 % ($p < 0,015$), а субкортикальне — на 58 % ($p < 0,07$), посилювало церебральний кровотік і поліпшувало неврологічні функції (Lavine et al., 1998). Водночас відомо про захисну роль ФНП-альфа, позаяк він є посередником процесу проліферації гліальних клітин шляхом стимуляції виділення фактору росту та забезпечення нейро-протекторної дії. З одного боку, посилення

експресії адгезивних молекул на ендотелії судин призводить до накопичення поліморфноядерних лейкоцитів, адгезії та міграції їх із судинного русла в ішемізовану тканину, з іншого — сприяє ремоделюванню пенумб-ральної тканини, регулює гліоз та формування рубця (Feuerstein et al., 1998; Zaremba, 2000). Отже, роль ФНП-альфа при ішемічному інсульті неоднозначна, і це ускладнює тлумачення підвищення його концентрації в крові в різні строки після розвитку гострої церебральної ішемії.

Прозапальний статус у гострому періоді ішемічного інсульту може бути пов'язаний з дисбалансом, що розвивається у системі цитокінів (Vila et al., 2003). Він характеризується як збільшенням вмісту прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-альфа, ІЛ-8, так і зниженням рівня протизапальних цитокінів ІЛ-10, ІЛ-4 і ТРФ-бе-та. ІЛ-10 гальмує синтез ІЛ-6 і ФНП-альфа, блокуючи генну транскрипцію та зменшуючи вміст ICAM-1 матриксної металопротеїнази (Yang et al., 2000; Silvestre et al., 2001). Низькі концентрації ІЛ-10 (менше 6 пг/мл) асоціюються з клінічним погіршенням інсульту, особливо у хворих із субкортикальною локалізацією інфаркту, у випадках з фатальним виходом інсульту (van Exel et al., 2002).

Незважаючи на значну кількість досліджень, дотепер немає єдиної точки зору стосовно зв'язку тяжкості інсульту, його наслідків із рівнем прозапальних та протизапальних цитокінів у периферичній крові. Обговорюється питання, чи вказує вивільнення прозапальних цитокінів після фокальної церебральної ішемії на певний патогенетичний етап тканинного пошкодження, чи, можли-

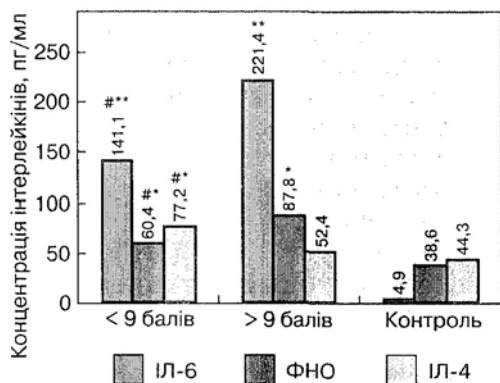


Рис. 13. Залежність ступеня відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS від концентрації інтерлейкінів у сироватці крові хворих із середньотяжким і тяжким ішемічним інсультом на 21-шу добу:

$p < 0,05$ порівняно з хворими з незадовільним відновленням (>9 балів); * $p < 0,05$ порівняно з контролем; ** $p < 0,01$ порівняно з контролем

во, відображає розмір ішемічного осередку. Потребує з'ясування також питання ролі медіаторів запалення в прогресуванні ішемічного інсульту (Vila et al., 2000).

Ми досліджували рівень ІЛ-6, ФНП-альфа та ІЛ-4 у сироватці крові на 2-гу добу після розвитку ішемічного інсульту. Вивчалися особливості клінічного перебігу гострого періоду захворювання залежно від початкового рівня маркерів запалення. В усіх пацієнтів середні значення концентрації цитокінів були вірогідно вищими порівняно з контролем, незалежно від тяжкості неврологічного дефіциту. Натомість не виявлено пряму пропорційну залежність між рівнем прозапальних цитокінів і тяжкістю інсульту. Однак у пацієнтів з тяжкими неврологічними порушеннями середня концентрація протизапального цитокіна ІЛ-4 була вірогідно нижчою, ніж у хворих з легким неврологічним дефіцитом ($p < 0,05$). Отримані дані узгоджуються з точкою зору E.van Exel (2002), який вважає, що розвиток локального запалення є наслідком дисбалансу в системі регуляції медіаторів, а вираженість запальних реакцій залежить не стільки від підвищеної активності прозапальних компонентів, як від недостатнього утворення протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-4, ФНП-альфа).

Отже, у світлі запально-нейроімунної концепції вторинного ушкодження тканини мозку у разі гострої церебральної ішемії однією зі складових незадовільних результатів лікування і неповного відновлення неврологічних функцій можна вважати відносно нижчий рівень

протизапальних цитокінів порівняно з прозапальними (Vila et al., 2000).

Ми порівнювали впродовж 3 тижнів ступінь відновлення неврологічних функцій із вмістом цитокінів у сироватці крові хворих з середньотяжким і тяжким перебігом ішемічного інсульту (рис. 13).

Слід зазначити, що у хворих з незадовільним відновленням функцій, коли неврологічний дефіцит зберігався на рівні >9 балів за шкалою NIHSS, показники IL-6 були вірогідно вищими ($p < 0,05$), а показники IL-4 — нижчими ($p < 0,05$) порівняно з пацієнтами зі значним (<8 балів) відновленням неврологічних функцій. Натомість у групі пацієнтів з вираженим відновленням неврологічних функцій з фоновим неврологічним дефіцитом легкого ступеня тяжкості вміст ФНП-альфа вірогідно не відрізнявся від такого у хворих з незадовільним відновленням функцій. У цьому разі показники обох обстежених груп перевищували донорські значення ($p < 0,05$). Відношення прозапальних цитокінів до протизапального IL-6/IL-4 та ФНП-альфа/IL-4 у групі пацієнтів з неврологічним дефіцитом після лікування >9 балів становило відповідно 6,4 і 1,8 і було в 2 рази вище порівняно з цим показником у групі обстежених з легким неврологічним дефіцитом (відповідно 2,6 і 0,8). Під час динамічного спостереження за хворими було виявлено різну спрямованість змін неврологічного статусу вже в найгострішому періоді захворювання (перші 2 доби): у 19 (27,9 %) пацієнтів він погіршився, у 16 (23,5 %) — покращився, у 33 (48,6 %) — не змінився.

Проведені дослідження свідчать, що цитокіни включаються в різні механізми, які потенціюють ішемічне ушкодження тканини мозку: вивільнення астроцитами індукційної NO-синтази; залучення, активація й адгезія лейкоцитів до ендотелію судин; ініціювання прокоагулянтного статусу і регуляція апоптозної програми. Ще один аспект дії цитокінів, що ушкоджує мозкову тканину після фокальної ішемії, це ініціація та посилення гострої фази стресової реакції (Marquardt et al., 2005).

Аналіз вмісту цитокінів IL-6, ФНП-альфа і IL-4 у сироватці крові показав достовірне підвищення концентрації ФНП-альфа в групі хворих з незадовільним регресом неврологічних порушень дефіциту в перші 2 доби після розвитку церебральної судинної події порівняно з групою обстежених з позитивними відновленнями неврологічних функцій (відповідно $98,4 \pm 15,1$ і $56,3 \pm 12,6$ пг/мл, $p < 0,05$). У хворих з погіршенням стану в 1-шу — 2-гу добу після розвитку ішемічного інсульту спостерігався також вищий рівень глюкози (понад 8,0 ммоль/л — стресова гіперглікемія; $p < 0,05$). Підвищення концентрації глюкози в крові супроводжувалося збільшенням вмісту ФНП-альфа майже вдвічі ($r = 0,76$, $p < 0,05$) і поглибленням неврологічного дефіциту в найгострішому періоді. Звертаємо увагу, що гіперглікемія і запалення посилюють оксидантний стрес у разі ішемії і, таким чином, прискорюють доформу-

вання інфаркту мозку (Konstulas et al., 2002). Наші дані свідчать, що рівень фібриногену понад 4,0 г/л також позитивно корелював ($r = 0,72$, $p < 0,05$) з високим вмістом ФНП-альфа.

Одночасне вивільнення медіаторів запалення і фібриногену, як і той факт, що медіатори запалення збільшують гемореологічні порушення, дає можливість припустити патогенетичний взаємозв'язок між компонентами мікроциркуляторно-клітинного каскаду і відстроченою загибеллю нейронів ішемічної напівтіні.

У літературі повідомляється про взаємозв'язок між високими концентраціями IL-6 у лікворі та плазмі крові й великовогнищевим інфарктом та його виходом незалежно від підтипу ішемічного інсульту (Vila et al., 2000). Інші автори вважають, що в пацієнтів з прогресуючим лакунарним інфарктом концентрації ФНО-альфа і ICAM-1 у плазмі крові значно вищі (Castellanos et al., 2002).

Можливо, розбіжності у тлумаченні «внеску» медіаторів запалення в раннє неврологічне погіршення ішемізованої тканини мозку спричинені тим, що оцінюється ефект лише деяких складових каскаду цитокінів і не враховується складна взаємодія інших запальних та протизапальних цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-8, IL-10, макрофагального стимулюючого колонії фактора. До того ж слід зазначити, що їхня дія в сироватці й плазмі реалізується порізн-

Причини неврологічного погіршення, що виявляється у 25—30 % хворих у 1-шу — 2-гу добу після розвитку ішемічного інсульту, навіть у разі лакунарного інфаркту остаточно не з'ясовані (Iadecola, Alexander, 2001). Як відомо, ІЛ-6, ФНП-альфа збільшують експресію адгезивних молекул на ендотелії судин, полегшують прилипання лейкоцитів і міграцію їх із капілярів в ішемізовану тканину мозку, що спричиняє мікрovasкулярну оклюзію та наступне зменшення кровотоку.

Важлива роль у післяішемічному ушкодженні тканини мозку приділяється ключовим медіаторам запалення — індукцибельній NO-синтазі (iNOS) та циклооксигеназі (COX-2). Експресія iNOS при патологічних умовах, зокрема у разі запалення, призводить до утворення токсичних концентрацій NO. Механізми цитотоксичної дії включають гальмування ферментів, що продукують АТФ, ушкодження ДНК і окисдантне ураження тканини мозку, спричинене пероксинітритом.

Підтвердженням внеску iNOS в ішемічне пошкодження тканини мозку є той факт, що призначення його інгібітору — аміно-гуанідину (в проміжку від 6 до 24 год після оклюзії) знижує після-ішемічну iNOS-активність і на 30—40 % зменшує обсяг інфаркту

мозку. У цьому разі обмеження інфарктної ділянки асоціюється зі зменшенням неврологічного дефіциту. Наведені дані свідчать, що NO відіграє важливу роль у відстроченому пошкодженні тканини мозку у разі розвитку гострої церебральної ішемії (del Zoppo et al., 2000).

Підвищення вмісту не менш важливого медіатора запалення — COX-2 також вносить істотний вклад у розуміння механізму пошкодження тканини мозку при церебральній ішемії через реактивні кисневі радикали і токсичні простаноїди. Призначення селективних інгібіторів COX-2 зменшує обсяг інфаркту мозку. Зокрема, застосування NS-398 через 6 год після розвитку фокальної ішемії мозку зменшує її обсяг на 30—40 % (Iadecola et al., 1999).

Інтенсивне вивчення механізмів запалення у разі розвитку гострого ішемічного інфаркту, а також численні, головним чином експериментальні дані, свідчать, що пригнічення нейтрофілів, ін-гібіція прозапальних цитокінів (зокрема ФНП-альфа, ІЛ-1), блокада молекул клітинної адгезії, а також інгібіція сигнальних шляхів (iNOS, MAPKs) можуть захистити мозок від ішемічного пошкодження, обмежити вогнище фокальної церебральної ішемії (Castillo et al., 2000; Stanimirovic, Saton, 2000; Wang, 2005).

Таким чином, отримані клінічні та експериментальні дані дають підставу стверджувати, що створено передумови для формування нового перспективного напрямку в ангіоневрології — терапії гострого ішемічного інсульту, суть якого полягає в гальмуванні або усуненні післяішемічного локального запалення.

До останнього часу потенційними терапевтичними засобами вважалися протизапальний цитокін ІЛ-10, анти-ICAM-1-антитіла, а також антитіла до лейкоцитарних адгезивних молекул — інтегринів-C11-CB18, антитіла до ФНП-альфа, селективні інгібітори iNOS, COX-2, а також препарати з властивостями впливу на ней-роімунно-запальні порушення, процеси вільнорадикального окиснювання. Водночас слід мати на увазі істотну різницю між результатами експериментальних досліджень і впровадженням цих результатів у практику лікування хворого на ішемічний інсульт. Треба враховувати генетичний поліморфізм і вплив ризик-факторів. Після розчарування результатами ІІ фази клінічних випробувань препарату енлімомабу (ICAM-1 mAb) та Ни23Ф26 (C11/CD18 mAb) для подальшої розробки та впровадження новітніх терапевтичних підходів необхідна ретельно виважена стратегія. Однією з перешкод, яку необхідно подолати на цьому шляху, є неузгодженість між тривалістю терапевтичного вікна для нейропротекції та справжнім часом її застосування. Слід також зауважити, що хоч

гострий ішемічний інсульт не індукує повний спектр гострофазових реактантів, доцільно намагатися визначати категорію «кандидатів» на розвиток ускладнень запально-нейроімунного характеру, які поглиблюють ішемічні розлади. Це зможе поліпшити результати застосування протизапальної терапії та сприяти підвищенню ефективності лікування гострого ішемічного інсульту.

Вивчення еволюції ураження тканини мозку за умови розвитку гострої фокальної церебральної ішемії потребує методології, яка б дала змогу проводити довготривале дослідження ішемізованої тканини мозку. Найприйнятнішими і можливими засобами для проведення такого випробування вважають новітні модифікації магніторезонансної томографії (дифузійно- і перфузійно-зв'язаної МРТ). Альтернативою можуть бути успішно застосовані повторні дослідження мозкового кровотоку і метаболізму глюкози/кисню з використанням ПЕТ.

ГОСТРІ ІШЕМІЧНІ ПОРУШЕННЯ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

У структурі судинних захворювань головного мозку провідне місце (80—85 %) займають гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу. Тому серед хворих з наслідками мозкового інсульту і вираженим ступенем інвалідності переважну більшість становлять особи, які перенесли його ішемічний варіант. Це зумовлює необхідність вивчення механізмів розвитку, розробки і впровадження у практику охорони здоров'я нових підходів до лікування гострого періоду ішемічного інсульту, що визначають рівень функціонального відновлення неврологічних порушень.

5.1. Класифікація гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу

Існують різні підходи щодо класифікації гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. Найчастіше використовують такі п'ять принципів:

- залежно від темпу формування і тривалості неврологічного дефіциту;
- з урахуванням етіологічних чинників;
- патогенетична класифікація інфаркту мозку;
- клінічна класифікація з урахуванням критерію J.Bamford та співавторів (1991);
- з урахуванням ступеня тяжкості хворих на ішемічний інсульт.

Залежно від темпу формування і тривалості неврологічного дефіциту Комітет експертів ВООЗ із судинної патології мозку рекомендує виділяти такі клінічні форми гострих ішемічних ПМК: *транзиторні ішемічні атаки*; *продовжані ішемічні атаки з оборотним розвитком* (Prolonged reversible Ischemic Attaks), або *малий інсульт* (minor stroke); *прогресуючий ішемічний інсульт* (stroke-in-evolution); *завершений (тотальний) ішемічний інсульт* (major stroke).

Транзиторні ішемічні атаки характеризуються осередковими неврологічними порушеннями, включаючи монокулярну сліпоту

(amaurosis fugax), які повністю минають протягом 24 год після їх виникнення.

Малий інсульт (minor stroke) відповідає визначенню експертів ВООЗ «продовжані ішемічні атаки з оборотним неврологічним дефектом». Це варіант ішемічного інсульту, коли відновлення неврологічних функцій завершується у термін від 2 до 21 доби.

Прогресуючий ішемічний інсульт (stroke-in-evolution) характеризується поступовим розвитком загальнономозкових і осередкових симптомів протягом декількох годин або 2—3 діб з подальшим неповним відновленням функцій. У хворого може залишитися мінімальна неврологічна симптоматика, яка не впливає на функціональний стан організму.

Завершений (тотальний) ішемічний інсульт (major stroke) характеризується стабільним або неповністю регресуючим неврологічним дефіцитом.

Класифікація гострих ішемічних ПМК з урахуванням етіологічних чинників була і залишається важливим критерієм для вибору методів диференційованого лікування хворих.

Сучасні досягнення ангіоневрології свідчать про *етіологічну гетерогенність* ішемічного інсульту. За критеріями TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment — дослідження низькомолекулярного гепарину Org 10172 в терапії гострого інсульту) виділяють такі етіологічні чинники ішемічного інсульту (Grau et al., 2001):

- близько 20,9 % інфарктів пов'язані з макроангіопатіями (великі артерії), з яких понад 50 % являють собою стенози та оклюзії екстра- або інтракраніальних судин;
- причиною 25,6 % інсультів є кардіогенні емболії;

- 20,5 % випадків усіх ішемічних інсультів зумовлені мікроангіопатіями (малі судини), що спричиняють розвиток лакунарних інфарктів з формуванням дрібних осередків некрозу в глибоких відділах головного мозку;
- у 3,5 % випадків виявляється інша етіологія інсульту;
- у 6,9 % обстежених причини ішемічного інсульту конкурентні;
- часто (22,7 %) причини розвитку інсульту не вдається точно з'ясувати.

Отже, ішемічний інсульт найчастіше (87 %) виникає за наявності *макроангіопатії*, *мікроангіопатії* та *кардіоемболії*. Знання цих причин необхідне лікарю для оцінки функціонального стану хворого на мозковий інсульт, визначення патогенетично обґрунтованого лікування.

Патогенетична класифікація інфаркту мозку характеризує механізми розвитку ішемічних ПМК, локалізацію осередку ураження, його розмір (Ringelstein et al., 1990). Згідно з цією класифікацією виділяють такі форми інфаркту мозку:

- *територіальний інфаркт*, зумовлений тромботичною або тромбоемболічною закупоркою великого артеріального русла; неврологічна симптоматика відповідає ураженню основних судинних басейнів;
- *інфаркт у кінцевих гілках великих артерій мозку або в «межових зонах»* — територіях, васкуляризованих дистальними артеріями малого калібру із сусідніх судинних басейнів; причиною виникнення цього варіанта інфаркту здебільшого є зниження перфузійного тиску, тобто гемодинамічний чинник;
- *лакунарні інфаркти* у ділянці таламуса, внутрішньої капсули, стовбура мозку або в білій речовині півкуль великого мозку; зумовлені локальними порушеннями кровотоку в ділянці мікроангіо-патій у разі артеріальної гіпертонії, цукрового діабету.

Клінічна класифікація інфаркту мозку з урахуванням критерію J. Bamford та співавторів (1991) враховує локалізацію осередку ураження, відповідність неврологічних симптомів певному судинному басейну. Згідно з нею розрізняють чотири варіанти інфаркту мозку:

LACI — *stays for lacunar infarcts* — лакунарний інфаркт; найчастіше це тип «чистого рухового» інфаркту, лакуни локалізуються в задній третині заднього стегна внутрішньої капсули, у глибоких відділах мозку (семіовальний центр);

PACI — *for partial anterior circulation infarcts* — парціальний інфаркт, характеризується тільки дисфазією; здебільшого це малі кортикальні інфаркти, зумовлені ураженням артерій дрібного калібру;

POCI — *for posterior circulation infarcts* — задньоциркулярні інфаркти, що локалізуються в стовбурі головного мозку і виникають у разі ураження судин вертебрально-базиллярного басейну;

TACI — *stays for total anterior circulation infarcts* — тотальний передньоциркулярний інфаркт, проявляється афазією, геміплегією, геміанопсією; відповідає варіанту територіального інфаркту мозку і спостерігається у разі ураження артеріального русла передньої та середньої мозкових артерій.

Слід зазначити, що такі варіанти інфаркту мозку не завжди надійно можна визначити з урахуванням клініко-неврологічних критеріїв.

Отже, класифікація інфаркту мозку, що ґрунтується на клінічних даних, передбачає виділення передньоциркулярних інфарктів

у каротидному (передньому) та задньоциркулярних у вертебрально-базиллярному (задньому) басейнах кровопостачання (Ворлоу и ДР-, 1998).

Класифікація інфаркту мозку, що ґрунтується на оцінці ступеня тяжкості хворих, виділяє:

- інсульт легкого ступеня тяжкості з незначним неврологічним дефіцитом, що регресує протягом 3 тиж після його виникнення (варіант малого інсульту або лакунарного інфаркту мозку);

- ішемічний інсульт середнього ступеня тяжкості, клінічна картина якого характеризується переважанням осередкових неврологічних симптомів над загальномоозковими, без розладу свідомості та ознак набряку головного мозку;
- тяжкий ішемічний інсульт, перебіг якого супроводжується загальномоозковими симптомами, розладами свідомості, грубим неврологічним дефіцитом, ознаками набряку головного мозку, часто вторинним дислокаційно-стовбуровим синдромом.

Для визначення ступеня тяжкості інсульту, звичайно, необхідно використовувати сучасні неврологічні шкали: шкалу NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), Скандинавську шкалу інсульту, шкалу Оргогозо тощо.

Класифікації гострих ішемічних ПМК, на нашу думку, мають значення не лише для клінічних і експериментальних досліджень, що виконуються за програмою судинних захворювань головного мозку, а й для практичних лікарів. Знання їх необхідні для оцінки функціонального стану хворого на мозковий інсульт, визначення диференційованого, патогенетично обґрунтованого лікування інсульту, прогнозу ідентифікації статистичних звітів лікувальних неврологічних установ.

5.2. Транзиторні ішемічні атаки

За сучасними уявленнями, транзиторні ішемічні атаки — це клінічний синдром, зумовлений неадекватним, частіше недостатнім кровопостачанням головного мозку або ока, що гостро проявляється осередковими розладами мозкових функцій або одного ока, які минають протягом перших 24 год після їх виникнення. Здебільшого осередковий неврологічний дефіцит регресує впродовж 15—20 хв, а транзиторна монокулярна сліпота (ТМС), або *amaurosis fugax* (AF_x), — короточасна втрата зору — регресує через секунди-хвилини, інколи декілька годин. Такі цереброваскулярні порушення, як непритомність, несистемні або системні запаморочення, напади раптового падіння (*drop attacks*) не є підставою для

визначення діагнозу ТІА, якщо вони не супроводжуються осередковими неврологічними симптомами.

Етіологія. Транзиторні ішемічні атаки можуть бути зумовлені численними, зовсім різними причинами. Найчастіше вони розвиваються за наявності атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, або їх поєднання. ТІА часто викликаються стенозуювальними процесами магістральних артерій голови в екстра- або інтракраніальному відділах. Остеохондроз шийного відділу хребта також нерідко є причиною ТІА. Меншу роль у їх розвитку відіграють васкуліти різної етіології, цукровий діабет.

Патогенез. Серед механізмів розвитку ТІА значну роль відіграють мікроемболії мозкових судин. Мікроемболи бувають артеріо-артеріального, а також кардіогенного походження. Артеріогенні мікроемболії виникають при розпаді атероматозних бляшок, а також утворюються конгломератами формених елементів крові — еритроцитів і тромбоцитів, що формуються в ділянці зміненого сегмента стінки сонних і хребтових артерій внаслідок порушень фізико-хімічних і реологічних властивостей крові. Пересуваючись з током крові, емболи доходять до кінцевих розгалужень артеріальної системи. Потрапивши у судини невеликого калібру, найчастіше кіркові гілки мозкових артерій, емболи застряють у них, спричинюючи їх оклюзію. Подразнюючи ендотелій, вони викликають спазм навколишніх судин і підвищену проникність їхніх стінок з наступним розвитком периваскулярного набряку мозкової тканини, що супроводжується виникненням осередкових симптомів. Оскільки тромбоцитарні емболи доволі крихкі, вони легко піддаються дезагрегації, розпаду або лізису. Спричинений ними периваскулярний набряк ліквідується, завдяки чому відбувається оборотний розвиток неврологічного дефіциту.

Мікроемболи бувають також кардіогенного походження. Цей механізм характерний для хворих з пороком серця, миготливою аритмією, пролапсом мітрального клапана, ревматичним ендокардитом, інфарктом міокарда.

ТІА можуть зумовлюватися мікротромбозами у разі захворювань крові — поліцитемії,

макроглобулінемії, тромбоцитозів. В окремих випадках вони можуть бути викликані тромбозом магістральних судин сонної або хребтової артерії на шиї. За такої гемо-динамічної ситуації система анастомозів забезпечує компенсацію порушень кровообігу, а колатеральне кровопостачання спроможне запобігти стійкій ішемії тканини мозку, викликаючи лише транзиторні ішемічні атаки.

У виникненні ТІА певну роль відіграє механізм судинної мозкової недостатності. У найзагальнішій формі вона визначається як стан невідповідності між потребою та повноцінним забезпеченням тканини головного мозку кров'ю. Клінічні симптоми можуть розвиватися на тлі постійної недостатності кровопостачання мозку внаслідок атеросклеротичного стенозу його судин, особливо під впливом додаткових, екстрацеребральних чинників. Це можуть бути серцева слабкість, кровотеча з внутрішніх органів, зниження АТ. Через недостатність кровопостачання у тих чи інших ділянках мозку поглиблюються ішемія, гіпоксія, що проявляється відповідними осередковими симптомами. Відновлення тканинного МК за рахунок нормалізації кардіогемодинаміки здебільшого супроводжується регресом неврологічного дефіциту.

Клінічні прояви ТІА можуть бути зумовлені не лише ураженням відповідної артерії, а й неадекватними гемодинамічними зрушеннями компенсаторного характеру, тобто *феноменом обкрадання*. Суть його полягає у появі осередкових симптомів недостатності кровопостачання мозку в ділянці не ураженої артерії, а інтактної судини, що постачає кров у басейн ураженої артерії. Такий механізм особливо часто є причиною порушення мозкового кровообігу, якщо закупорюються проксимальні відділи гілок дуги аорти (підключичної, загальної сонної артерій). Класичним прикладом може бути підключичний синдром обкрадання — *subclavian steal syndrome (SSS)*.

У деяких випадках ТІА можуть зумовлюватися дрібновогни-щевими крововиливами. Вертеброгенні впливи — здавлювання хребтових артерій остеофітами у ділянці унковертебральних зчленувань — також мають значення у розвитку ТІА. Не менш важливі в патогенезі ТІА порушення нейронального метаболізму.

Таким чином, патогенетичні механізми ТІА різноманітні. Серед них провідну роль відіграють тромбоемболічні та гемодинамічні чинники, які тісно взаємозв'язані. Зокрема, атеросклеротичний стеноз магістральних судин голови не тільки спричиняє судинну мозкову недостатність, але є джерелом «вторинних» емболій, створює умови для зменшення перфузії дистальніше стенозу та розвитку тромбозів (Верещагини др., 1990; Humphrey, 1994). Дослідження останнього десятиліття з використанням ультразвукової доплерографії (УЗДГ) та ангіографії підтверджують значення цих механізмів у розвитку ТІА (Young et al., 1994; Carpenter et al., 1996).

Припускається, що саме патогенетичний механізм значною мірою визначає тривалість та оборотність осередкової неврологіч-

ної симптоматики у разі ТІА. З цього приводу, на нашу думку, цікаві дані наводяться в публікації J.F. Тооіе та співавторів (1990). Згідно з їх результатами, артеріо-артеріальні емболії частіше зумовлюють розвиток ТІА, за наявності яких неврологічні порушення утримуються менше 1 год; якщо неврологічний дефіцит триває понад 1 год, причиною ТІА є більші за розміром емболи від клапанів лівого серця.

Раніше вважалося, що ТІА та ішемічний інсульт мають різну патогенетичну суть. Клінічні дані свідчать, що за етіологією й патогенезом ТІА не відрізняються від завершеного ішемічного інсульту. Між ними не існує якісної різниці: патогенетичні механізми, що зумовлюють розвиток ТІА, у разі триваліших і тяжчих впливів можуть призвести до виникнення інсульту. І навпаки, всі механізми, що призводять до розвитку ішемічного інсульту за умови меншої тяжкості та тривалості патологічних впливів можуть завершуватися розвитком ТІА. Здебільшого це пацієнти з однаковими демографічними характеристиками, судинними чинниками ризику розвитку цереброваскулярних розладів (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, їх поєднання тощо).

Між ТІА та ішемічним інсультом існує лише кількісна різниця стосовно тривалості та

оборотності неврологічного дефіциту: якщо осередкові неврологічні симптоми тривають менше 24 год, такий стан розглядають як ТІА; стан зі стійким неврологічним дефіцитом тривалістю понад 24 год після ПМК вважають інсультом. Отже, тривалість та оборотність неврологічного дефіциту — це єдина ознака, за якою диференціюють ТІА та ішемічний інсульт (Ворлоу и др., 1998).

На думку деяких авторів (Hacke, Kaste, Bogousslavsky et al., 2003), ТІА слід розглядати як малий підтип ішемічного інсульту з повним відновленням неврологічних функцій. Тому сучасні поняття про ТІА, що ґрунтуються на тривалості ішемічних епізодів, потребують уточнення. Слід враховувати, що «транзиторність» стосується лише неврологічної клініки і меншою мірою церебральних циркуляторно-метаболических порушень та структурно-морфологічних змін тканини мозку. Незважаючи на повний регрес неврологічного дефіциту після перенесеної ТІА, майже у 31 % хворих під час магніторезонансної томографії виявляються ознаки інфаркту мозку (Davalos, 1993). А тому навіть тоді, коли у пацієнта після ТІА регресують осередкові симптоми, його стан слід розглядати як гострий і такий, що потребує термінової госпіталізації до неврологічного стаціонару, оскільки через декілька днів або тижнів ТІА може трансформуватися в ішемічний інсульт (Albers, Caplan, Easton et al., 2002).

Клініка. Транзиторні ішемічні атаки у більшості випадків розвиваються гостро. Вони характеризуються осередковими симптомами, але нерідко поєднуються із загальноомозковими. Клінічні прояви залежать від локалізації осередку ішемії. Якщо причиною їх є дисциркуляторні порушення в системі внутрішньої сонної артерії, то частішими бувають осередкові симптоми ураження в чутливій сфері, що проявляються відчуттям затерпlosti кінцівок, іноді воно поширюється на обличчя, інші обмежені ділянки шкіри. Значно рідше розлади чутливості поширюються на одну половину тіла. Виникають паретичні явища у вигляді монопарезу, дещо рідше — геміпарезу, що іноді поєднуються з моно- або гемігіпестезією, геміпарестезією. Спостерігається посилення сухожильних і періостальних рефлексів і ослаблення поверхневих та черевних, іноді патологічні рефлексів, частіше Шарапова—Раскольникової, Бабінського. Якщо уражена ліва півкуля мозку, виникають розлади мови — мінуща афазія або кіркова дизартрія, що нерідко поєднуються з тими чи іншими розладами чутливості або рухомості правих кінцівок.

Якщо ТІА зумовлені закупоркою або стенозом внутрішньої сонної артерії на ший, спостерігається мінущий окуло-пірамідний перехресний синдром Ласко—Радовича: зниження зору або сліпота на боці осередку ішемії та слабкість кінцівок на протилежному боці. До клінічних проявів ТІА у разі каротидної недостатності відносять також мінущу монокулярну сліпоту (amaurosis fugax). Іноді зниження зору на одне око поєднується лише з гіперрефлексією контрлатеральних кінцівок. У деяких хворих з патологією магістральних судин голови ТІА можуть проявлятися нападами дже-ксонівської (кіркової) епілепсії.

Транзиторні ішемічні атаки в системі вертебрально-базиллярних судин характеризуються нападами системного запаморочення, вегетативно-судинними порушеннями. Хворі часто скаржаться на шум, дзвін у вухах та голові. Іноколи спостерігається зниження слуху на одне або обидва вуха. Нерідко хворі скаржаться на головний біль, частіше розпираючого характеру переважно в потиличній ділянці. Виникають нудота, блювання, гикавка, блідість обличчя, холодний піт. Характерні зорові розлади у вигляді фото-псій, метаморфопсій, невиразності зору, дефектів полів зору. Нерідко виникають симптоми ураження очорухових нервів (двоїння в очах, порушення конвергенції, парез очних м'язів і парез погляду), трійчастого (чутливі розлади на обличчі в ділянках Зельдера),

а також ознаки бульбарного синдрому: дизартрія, дисфагія, дис-фонія. Можливі мозочкові порушення у вигляді ністагму, розладів статичної та координації рухів. Відносно рідко спостерігаються альтернувальні синдроми. Значно частіше виявляються зміни з боку емоційно-вольової сфери: підвищена втомлюваність, зниження працездатності, дратівливість, часто пригнічений настрій, апатія, іноколи пароксизмальне підвищення АТ. Можуть розвиватися напади раптового падіння — дроп-атаки без знепритомнення, які спостерігаються за наявності остеохондрозу шийного відділу хребта, особливо під час поворотів, зміни

положення голови. Вони безпосередньо пов'язані з минущою втратою постурального тону, зумовленою ішемією стовбурової частини мозку (міст, довгастий мозок, ретикулярна формація).

Існує ще два синдроми, зумовлені розвитком ТІА у системі ве-ртебрально-базиллярних судин, які супроводжуються знепритомненням. Це *синдром Сикстинської капели* і *синдром підключичного обкрадання*. За наявності першого непритомність виникає під час перерозгинання шії внаслідок різкого зниження кровотоку через атероматозно змінені хребтові артерії. Сама назва синдрому походить від того, що він спостерігається у туристів похилого віку під час огляду фресок Мікеланджело на куполі Сикстинської капели у Римі. Синдром підключичного обкрадання (subclavian steal syndrome) виникає у разі стенозу проксимальних відділів підключичної артерії, внаслідок чого кровотік у хребтовій артерії стає ретроградним, забезпечуючи кровопостачання руки. Одночасно виникає ішемія стовбурових утворів головного мозку. Тому клінічно синдром проявляється втратою свідомості у поєднанні з іншими симптомами вертебрально-базиллярної недостатності, що часто виникають під час енергійного фізичного навантаження ураженої верхньої кінцівки («рука-провокатор»).

За умови судинного ураження стовбурово-гіпоталамічної ділянки мозку виникають й інші пароксизмальні стани: гіперсом-нічний, катаплексичний синдроми, а також вегетативно-судинні кризи. Однак такі розлади, як напади мігрені, транзиторна глобальна амнезія (ТГА), хвороба Мен'єра, не заведено відносити до ТІА.

За клінічним перебігом до ТІА подібні такі медичні стани: гіперглікемія, напади Моргані—Едамса—Стокса, субдуральна гематома, менінгіома, фокальні епілептичні напади, загострення розсіяного склерозу. Інші захворювання, з якими слід диференціювати ТІА, це: ретинальна мігрень — аура здебільшого проявляється бінокулярними скаргами, наявні зорові розлади, пульсую-

чий, односторонній головний біль; тромбоз центральної вени сітківки; глаукома; неврит зорового нерва.

Діагноз ТІА встановлюють за наявності основного судинного захворювання (атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ІХС тощо). Вирішальне значення мають аналіз клінічної картини захворювання, врахування тривалості та оборотності неврологічного дефіциту, даних МРТ. Діагноз ТІА може бути встановлений лише ретроспективно. Слід зазначити, що «транзиторність» стосується лише неврологічної клініки і меншою мірою — церебральних гемодинамічних порушень. Тривалість їх існування у хворих на ТІА перевищує терміни проявів неврологічного дефіциту і здебільшого утримується 2—3 тиж.

Транзиторні ішемічні атаки також розглядаються як важливий чинник ризику виникнення мозкового інсульту. Вірогідність його розвитку зростає, коли причиною ТІА є захворювання серця (Dumas, 1990). Найкритичнішим періодом щодо розвитку інфаркту мозку є перші 4—6 міс після перенесеної ТІА. За даними С. Warlow (1985) і G. Howard та співавторів (1989), частота виникнення завершеного інсульту протягом першого року після розвитку ТІА становить 7—20 %.

Лікування ТІА передбачає термінову госпіталізацію у неврологічне або нейрохірургічне відділення, дотримання постільного режиму до закінчення гострого періоду і в наступні дні залежно від загального стану і самопочуття хворих. Основні принципи лікування ТІА:

- нормалізація артеріального тиску;
- поліпшення серцевої діяльності;
- своєчасне та адекватне відновлення мозкового кровообігу;
- корекція реологічних властивостей крові, її в'язкості, поліпшення мікроциркуляції та колатерального кровообігу;
- запобігання розвитку набряку головного мозку, зниження внутрішньочерепної гіпертензії, поліпшення венозного відтоку крові;
- усунення вегетативно-судинних розладів.

Лікування призначають з урахуванням можливих патогенетичних механізмів розвитку ТІА. Слід провести повне обстеження системи кровообігу та гемостазу хворих: ЕКГ,

ехокардіографію, доплерографію магістральних та інтракраніальних судин, біохімічні, гемостазіологічні дослідження крові.

Препаратами вибору для нормалізації АТ у разі артеріальної гіпертензії є діуретики, р-адреноблокатори, інгібітори ангіотонзину-

перетворювального ферменту (АПФ), блокатори кальцієвих каналів. З діуретиків призначають гіпотіазид — 12,5—50 мг/добу, фуросемід — 20—40 мг/добу, індопрес — 10 мг/добу. Застосовують кар-діоселективні р-адреноблокатори: метопролол — 50 мг 1—2 рази на добу, а також комбіновані гіпотензивні засоби, що містять р-блокатори: віскальдикс — 1/2—1 таблетка на добу, тенорик — 50—100 мг/добу. З препаратів АПФ найчастіше призначають каптоприл (капотен) — 25—100 мг/добу, еналаприл — 5—10 мг/добу, каптопрес — 25—50 мг/добу, престаріум — 4 мг/добу. Перевага віддається повільному зниженню АТ. Лікування артеріальної гіпотонії передбачає застосування кофеїну — 1 мл 10%-го розчину, ме-затону 1—2 мл 1%-го розчину підшкірно або внутрішньовенно.

З перших годин після виникнення ТІА, особливо в разі повторних ішемічних атак, слід призначати антитромботичні препарати: гепарин — 5000 ОД 2—4 рази на добу підшкірно в припулкову ділянку протягом 5—7 діб; використовують також еквівалентні дози низькомолекулярних гепаринів (фраксипарин, фрагмін, клек-сан), які мають антитромботичні властивості гепарину. Є переконливі свідчення на користь доцільності застосування аспірину — 100—325 мг/добу, який пригнічує тромбоцитарну активність.

Для корекції реологічних властивостей крові, поліпшення мік-роциркуляції та колатерального кровообігу застосовують також пентоксифілін — 5—10 мл у 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію внутрішньовенно крапельно.

Лікування хворих на ТІА передбачає терапевтичні заходи, що мають бути спрямовані на нормалізацію гемодинамічних порушень. З цією метою застосовують реосорбілакт по 200 мл внутрішньовенно крапельно протягом 7—10 діб.

У разі набряку головного мозку призначають еуфілін — 10 мл 2,4%-го розчину внутрішньовенно струминно або манітол — 150—200 мл 10—20%-го розчину внутрішньовенно крапельно протягом 3—5 діб.

У разі повторних ТІА, зумовлених патологією магістральних судин голови в екстракраніальному відділі, вирішується можливість оперативного лікування. Перед операцією проводять УЗДГ екстра- та інтракраніальних судин голови, за необхідністю — МР-ангіографію.

Показання до хірургічного лікування:

- гемодинамічно значущий стеноз внутрішньої сонної артерії понад 70 % з повторними ТІА або незначною залишковою органічною неврологічною симптоматикою;
- патологічна звивистість внутрішньої сонної артерії;
- гостра закупорка сонної артерії на шії з вираженою осередковою неврологічною симптоматикою без втрати свідомості у перші 6—12 год;
- атеросклеротичний стеноз, закупорка хребтових артерій у місці їх відходження або здавлювання хребтової артерії остео-фітами;
- закупорка підключичної артерії у проксимальному відділі.

5.3. Малий ішемічний інсульт

Термін *малий інсульт* (MI) був запропонований R. Bauer у 1969 р., а в 1975 р. С. MШісап вніс його в існуючу в СІЛА класифікацію це-реброваскулярних захворювань (ЦВЗ) під назвою «оборотний ішемічний неврологічний дефіцит» (Reversible ischemic neurological deficit - RIND).

Малий інсульт — загальноприйнятий термін у різних країнах, але не включений до МКХ-10. Це окрема клінічна форма гострого ішемічного ураження мозку, у разі якої неврологічний дефіцит утримується понад 24 год, але повністю регресує протягом 21 доби, тому вона не може бути віднесена до жодної клінічної форми гострих ПМК (Wiebers et al., 1982; Варакін та ін., 1990; Davalos, 1993; Виленский, 1995). За тривалістю неврологічних порушень малий інсульт займає проміжне місце між ТІА та завершеним інсультом (Луньов та ін., 1988; Ferro et al.,

1994; Sempere et al., 1996). Термін *малий інсульт* не відображає ні характеру, ні патогенезу порушень мозкового кровообігу. Відмінність його від інших видів інсульту умовна, а виділення в окрему клінічну форму зумовлене тим, щоб зосередити на ньому увагу клініцистів для розробки ефективних підходів запобігання можливому трансформуванню в завершений інсульт. Це допоможе з'ясувати особливості судинного ураження мозку і визначити механізми компенсації кровообігу, які сприяють відносно швидкому регресу неврологічного дефіциту. В Україні, як і в інших країнах СНД, термін *малий інсульт* доволі широко використовується у спеціальній науковій літературі та практичній діяльності лікарів-неврологів.

Частота малих інсультів коливається від 0,16 до 0,55 випадків на 1 тис. населення за рік. Питома вага їх серед усіх хворих на інфаркт мозку становить приблизно 19—20 % (Wiebers et al., 1982; Sempere et al., 1996; Віничук, 1999).

Відносно легкий клінічний перебіг МІ зумовлюється розміром і локалізацією осередків ішемії. Невеликі (1 x 2,5 см) вони здебільшого локалізуються в глибині білої речовини (семіовальний центр, промениста корона), у ділянці підкіркових гангліїв (таламус, хвостате і сочевицеподібне ядра), стовбурі головного мозку. МІ чисто кіркової локалізації трапляються рідко.

Клініка малого ішемічного інсульту проявляється розладами руху і/або чуття. Дещо рідше спостерігаються порушення мови типу афазії або дизартрії. Осередки ішемії у вертебрально-базилляр-ному басейні супроводжуються ураженням стовбурово-мозочково-вих структур мозку. Загальномозкова симптоматика виявляється рідко. Свідомість, як правило, зберігається.

Структура циркуляторно-метаболических порушень у хворих на малий інсульт неоднорідна, гетерогенна. Це дає підставу для припущення, що саме різний ступінь ушкодження судинної системи і нейронального метаболізму у них зумовлює різну тривалість неврологічних розладів. Безумовно, різна тривалість та оборотність неврологічних порушень обумовлюються також локалізацією та розмірами осередку ішемії. Дефіцит МК у хворих на малий інсульт у 80—85 % випадків є наслідком оклюзії екстра- або інтракраніаль-них судин.

Вивчення функціонального стану магістральних судин голови хворих на малі форми ПМК, проведене В.В. Розуваєвою і П.С. Баб-кіним (1982), показало, що у 70 % обстежених мають місце стено-зுவальні ураження судин каротидного і вертебрально-базиллярного басейнів. За даними нашої клініки, МІ у 53,3 % випадків були зумовлені переважно локальними морфологічними змінами церебральних судин. Слід зазначити, що у деяких хворих структурно-морфологічні зміни судин мозку методом доплерографії не виявлялись. Це підтверджують і дані ангіографічного обстеження хворих. Можливим механізмом порушення МК у таких випадках могли бути розлади системної гемодинаміки, підвищення в'язкості суцільної крові, гемореологічні зміни.

Вивчення анамнезу хворих на МІ показало, що нерідко вони трансформуються в завершений інсульт. Зокрема, протягом перших 5 років він розвивався у 30 % хворих з локалізацією осередку ішемії в каротидній системі, а при ураженні вертебрально-базиллярної системи — у 41 % обстежених. Причиною смерті хворих на МІ найчастіше буває інфаркт міокарда або інші нецеребральні ускладнення.

5.4. Прогресуючий інсульт

Прогресуючий інсульт (ПІ) (stroke-in-evolution) характеризується повільним розвитком захворювання протягом кількох годин або 2—3 діб. Осередкові симптоми утримуються понад 3 тиж, а повний або частковий їх регрес відбувається впродовж 30 діб. Якщо у хворих залишається мінімальна неврологічна симптоматика, вона не впливає на функціональний стан організму (Бабкін, Разуваєва, 1989; Arboix et al., 1990; Humphrey, 1994). Повне відновлення працездатності настає протягом 2—3 міс. Ця клінічна форма ПМК у літературі отримала визначення «інсульт з мінімальною залишковою симптоматикою» (Бабкін, Разуваєва, 1989; Бедрій, 1996), або «Strokes with minimum residuum».

Патогенез ПІ ідентичний механізмам розвитку інших клінічних форм гострих ішемічних ПМК. Важливе значення мають ге-модинамічні порушення, зумовлені патологією

магістральних судин голови в екстра- або інтракраніальному відділах (Бабкін та ін., 1989; Orgogozo et al., 1989; Arboix et al., 1990). Іншим важливим механізмом розвитку ПІ є порушення гемостазу та реологічних властивостей крові, які мають значення в патогенезі тромбоутворення, розвитку мікроемболії (Humphrey, 1994).

Патоморфологічним субстратом захворювання є середні або малі інфаркти мозку, а при ураженні пенетрувальних артерій —

лакунарні інфаркти.

Клініка. Прояви ПІ мають свої особливості. Поступово, впродовж кількох годин або діб, розвиваються загальномозкові та осередкові неврологічні порушення. Найхарактернішими симптомами у разі порушення кровообігу в каротидному басейні є розлади руху та чутливості за гемітипом. Нерідко спостерігається чисто руховий геміпарез або чисто сенсорний інсульт, тобто варіанти лакунарного інфаркту мозку (Fisher et al., 1982; Arboix et al., 1990; Nuga-phery, 1994). Мовні розлади типу афазії трапляються втричі частіше, ніж у випадку МІ (Бабкін та ін., 1989). Локалізація осередку ішемії у вертебрально-базиллярному басейні здебільшого проявляється симптомами ураження стовбура головного мозку, мозочка, що зумовлює розвиток альтернувальних синдромів, координатор-них порушень. За нашими даними, вираженість неврологічних розладів за шкалою NIHSS у таких хворих у середньому на 19,6 % перевищує аналогічний показник у хворих на малий інсульт. Тривалість неврологічного дефіциту була в межах $27,0 \pm 0,06$ діб.

За нашими даними, порушення мозкової гемодинаміки у разі ПІ проявляється двома різними за характером перфузії варіантами:

локальним дефіцитом РОМК (на 50,7 %) у ділянці осередку ішемії на тлі генералізованої гіпоперфузії тканини мозку (ЗОМК становив $364,7 \pm 28,0$ мл/хв) і надлишковою перфузією церебральних судин поширеного характеру (ЗОМК — $973,8 \pm 79,6$ мл/хв), але переважала на боці осередку ішемії (РОМК — $122,7 \pm 9,5$ мл/хв).

Під час обстеження магістральних судин голови в екстракраніальному відділі доволі часто (у 60 % хворих) виявлялись ознаки стенозуювальних уражень сонних і хребтових артерій. Трапляються випадки ПІ в басейні вертебрально-базиллярних судин у хворих з ознаками ураження внутрішніх сонних артерій. Подібні спостереження описують й інші автори (Бабкін та ін., 1989). За даними транскраніальної доплерографії відбуваються структурно-морфологічні зміни церебральних судин, але резерви колатерального кровообігу зберігаються компенсованими (Бедрій, 1996).

За допомогою комп'ютерно-томографічних досліджень частіше виявляються осередки зниженої щільності невеликих розмірів, які здебільшого локалізуються в підкірково-капсулярній ділянці, а також у скроневій, тім'яній і потиличних частках головного мозку.

Діагноз прогресуючого інсульту ставиться з урахуванням клінічного перебігу захворювання, темпів розвитку і регресу загально-мозкових і осередкових симптомів. Слід пам'ятати, що ПІ за клінічним перебігом імітує пухлину головного мозку, яка може мати латентний перебіг з поступовою появою осередкових симптомів. Вирішальне значення для визначення природи захворювання мають дані КТ і МРТ головного мозку.

Смертність хворих, що перенесли ПІ, у переважній більшості зумовлена розвитком повторних тяжких інсультів.

5.5. Завершений (тотальний) ішемічний інсульт (інфаркт мозку)

Завершений ішемічний інсульт (major stroke) характеризується стабільним або частково регресуючим неврологічним дефектом. Поняття *ішемічний інсульт* передбачає розвиток захворювання, зумовленого дефіцитом кровотоку в певній ділянці мозку з формуванням зони некрозу — інфаркту (загибель усіх тканинних елементів — нейронів і клітин нейроглії).

Формування стійкого структурно-морфологічного дефекту в разі інфаркту мозку може тривати 3—6 год після виникнення перших симптомів інсульту, створюючи «терапевтичне вікно», протягом якого можна відновити кровопостачання ішемізованої ділянки

мозку, призупинити процес формування інфаркту, а відтак і мінімізувати

неврологічний дефіцит. Якщо цього не досягають, то продовжується «деформування» осередку інфаркту впродовж наступних 24—48 год залежно від ступеня зниження мозкового кровотоку. Після 24—48 год розміри інфаркту практично не змінюються (Ginsberg, 1996).

Таким чином, формування ділянки інфаркту мозку — це динамічний процес розвитку циркуляторно-метаболічних, патобіо-хімічних, автоімунних, запальних змін у клітинах, а відтак молекулярних і генетичних порушень, які тривають 3—6 год і завершуються через 1—2 доби, а можливо пізніше, після виникнення перших симптомів гострого ішемічного ПМК. Визначальними щодо остаточного розміру зони інфаркту є ступінь і тривалість фокальної гіпоперфузії тканини мозку, яка змінюється з часом.

Етіологія. Ішемічний інсульт найчастіше зумовлюється локальними і системними чинниками. Це в першу чергу атеросклеротичне ураження магістральних судин голови і мозку, нерідко на тлі артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, артеріїтів, остеохондрозу шийного відділу хребта. Рідше причиною захворювання є ревматизм, васкуліт, хвороби крові. З системних чинників мають значення порушення центральної гемодинаміки. Слід враховувати, що нерідко етіологічні чинники в різних формах поєднуються, взаємовпливають. Розвиток ішемічного інсульту провокують психічне та фізичне перенапруження, стреси.

Патогенез. Серед багатьох механізмів, що безпосередньо зумовлюють ішемічне порушення мозкового кровообігу, провідне місце належить тромбоемболічним і гемодинамічним чинникам. Ішемічний інсульт може виникати або внаслідок повної закупорки просвіту судин тромбом чи емболом і перекриття кровотоку по них, або за механізмом судинної мозкової недостатності, яка виникає в басейні стенозуючої судини і посилюється внаслідок порушення системної гемодинаміки.

Патофізіологія гострого ішемічного інфаркту визначається багатьма несприятливими чинниками. Серед них виділяють два найважливіших процеси, що виникають послідовно: 1) судинні (зміни ендотелію судин), гематологічні (кількість, склад і властивості крові), а також кардіологічні (розлади насосної функції серця) порушення, які зумовлюють початковий дефіцит локального МК і визначають розвиток локальної церебральної ішемії; 2) патобіо-хімічні порушення в нервових клітинах, зумовлені ішемічним каскадом, які призводять до необоротних змін клітин — нейрональної «смерті» (некрозу, апоптозу).

5.6. Підтипи ішемічного інсульту

У спеціальному звіті Групи з вивчення цереброваскулярних захворювань Національного інституту неврологічних порушень та інсульту США (Special Report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 1990. Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21:637—676) запропоновано класифікацію гострих ішемічних інфарктів, в якій за механізмом їх розвитку виділяють такі підтипи ішемічного інсульту: *атеротромботичний, кардіоемболічний, лакунарний, гемодинамічний, гемореологічний*. Доволі часто — у 32 % випадків — причини, механізми розвитку і підтип інсульту не вдається точно з'ясувати (Adams, 1993).

5.6.1. Атеротромботичний інсульт

Близько 30—40 % усіх ішемічних інсультів зумовлені атеросклеротичним ураженням магістральних артерій голови (Зозуля, 1996; Віничук, 2004; Norris, 1991; Wilterdink et al, 1992). Причому в європейців атеросклеротичні бляшки значно частіше трапляються в екстракраніальних судинах голови, ніж у інтрацеребральних артеріях. Здебільшого вони вражають артерії великого і середнього калібру, найчастіше у місцях поділу, звивистості або злиття. Натомість у жителів Японії, Китаю, Афро-Карибського басейну атеро-матозні бляшки в інтракраніальних артеріях трапляються відносно частіше, ніж в екстракраніальних судинах (Ворлоу и др., 1998).

Формування атерогенезу та тромбогенезу відбувається за допомогою різних механізмів. Мають значення порушення цілісності та підвищення проникності ендотелію інтими мозкових артерій, що сприяють прониканню різних компонентів плазми крові у внутрішню оболонку судин. Це, в свою чергу, стимулює проліферацію гладком'язових клітин, непосмугованих

м'язів, сполучної тканини і зумовлює потовщення внутрішньої оболонки. Розвиток атеросклерозу значною мірою залежить і від розладів ліпідного обміну. Відомо, що ліпопротеїди низької та дуже низької щільності справляють атерогенну дію, а ліпопротеїди високої щільності — антиатерогенну.

Нині встановлено, що навіть початкова стадія атеросклерозу супроводжується змінами функціонального стану тромбоцитів: посиленням їх агрегаційних та адгезивних властивостей, пригніченням дезагрегації. Пусковим механізмом адгезії тромбоцитів є ушкодження судинного ендотелію інтими через атероматозні зміни. Воно зумовлюється також ішемією, механічними чинника-

ми, пригніченням локального фібринолізу. Внаслідок цього зменшується індукція простагліцину. Під впливом фізіологічних стимуляторів колагену і тромбіну активуються тромбоцити, синтезуються і вивільнюються метаболіти арахідонової кислоти, насамперед тромбоксану A_2 , який посилює агрегаційну дію тромбоцитів, інших формених елементів крові.

Отже, співвідношення біологічно активних речовин — простагліцину і тромбоксану A_2 визначає функціональний стан тромбоцитів. Порушення його може бути однією з причин, що зумовлюють агрегацію тромбоцитів і процес тромбоутворення.

Згідно з даними Американської лікарської асоціації (1992), у 30 % випадків причиною інфаркту мозку є артеріо-артеріальні тромбоемболії внаслідок розпаду атеросклеротичних бляшок із сонних і хребтових артерій, рихлих безфібричних тромбів, емболії агрегантами тромбоцитів.

Атеротромботичний інсульт здебільшого зумовлюється атеросклеротичним процесом екстра- та/або інтракраніальних артерій, що викликає їх стеноз, закупорку, тромбоз. Нестабільна атеросклеротична бляшка з нерівною поверхнею може бути причиною розвитку артеріо-артеріальної емболії. Для тромбозу внутрішньої сонної артерії в екстракраніальному відділі характерним є розвиток перехресного оптико-пірамідного синдрому: зниження гостроти зору або сліпота на боці закупорки в поєднанні з геміпарезом на протилежному боці (синдром Ласко—Радовича). Можуть виникати епілептичні напади переважно кіркового типу. Закупорка ВСА всередині черепа частіше виникає дистальніше відходження очної артерії, у більшості випадків може поширюватися до вілі-зієвого кола, в середню і передню мозкову артерії, що призводить до розвитку територіального інфаркту мозку. Клінічний перебіг ішемічного інсульту, зумовленого гемодинамічно значущим стенозом екстракраніального відділу ВСА, характеризується миготінням симптомів: слабкість кінцівок, їх оніміння, афатичні розлади, зниження зору одного ока.

5.6.2. Кардіоемболічний інсульт

Крім артеріо-артеріальних емболій приблизно у 23—25 % випадків ішемічні порушення мозкового кровообігу обумовлені кардіогенною емболією, яка часто виникає при ендокардиті, пороках серця, інфаркті міокарда, миготливій аритмії, дилатаційній кардіоміопатії, під час операцій на серці — внутрішньо серцевого шунтування. Наявність потенційного джерела емболії не означає, що саме воно

було причиною інсульту; значна частина пацієнтів мають не одну, а декілька причин емболії.

Кардіоемболічний інсульт розвивається раптово, без будь-яких провісників. Можлива втрата свідомості. Найчастіше уражається басейн середньої мозкової артерії. Закупорка її може виникати на різних рівнях, що значною мірою зумовлює клінічну картину інфаркту в кожному окремому випадку. Ураження головного стовбура СМА до відходження від неї глибоких гілок зумовлює розвиток територіального (великого) інфаркту, що проявляється геміплегією, геміанестезією, геміанопсією на протилежному щодо осередку боці тіла. За умови інфаркту в басейні глибоких гілок СМА розвивається підкірково-капсулярний інфаркт здебільшого середньої величини. Ураження кіркових гілок судин призводить до розвитку поверхневих інфарктів з переважним порушенням функції руки, розладів чутливості. У разі лівопівкульних осередків порушуються вищі мозкові функції: афазія, апраксія, агнозія.

Емболія судин мозку серцевого походження характеризується швидким регресом осередкових симптомів (синдром, що зникає на очах), одночасним або послідовним виникненням інфарктів у різних артеріальних басейнах: бігемісферні, поєднані у передньому та задньому судинному басейнах, або білатерально мультивогнищеві інфаркти (Fegto, 2003). Для інсульту кардіального походження характерні наявність ранньої реканалізації інтракраніальної судини, у разі пізньої реперфузії (понад 6 год від початку інфаркту) — розвиток геморагічної трансформації інфаркту: асимптомної (петехіальний, геморагічний інфаркт) або симптомної (інфаркт-гематома). До розвитку кардіоемболічного інсульту, як уже зазначалося, призводять такі кардіальні порушення: миготлива аритмія, серцеві тромби, дилатаційна кардіоміопатія, свіжий інфаркт міокарда або внутрішньосерцеві шунти (Nascke et al., 2003).

5.6.3. Лакунарний інфаркт

Лакунарний інфаркт (ЛІ) мозку — особлива форма гострого або повільно прогресуючого ішемічного порушення мозкового кровообігу на тлі артеріальної гіпертензії, обумовлена первинним ураженням перфорівних (проникних) артерій. Характеризується розвитком дрібних осередків некрозу в глибоких відділах мозку. В процесі організації з них формуються невеликі за розміром (0,5—1,0 см) порожнини круглої або неправильної форми — лакуни. Слово «лакуна» (франц. *lacune* — озерце, або *lacuna* — порожнина), увійшло у медицину після того, коли Дюран-Фандель, а

згодом П. Марі виявили в головному мозку осіб похилого віку велику кількість дрібних порожнин — лакун і вперше описали клінічний перебіг лакунарного інфаркту мозку. Докладніше прояви ЛІ мозку описав С.М. Фішер (1982). У разі великої кількості ЛІ в обох півкулях головного мозку формується лакунарний стан мозку (*status lacunaris*) як прояв гіпертонічної ангіоенцефалопатії (Колтовер та ін., 1981; Reuck et al., 1976; Isermann, 1982). Поряд із терміном *лакунарний інфаркт* деякі автори використовують як синонім *лакунарний інсульт* (Fisher, 1982),

Згідно з даними G. Bamford та співавторів (1991), F.M. Yatsu та співавторів (1995), частота його коливається від 16 до 26 % усіх випадків ішемічних інсультів, а за повідомленням інших авторів (Schneider et al., 1978) вона дорівнює 35 %. За даними Гарвардського реєстру мозкового інсульту, ЛІ становлять близько 19 % усіх інфарктів мозку. Частота їх серед усіх випадків мозкових інсультів, які розвиваються на тлі артеріальної гіпертензії, в середньому 15 % (Mohr, 1986).

Підвищений інтерес неврологів до вивчення ЛІ зумовлений також тим, що, як показали КТ, МРТ і дані клініко-морфологічних зіставлень, повторний ЛІ, частота якого досягає 11,8 % на рік, формує лакунарний стан мозку, тобто морфологічний субстрат гіпертонічної енцефалопатії (Isermann, 1982; Яхно та ін., 1994) та судинної деменції (Верецагін та ін., 1993; Медведєва, 1995).

Провідний чинник ризику розвитку ЛІ — артеріальна гіпертензія, часто ускладнена цукровим діабетом або неускладнена ним (Fisher, 1982; Marx et al., 1994). Вивчаючи частоту окремих чинників ризику у 203 хворих з підтвердженим ЛІ мозку, R. You та співавтори (1995) встановили, що артеріальна гіпертензія суттєво збільшує ймовірність розвитку даного виду церебрального інфаркту: коефіцієнт підвищення ризику становить 8,9. Цукровий діабет збільшує ризик розвитку ЛІ в 2,3 раза, на його фоні у хворих частіше розвиваються численні, невеликі за розміром ЛІ (Mast et al., 1995).

До розвитку ЛІ призводять мікроангіопатії, які супроводжують артеріальну гіпертензію і спричиняють облітерацію дрібних пенетрувальних артерій: плазморзгії, здебільшого повторні з набряком стінок судин, розвитком фібриноїдного некрозу, вираженого мікрогіалінозу артерій і склеротичних змін стінок судин (Fisher, 1982; Mohr, 1986; Voitenetal., 1991, 1996). Оклюзії дрібних пенетрувальних артерій, якщо відсутні шляхи кардіоемболії, можуть зумовлюватися мікротромбозом, мікроатеромою, місцевим спазмом або комбінацією зазначених чинників різного ступеня вираженості (Mohr, 1986; Horowitz et al., 1992).

За морфологією ЛІ — різновид білого інфаркту мозку. Як уже зазначалося, у разі розвитку ЛІ мозку формується невелика за розміром порожнина — лакуна — від 0,2 до 0,5—0,7 см, рідше 0,7—1,0 см з чіткою межею. В середині її, а також навколо виявляються осередки неповного некрозу білої та сірої речовини, аксональна дистрофія, валлерівська дегенерація волокон білої речовини, проліферація гліоцитів, набряк. Якщо ЛІ мозку локалізується в межах сірої речовини головного мозку, спостерігаються характерні для ішемії зміни нейронів. Ураження білої речовини мозку спричиняє комплекс морфологічних змін: численні лакунарні інфаркти, осередки неповного некрозу, периваскулярний енцефалолізис з розширенням периваскулярного простору та формуванням криблюр.

ЛІ мозку здебільшого локалізуються в глибоких відділах його півкуль, зокрема в семіовальному центрі, підкіркових вузлах, таламусі, внутрішній капсулі, базальних відділах мозку, білій речовині та ядрах мозочка (Верещагін та ін., 1983; Arboix et al., 1990; Boiten et al., 1991; Adams et al., 1993). Вважають, що 80 % ЛІ мозку локалізуються в білій речовині півкуль великого мозку, базальних гангліях або таламусі і 20 % — у мозочку та ділянці варолієвого мосту (Yatsuetal., 1995).

Клініка. ЛІ мозку на початковому етапі захворювання може мати форму транзиторних ішемічних атак або малого інсульту, іноді перебіг його асимптомний. Захворювання, як правило, виникає на тлі високого системного АТ. Загально мозкові, менингеальні симптоми відсутні, розлади свідомості нехарактерні. Осередкова симптоматика у більшості випадків розвивається протягом кількох годин або діб, часто під час сну або відразу після нього. Характерна ознака ЛІ мозку — сприятливий кінець з частковим дефіцитом або повним відновленням функцій. У разі повторних аналогічних судинних епізодів збільшується розмір ішемічних осередків і ділянок де-мієлінізації, формується клінічна картина судинної енцефалопатії.

У літературі описано понад 25 лакунарних синдромів. У клінічній практиці найчастіше трапляється чотири, описані СМ. Фіше-ром (1965): чисто руховий інсульт; чисто сенсорний інсульт; атак-сичний геміпарез; синдром дизартрії та незграбної руки.

Наші спостереження ґрунтуються на аналізі випадків ЛІ мозку, верифікованих методами КТ, **МРТ** і дифузійно-зваженої МРТ. Крім наведених трапляються й інші клінічні синдроми: гіперкіне-тичний, псевдобульбарний, паркінсонізму, мутизму, деменції та ін.

Чисто руховий інсульт, або *чиста моторна геміплегія*, трапляється найчастіше — близько 57—60 % усіх випадків ЛІ мозку. Ла-

куни локалізуються в задній третині заднього стегна внутрішньої капсули і суміжних ділянках семіовального центру, базальних відділах ніжок мозку, ділянці варолієвого мосту. У хворих спостерігається повний моторний синдром — парез нижніх м'язів, руки і ноги або частковий — парез нижніх м'язів і руки або руки і ноги. Такі порушення не супроводжуються розладами чутливості та іншими неврологічними змінами. До цієї групи не включають порушення МК, які характеризуються ізольованою слабкістю руки або ноги. Ці випадки розглядають як неповні інфаркти в басейні середньої або передньої мозкових артерій.

Чисто сенсорний інсульт, або *чиста геміанестезія*, трапляється у 20 % випадків ЛІ мозку. Сенсорний синдром розвивається, якщо уражене заднє вентральне ядро таламуса — основне чутливе (сенсорне) ядро в семіовальному центрі. Гемісенсорний синдром буває повним у разі зниження поверхневої та/або глибокої чутливості або оніміння шкірних покривів за гемітипом за умови відсутності гомонімної геміанопсії, афазії, агнозії, апраксії. Розлади чутливості можуть проявлятися дизестезією, гіперпатією, болем. У разі неповного гемісенсорного синдрому чутливі розлади реєструвалися не на всій половині тіла, а на обличчі, руці або нозі: виявлявся хейро-оральний (cheiro-oral) синдром, коли порушення чутливості виникає у ділянці кута рота і долоні гомолатерально; хейро-педо-оральний (cheiro-oral-pedal) синдром, який проявляється гіпалге-зією больової чутливості у ділянці кута рота, долоні та ступні з одного боку без моторних розладів.

Якщо лакуни формуються в ділянці заднього стегна внутрішньої капсули, променистого вінця, виникають сенсомоторні порушення — *сенсомоторний синдром*,

Лтаксичний геміпарез формується у разі локалізації лакун у ділянці базальних відділів варолієвого мосту або заднього стегна внутрішньої капсули. Частота його — близько 10 % усіх лакунарних інфарктів мозку. Неврологічні порушення: помірна слабкість у нозі переважно в дистальних відділах за мінімальних проявів парезу руки. В клінічній картині основними є атаксичні порушення — геміатаксія.

Синдром дизартрії та незграбної руки (dysarthria-clumsy-hand syndrome) становить близько 6 % усіх ЛП мозку. Обумовлений локалізацією лакун переважно у базальних відділах варолієвого мосту, заднього стегна внутрішньої капсули. Неврологічна клініка: мовні порушення типу дизартрії в поєднанні з контралатеральною дисметрією руки і ноги. Можливий розвиток слабкості в кінцівках і м'язах обличчя. Дизартрія виникає при ураженні базальних від-

ділів мосту, частіше зліва (100 %), ніж справа (73 %) (Tohgi et al., 1996).

Гіперкінетичний синдром спричиняється розвитком лакун у ділянці смугастого тіла, таламуса і субталамічного ядра, променистого вінця. Неврологічні розлади характеризуються геміхореєю і гемібалізмом, дистонічними порушеннями. У разі останніх лакуни локалізуються в таламусі, сочевицеподібному ядрі.

Численні ЛП призводять до формування псевдобульбарного синдрому з дизартрією, порушенням ходи — хода невеликим кроком (*marche a petites pas*), яку вперше описав П. Марі (1902). Через двобічне ураження пірамідних шляхів порушується сечовипускання (імперативні позиви, періодичне нетримання сечі). Якщо лакуни локалізуються в голівці хвостатого ядра, можливий розвиток симптомів паркінсонізму.

У разі білатерального капсулярного ЛП неврологічні розлади характеризуються тетрапарезом, мовними порушеннями типу му-тизму. Формується своєрідна дрібцювата хода — пташина. Гомо-латеральна мозочкова симптоматика виявляється за умови локалізації лакун у півкулях мозочка.

ЛП мозку здебільшого проявляються неврологічним дефіцитом, іноді — асимптомно («тихий» початок інсульту). Отже, неврологічна клініка ЛП зумовлюється локалізацією лакун. Для них характерні деякі загальні ознаки, пов'язані з невеликими розмірами лакун, розташуванням їх у глибоких відділах мозку, обмеженим ураженням провідникових систем (Верещагін та ін., 1983): відсутність порушень вищих кіркових функцій (афазії, аграфії, агнозії, апраксії) у разі ураження утворень лівої півкулі мозку; відсутність характерної психопатологічної симптоматики — апрактоагностичного синдрому у разі правопівкульного ЛП; повне або значне відновлення втрачених функцій.

Лакунарний стан — тяжка форма ураження головного мозку, зумовлена стійкою артеріальною гіпертензією, поширеними деструктивними змінами інтрацеребральних артерій, численними ЛП мозку, що здебільшого є причиною розвитку судинної деменції. Частота виявлення лакунарного стану у хворих коливається від 16 до 79 % (Медведева, 1995). Вважають, що недоумкуватість у цієї категорії хворих спричинена головним чином розривом міжпівку-льних зв'язків.

Порушення мозкової гемодинаміки у разі ЛП мозку характеризується генералізованою гіпоперфузією тканини головного мозку, про що свідчать показники загального об'ємного мозкового кровотоку — $440 \pm 12,4$ мл/хв. Відмічено також зниження МК у внут-

рішніх сонних — $184,8 \pm 7,4$ мл/хв і хребтових — $82,2 \pm 7,1$ мл/хв артеріях ($p < 0,05$). Надлишкової перфузії мозкових судин у хворих на ЛП не спостерігається.

Діагностика ЛП мозку можлива з урахуванням особливостей розвитку та перебігу захворювання, характеру неврологічних порушень, які виникають на тлі артеріальної гіпертензії або цукрового діабету. Вирішальне значення для встановлення діагнозу має візуалізація осередків інфаркту методами КТ, МРТ і ДЗ МРТ. Вони виявляються через декілька годин, частіше — наприкінці 1-ї або на 2-гу добу. Дрібні ішемічні осередки розміром до кількох кубічних міліметрів, які спричиняють розвиток певного неврологічного дефіциту, не завжди можна візуалізувати навіть за допомогою рентгенорадіологічних методів дослідження. У разі лакунарного стану методи нейровізуалізації дають змогу виявити специфічний феномен

лейкоареозису, що характеризується осередковою та дифузною демієлінізацією білої речовини навколо шлуночків мозку і в семіовальному центрі (Медведева, 1995; Яхно, 1996).

5.6.4. Теплодинамічний інсульт

Крім тромбозу та емболії у розвитку ішемічного інсульту значне місце належить гемодинамічним механізмам, зокрема судинній мозковій недостатності, зриву реакції авторегуляції мозкового кровообігу, ангіодистонічним порушенням у судинах мозку (вазопарези, стази).

Гемодинамічні інфаркти, що виникають за наявності патології екстра- і/або інтракраніальних артерій внаслідок судинної мозкової недостатності, звичайно розвиваються на поверхневій частині мозку, в кірковому шарі. Частіше це відбувається в ділянках з'єднання периферичних гілок середньої мозкової артерії з територіями кровопостачання передньої та задньої мозкових артерій (зони суміжного кровообігу). Інакше кажучи, це інфаркти, які розвиваються «в межових зонах» за принципом «останньої луки» (Цюльх, 1955). Розміри інфаркту бувають різні — від дрібних до великих осередків; останні охоплюють кірково-підкірково-капсулярну ділянку мозку (територіальний інфаркт).

Гемодинамічні інфаркти можуть виникати і внаслідок зниження АТ, зменшення серцевого викиду через ішемію міокарда, розвитку церебральних синдромів обкрадання. На підставі клінічних і ангіографічних даних, крім описаного раніше підключичного синдрому обкрадання, виділяють такі синдроми ретроградного кровотоку (варіанти синдрому обкрадання):

- *каротидно-каротидний синдром*, що виникає в разі закупорки внутрішньої сонної артерії, а компенсація кровообігу здійснюється за рахунок протилежної ВСА через передню сполучну артерію;
- *синдром обкрадання в системі сонних артерій*, коли у разі закупорки загальної сонної артерії та внаслідок значнішого зниження АТ в зовнішній сонній артерії порівняно із внутрішньою, виникає «ефект сифона» зі зворотним кровотоком з внутрішньої сонної артерії в зовнішню;
- *каротидно-вертебральний синдром*, у разі якого симптоми ураження стовбурової частини мозку виникають за умови закупорки судин у системі сонних артерій;
- *вертебрально-каротидний синдром* обкрадання, коли симптоми ураження каротидного басейну спостерігаються у разі закупорки судин у вертебрально-базиллярній системі;
- *синдром обкрадання по кіркових анастомозах*.

Щодо спазму мозкових судин як можливого механізму розвитку ішемічного інсульту слід зазначити, що його наявність не викликає сумніву і є важливим ланцюгом системи авторегуляції мозкового кровообігу у відповідь на значне підвищення системного АТ і зниження концентрації вуглекислоти в крові. Однак роль нейрогенно зумовлених спазмів мозкових судин у розвитку інфаркту мозку визнають далеко не всі. Більшість дослідників не отримали прямих доказів його ролі у виникненні церебральних ішемій. Винятком є церебральний ангіоспазм, який розвивається за наявності субарахноїдального крововиливу і може призводити до розвитку «відстрочених» інфарктів мозку.

5.6.5. Гемореологічний інсульт

У виникненні гемореологічного інсульту (гемореологічної оклюзії) мають значення зміни фізико-хімічних властивостей крові, збільшення її коагуляції в мозковому кровотоці. Підвищення в'язкості суцільної крові є одним з механізмів тромбоутворення за умови вазопаретичних порушень. Відомо, що суцільна кров є неньютонівською рідиною, у разі вазопарезів ці її якості посилюються.

Серед механізмів розвитку гемореологічного інсульту значну роль відіграють мікроемболії, що утворюються конгломератами формених елементів крові — еритроцитів і тромбоцитів. Характеризуються поступовим розвитком осередкових симптомів протягом декількох годин або 2—3 діб. Оскільки тромбоцитарні емболи доволі крихкі, вони легко

піддаються дезагрегації, розпаду або



Рис. 14. Підтипи мозкового інсульту у випадках з'ясованого генезу за даними Неврологічного центру ЦМКЛ м. Києва

лізису, що зумовлює оборотний розвиток неврологічного дефіциту (повний або частковий) у термін від 2 до 21 доби — варіант малого ішемічного інсульту. Відносно легкий перебіг захворювання пояснюється невеликими розмірами осередків ішемії (1 x 2,5 см).

Гемореологічний підтип ішемічного інсульту визначається, якщо не виявлена системна судинна (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, хвороби серця), а також гематологічна (поліцитемія, тромбоцитоз, коагулопатії, антифосфоліпідний синдром) патологія.

Частота підтипів мозкового інсульту у випадках з'ясованого генезу за даними Неврологічного центру ЦМКЛ м. Києва наведена на рис. 14.

ЛОКАЛІЗАЦІЯ ТА КЛІНІКА ІНФАРКТУ МОЗКУ

Інфаркти можуть локалізуватися в різних відділах головного мозку. Здебільшого вони розвиваються в басейні внутрішньої сонної артерії (за нашими даними, у 86 % випадків), що у 5—6 разів перевищує частоту інфарктів у вертебрально-базилярному басейні. До того ж найчастіше (близько 50 %) інфаркти виникають у басейні середньої мозкової артерії. Це пояснюється тим, що внутрішні сонні артерії особливо часто уражаються атеросклеротичним процесом у місцях їх поділу (наприклад біфуркація сонної артерії), звивистості (сифон сонної артерії) та злиття (Ворлоу і др., 1998). Припускають, що такий розподіл атероматозних бляшок визначається місцями гемодинамічної напруги і травматизацією ендотелію судин. У більшості випадків ці процеси і прирікають розвиток гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу.

Закупорка або стеноз ВСА може виникати після травм ший, Інколи навіть незначних. В основі ураження екстракраніальних артерій у таких випадках — надриви інтими з порушенням процесу ендотеліозалежного розширення судин і подальшим розвитком на цьому місці агрегації та активації тромбоцитів, які запускають коагуляцію і формування пристінкового тромбу. Значно рідше трапляється закупорка загальної або зовнішньої сонної артерії (Шмідт, 1976).

Частота інфарктів у вертебрально-базилярній системі займає друге місце (20 %) після інфаркту в басейні середньої мозкової артерії (Камчатов, 2004). Вважають, що розподіл частоти інфарктів у каротидній і вертебрально-базилярній судинній системі визначається особливостями еволюційного розвитку: передня (каротидна) судинна система головного мозку еволюційно молодша, ніж задня — вертебрально-базилярна. Це також одна з причин того, що у ВСА особливо часто формується атеросклеротичний процес, який зумовлює їх стеноз, закупорку, тромбоз.

Доволі висока частота множинних інфарктів (18—20 %), розташованих у різних відділах головного мозку, що кровопоста-чаються каротидною і вертебрально-базилярною системами.

Локалізація інфаркту мозку значною мірою визначається патогенетичним механізмом розвитку гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу. Водночас саме локалізація осередку ішемії та його розміри здебільшого визначають клінічний перебіг гострого ішемічного Інсульту та його наслідки.

6.1. Клініка інфаркту мозку

Ішемічний інсульт (інфаркт мозку) виникає переважно в осіб середнього і похилого віку, але іноді може розвиватися й у молодих людей. Захворювання виникає у будь-який період доби, але найчастіше під час сну або відразу після нього. В окремих випадках ішемічний інсульт виникає після фізичного навантаження, психоемоційного перенапруження, вживання алкоголю. Нерідко розвитку інфаркту мозку передують ТІА у тому ж судинному басейні (близько 15-20 %).

Найхарактернішим для ішемічного інсульту є поступове, протягом кількох годин, іноді 2—3 діб, посилення осередкових неврологічних симптомів. Іноді спостерігається миготливий тип розвитку симптомів, коли ступінь їх вираженості змінюється. Приблизно в 1/3 випадків захворювання розвивається гостро, апоплектиформно. Значно рідше спостерігається псевдотуморозний розвиток інфаркту мозку, коли осередкові симптоми нарастають протягом кількох тижнів.

Характерною ознакою ішемічного інсульту є переважання осередкових неврологічних симптомів над загальнономозковими, яких іноді взагалі немає. Осередкова симптоматика у разі інфаркту мозку визначається локалізацією осередку ішемії, його розмірами, судинним басейном, в якому сталося порушення мозкового кровообігу. Свідомість звичайно зберігається або іноді буває порушеною, що проявляється легким оглушенням. Значніші розлади свідомості з розвитком сопу або коматозного стану спостерігаються лише у разі локалізації великовогнищцевого інфаркту в півкулях великого мозку, що супроводжується значним набряком головного мозку і вторинним дислокаційно-стовбуровим синдромом. Це здебільшого виникає за умови закупорки ВСА в Інтракраніальному відділі або основного стовбура СМА. Втрата свідомості наявна також у разі ішемічного інсульту в судинах вертебрально-базиліарного басейну. Ступінь і тривалість втрати свідомості є важливими прогностичними чинниками інфаркту мозку.

Ішемічні інсульти, зумовлені закупоркою або стенозом внутрішньої сонної артерії на ший, можуть проявлятися (у 12 % пацієнтів) генералізованими або фокальними епілептичними нападами.

Вегетативні розлади та менінгеальні знаки у початковий період ішемічного інсульту не виникають. Вони можуть з'являтися під час розвитку набряку тканини мозку. У багатьох хворих наявні ознаки серцевої недостатності. Часто реєструється порушення ритму серця. Артеріальний тиск буває нормальним або зниженим, але частіше спостерігається його підвищення.

6.2. Інфаркти у каротидному басейні

Ішемічні інфаркти в каротидному басейні у більшості випадків пов'язують з тромботичними або емболічними наслідками атеросклерозу артерій великого і середнього калібру (макроангіопатії), ураженням внутрішньочерепних судин дрібного калібру (мікроангіопатії), а також з кардіогенною емболією.

Тромботична або тромбоемболічна закупорка великого артеріального русла (внутрішні сонні артерії в екстракраніальному відділі або внутрішньомозкові артерії) зумовлює розвиток тотального передньоциркулярного інфаркту, що відповідає варіанту територіального інфаркту мозку. Ураження артерій дрібного калібру — кінцевих гілок великих артерій мозку в «межових зонах» здебільшого призводить до розвитку малих кортикальних інфарктів. Патологія дрібних за діаметром глибоких пенетрувальних (проникних) артерій зумовлює виникнення лакунарних інфарктів. Принагідно зауважимо, що вони не є наслідком емболії, оскільки джерела її (патологія серця та атеросклеротична бляшка екстракраніальних артерій) у таких випадках не виявляються.

6.2.1. Тотальний інфаркт у каротидному басейні

Ознаками синдрому тотального ураження в каротидному басейні є порушення моторики (геміплегія) здебільшого в поєднанні з геміанестезією всіх видів чутливості на протилежному щодо осередку боці, порушення полів зору (гомонімна геміанопсія) на тому ж боці, розлади вищих кіркових функцій відповідно ураженої півкулі головного мозку (Ворлоу и др., 1998).

Тотальний передньоциркулярний інфаркт звичайно виникає у разі тромботичної оклюзії внутрішньої сонної артерії, основного стовбура середньої мозкової артерії або її глибоких гілок, закупорки передньої мозкової артерії. Розмір близько 50 % півкульних територіальних інфарктів збільшується протягом перших діб після розвитку інсульту. Потенційними причинами збільшення осередку ураження можуть бути: прогресуючі мікроциркуляторні розлади; виникнення вираженого лактацидозу в ділянці інфарктного ядра; поява феномену депресії МК у навіколоінфарктній ділянці; наростання в часі невідповідності в утилізації глюкози та МК у межах з інфарктом ділянках; інші молекулярні механізми (утворення вільних кисневих радикалів, запальні порушення, розвиток апоптозу) (Back et al., 2004).

Для тромбозу ВСА в екстракраніальному відділі характерним є розвиток перехресного оптико-пірамідного синдрому: зниження гостроти зору або сліпота на боці закупорки в поєднанні з геміпарезом або геміплегією на протилежному боці (синдром Ласко—Ра-довича). Порушення зору залежить від припинення кровотоку в очній артерії (a. ophthalmica) — першій внутрішньочерепній гілці ВСА, що відходить у ділянці сифона і васкуляризує очне яблуко. Гомолатеральний синдром Бернара—Горнера також може виникати при тромбозі ВСА на шиї. Останнє зумовлене ураженням пери-артеріальних симпатичних волокон в оболонці сонної артерії.

У разі ліво півкульних осередків спостерігаються розлади мови типу моторної афазії, інші вищі кіркові функції (апраксія, акалькулія) порушуються дуже рідко. У разі тромбозу ВСА можуть виникати фокальні напади джексоновської (кіркової) епілепсії.

Закупорка ВСА всередині черепа також частіше зумовлюється атеросклеротичним процесом. Порівняно рідко вона виникає в ділянці сифона і супроводжується рефлексним блефароспазмом на боці ураження. Також рідко розвивається тромбоз ВСА до відходження очної артерії. Закупорка її дистальніше відходження очної артерії у більшості випадків може поширюватися до вілізівського кола, в середню і передню мозкову артерії, виключаючи в цьому разі колатеральний кровообіг, що призводить до розвитку територіального інфаркту мозку (рис. 15). Захворювання розвивається гостро, апоплектиформно і, як правило, супроводжується важким клінічним перебігом, розладами свідомості, швидким розвитком геміплегії, геміанестезії, геміанопсії. У разі лівопівкульних осередків спостерігається тотальна афазія, правопівкульних — апрак-тоагностичний синдром (апраксія, анозогнозія, автотопашозія). Спостерігаються виражені загальномоозкові симптоми: головний

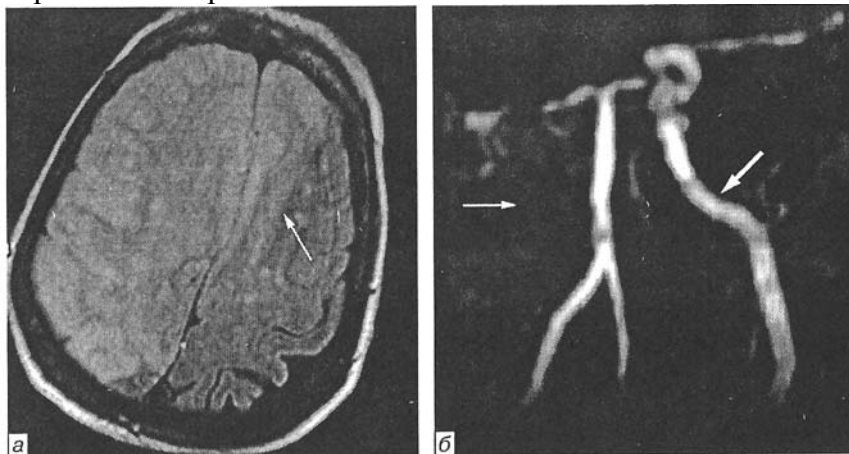


Рис. 15. Хворий П., 75 років, діагноз: гострий ішемічний територіальний інфаркт в басейні правої ВСА. Дослідження виконане через 47 год від початку захворювання:

а — МРТ головного мозку, аксіальна площина, зріз на рівні півкуль мозку. На iugIPM-

зважає на зображенні візуалізується великий гіперінтенсивний осередок інфаркту, який займає всю праву півкулю головного мозку та лобову ділянку протилежної півкулі (стрілка); б — МРА магістральних судин головного мозку, МІР-реконструкція в коронарній площині. Виявлено оклюзію правої внутрішньої сонної артерії, про що свідчить відсутність МР-сигналу (тонка стрілка), чітко виявляється ліва внутрішня сонна артерія (товста стрілка)

біль, блювання, психомоторне збудження, вторинний дислокаційний стовбуровий синдром. Такий гострий перебіг захворювання нагадує геморагічний інсульт. Значно частіше захворювання розвивається підгостро, відносно повільно, протягом 1—2 діб.

Тотальний інфаркт у басейні русла середньої мозкової артерії трапляється найчастіше (рис. 16). Як відомо, СМА васкуляризує значну частину підкірково-капсулярної ділянки мозку (базальні ядра, коліно, передні відділи заднього і частково переднього стегна внутрішньої капсули), скроневої частки, середні та нижні відділи перед- і зацентральної звивин, значну частину тім'яної частки і кутову звивину, оперкулярну ділянку, семіовальний центр. Причиною оклюзії СМА найчастіше бувають патологія серця, миготлива аритмія, інфаркт міокарда.

Закупорка середньої мозкової артерії може виникати на різних рівнях, що значною мірою визначає клінічну картину інфаркту в кожному окремому випадку. Ураження головного стовбура СМА до відходження від неї глибоких гілок зумовлює тотальний (тери-



Рис. 16. Хворий 3., 74 років, діагноз: гострий територіальний інфаркт правої лобно-скроневої ділянки. МРТ головного мозку через 22 год від початку захворювання. Т₂ТІРМ-зважає-не зображення, аксіальна площина, зріз на рівні тіл бокових шлуночків. У правій лобній і скроневої частках візуалізується неправильної форми гіперінтенсивний осередок інфаркту однорідної структури з чіткими контурами (стрілка)

торіальний) інфаркт, що проявляється геміплегією, геміанестезією, геміанопсією на протилежному щодо осередку боці тіла. Спостерігаються також парез погляду, у разі ліво-півкульної локалізації осередку — розлади мови (моторна або тотальна афазія), а правошкуль-них інфарктів — апрактоагностичний синдром.

Інфаркт у басейні глибоких гілок СМА викликає розвиток спастичної геміплегії, центрального парезу м'язів обличчя та язика, інколи розладів чутливості на боці, протилежному осередку. Ураження лівої півкулі мозку може призвести до моторної афазії.

Інфаркти в басейні задніх гілок СМА проявляються синдромом ураження тім'яної, скроневої та потиличної часток мозку, що виражається гемісенсорними порушеннями, астереогнозом, геміанопсією, а в разі лівопівкульної локалізації осередку — сенсорною афазією, аграфією, акалькулією та апраксією.

Тотальний інфаркт у басейні русла передньої мозкової артерії характеризуються парезом ноги або геміпарезом з переважним ураженням ноги на протилежному боці, значним підвищенням м'язового тону, глибоких рефлексів, появою хапального феномену, порушенням чутливості на нозі. Можуть виникати апраксія лівої руки, порушення пам'яті,

емоцій, зміни психічного стану, немотивована поведінка.

6.2.2. Малі кортикальні інфаркти

Кортикальні інфаркти в каротидному басейні — це обмежені інфаркти, які здебільшого виникають внаслідок оклюзії кінцевих гілок дрібного калібру СМА, ПМА або в «межових зонах» — територіях, васкуляризованих дистальними артеріями малого калібру

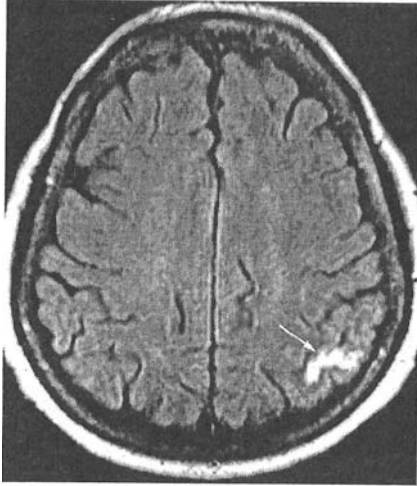


Рис. 17. Хвора Н., 78 років, діагноз: малий кортикальний інфаркт лівої тім'яної частки. МРТ головного мозку через 23 год від початку захворювання. T₂ПРМ-зважене зображення, аксіальна площина, зріз на рівні глибоких відділів півкуль головного мозку.

В лівій тім'яній частці візуалізується неправильної форми гіперінтенсивний осередок інфаркту однорідної структури з чіткими контурами (стрілка) цих судинних басейнів. Вони особливо чутливі до гемодинамічних порушень, зниження перфузійного тиску. Це здебільшого малі кортикальні інфаркти, які характеризуються симптомами ураження нової кори, порушеннями моторики, поверхневої та/або пропріоцептивної чутливості в одній кінцівці (рис. 17).

Виділяють два типи межових зон: зона з функціональними анастомозами між системами двох різних мозкових артерій (наприклад, між ПМА і СМА, ЗМА і СМА); друга зона — це поверхневі кіркові артерії та глибокі гілки СМА, що досягають кіркових гілок артерій, але не анастомозують з ними. Якраз у цих ділянках найчастіше розвиваються малі кортикальні інфаркти.

Якщо осередок ураження знаходиться в басейні кіркових гілок СМА, спостерігаються рухові розлади, порушення чутливості переважно в руці, а також сенсомоторна афазія, аграфія, алексія, акалькулія за умови лівопівкульної локалізації інфаркту. У разі правопівкульної локалізації осередку виникають анозогнозія, розлади схеми тіла.

Закупорка парацентральної гілки ПМА зумовлює монопарез стопи, який нагадує периферичний парез. Можуть спостерігатися затримка або нетримання сечі. З'являються рефлекси орального автоматизму та хапальний феномен, патологічні стопні згинальні рефлекси: Россолімо, Бехтерева, Жуковського. Виникають зміни психічного стану, зумовлені ураженням лобної частки: зниження критики, пам'яті, немотивована поведінка. Ці порушення бувають значнішими, якщо двобічні осередки інфаркту виникають у басейні передніх мозкових артерій. У разі лівобічної локалізації може спостерігатися апраксія лівої руки.

Стеноз, патологічна звивистість ВСА, а інколи навіть закупорка її в екстракраніальному відділі також можуть зумовлювати розвиток парціальних кортикальних інфарктів. За такої гемодинамічної ситуації система анастомозів забезпечує компенсацію порушень кровообігу. Тому парези кінцівок здебільшого мають кірковий характер, тобто значно частіше уражається рука, ніж нога. Рухові розлади в нозі трапляються рідко і залежать від недостатності кровообігу в басейні передньої мозкової артерії. Парез кінцівки часто поєднується із сенсорними розладами, може виникати параліч погляду.

6.2.3. Лакунарний інфаркт у каротидному басейні

Як уже зазначалося, до розвитку лакунарного інфаркту призводять ліпогіаліноз, мікроатерома, фібриноїдний некроз, гіаліноз і ангіо-некроз, що супроводжують артеріальну гіпертензію, часто ускладнену цукровим діабетом. Лакунарний інфаркт у каротидному басейні здебільшого зумовлюється ураженням окремих лентикуло-стріарних артерій, які під прямим кутом відходять від головного стовбура СМА загальною кількістю 6—12. Оскільки між сусідніми перфорівними артеріями немає функціональних анастомозів, оклюзія окремої лентикуло-стріарної артерії призводить до розвитку лакунарного інфаркту. Здебільшого це невеликі за розміром (0,5—1,0 см) глибинні інфаркти. Як відомо, лакунарний інфаркт не є наслідком кардіальної або артеріо-артеріальної емболії.

За даними літератури і нашими спостереженнями, які ґрунтуються на клініко-візуалізаційному обстеженні пацієнтів, лакунарні інфаркти в каротидному басейні найчастіше проявляються розвитком чисто моторного синдрому. Осередки ішемії локалізуються в ділянках семіовального центру (променистого пучка), суміжних із внутрішньою капсулою, у ділянці задньої третини заднього стегна внутрішньої капсули (рис. 18). У неврологічному статусі внаслідок ураження пірамідних шляхів виявляється повний моторний синдром (парез нижньої частини обличчя, руки і ноги з одного боку) або частковий, коли уражається нижня частина обличчя і рука, або рука і нога. Інші неврологічні розлади — порушення чутливості, геміанопсія, когнітивні, мовні порушення, апраксія, агнозія не характерні.

Друге місце за частотою серед каротидних синдромів лакунарного ураження після чисто рухового інсульту займає сенсомоторний інсульт (СМІ). Осередки ішемії локалізуються у задньому стегні внутрішньої капсули, променистому пучку.

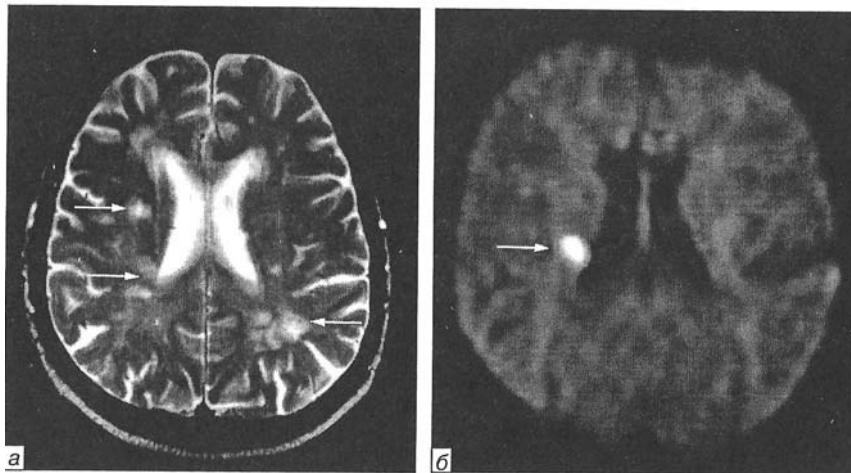


Рис. 18. Хворий П., 78 років, діагноз: лакунарний інфаркт у правій півкулі головного мозку. В анамнезі раніше перенесені лакунарні інфаркти. МРТ головного мозку через 46 год від початку захворювання: аксіальна площина, зрізи на рівні тіл бокових шлуночків:

а — Т₂-зважене зображення на фоні множинних гіперінтенсивних осередків (стрілки), свіжий ішемічний осередок виявити важко; *б* — ДЗ МРТ — гіперінтенсивний осередок ЛІ в задніх відділах тіла хвостатого ядра і суміжного заднього стегна внутрішньої капсули справа (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії свідчить про свіжий осередок ішемії

Рухові порушення у переважній більшості випадків ЛІ регресують впродовж 7—14 діб лікування; ще у третини обстежених — протягом декількох годин або однієї доби. Форми ЛІ, що швидко минають, відносять до лакунарних ТІА. Здебільшого вони зумовлюються капсулярною локалізацією осередку ішемії. Велика частина лакунарних інфарктів у зоні окремої перфорівної артерії залишаються нерозпізнаними, тобто клінічно «німими».

6.3. Інфаркти у вертебрально-базиллярному басейні

Оклюзія артерій вертебрально-базиллярного басейну (ВББ) зумовлює розвиток задньоциркулярних інфарктів (posterior circulation inarcts) з локалізацією в різних відділах

стовбура головного мозку, таламуса, потиличних часток і мозочка. Частота їх розвитку займає друге місце (20 %) після інфаркту в басейні середньої мозкової артерії (Камчатов, 2004) і становить 10—14 % у структурі всіх ішемічних інсультів (Віничук, 1999; Toi et al., 2003; Євтушенко, 2004). Згідно з даними інших авторів, у європейців патологія інтракраніальних артерій у ВББ трапляється частіше, ніж у каротидному басейні (Ворлоу и др., 1998).

Наявність у задньому ВББ артерій різного калібру з відмінними будовою, анастомозним потенціалом та з різними зонами кровопостачання дрібних, глибоких перфорівних артерій, коротких і довгих огинаючих артерій, великих артерій в екстра- та інтракраніальному відділах у більшості випадків визначає локалізацію осередку ураження, його розміри і клінічний перебіг задньоциркулярних інфарктів. Водночас індивідуальні відмінності в розташуванні артерій, різноманітність патогенетичних механізмів доволі часто визначають індивідуальні особливості неврологічної клініки гострих ішемічних інсультів у ВББ. Тому поряд із наявністю типових неврологічних синдромів лікарі нерідко спостерігають не ту клінічну картину вертебрально-базиллярного інсульту, яка описана у клінічних посібниках, а його атиповий перебіг, що утруднює визначення характеру інсульту і вибір адекватної терапії. За такої клінічної ситуації, звичайно, можуть допомогти лише методи візуалізації головного мозку.

За нашими даними, частота локалізації ішемічного інфаркту у ВББ, верифікованого методами нейровізуалізації, була різною (рис. 19). Найчастіше осередки інфаркту виявляли у ділянці мосту

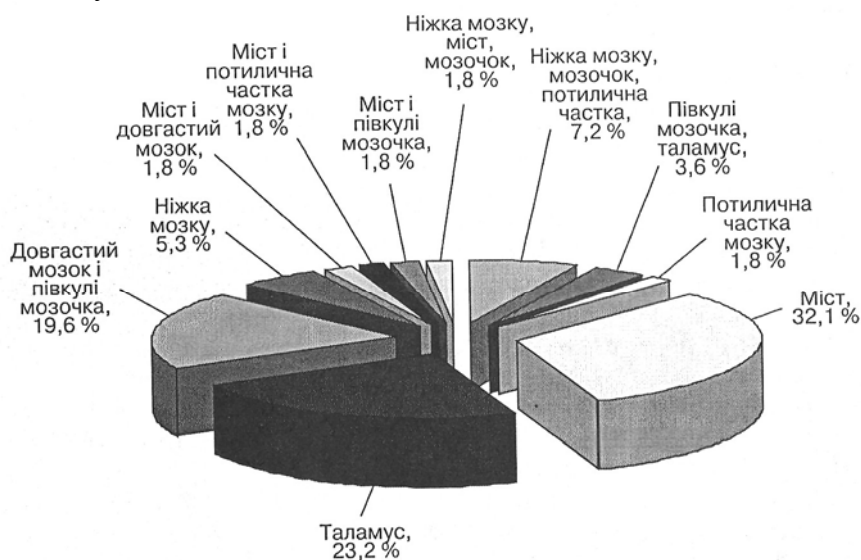


Рис. 19. Частота локалізації інфаркту у ВББ ($n = 106$)

(32,1 %), таламуса (23,2 %), рідше — у ділянці ніжок мозку (5,3 %). У багатьох обстежених (39,4 %) задньоциркулярні інфаркти зумовлювалися багатоосередковим ураженням: довгастий мозок і півкулі мозочка (19,6 %), різні відділи стовбура головного мозку і півкуль мозочка, потиличної частки мозку; півкулі мозочка і таламус. За етіологічними чинниками, згідно з критеріями TOAST, усі задньоциркулярні ішемічні інфаркти поділяють на лакунарні та не-лакунарні.

- лакунарні інфаркти внаслідок ураження дрібних парамедіан-них артерій, а також глибоких перфорівних артерій, зумовлені мікроангіопатіями на фоні артеріальної гіпертензії, нерідко поєднаної з цукровим діабетом, за відсутності джерел кардіоемболії та стенозу великих вертебрально-базиллярних артерій;

- нелакунарні інфаркти внаслідок ураження коротких і/або довгих огинаючих гілок хребтових і основної артерій за наявності джерел кардіоемболії та відсутності стенозу великих вертебрально-базиллярних артерій;

- нелакунарні інфаркти внаслідок оклюзійного ураження великих артерій (хребтових і

основної) в екстра- або інтракраніаль-ному відділах, тобто зумовлені макроангіопатіями.

Таким чином, задньоциркулярні інфаркти найчастіше спричиняються макроангіопатіями, мікроангіопатіями та кардіоемболіч-ними механізмами.

6.3.1. Лакунарні інфаркти у ВББ

Лакунарні інфаркти у ВББ виникають внаслідок ураження окремої парамедіанної гілки хребтових, основної артерій або однієї перфорівної таламогенікулярної артерії — гілки задньої мозкової артерії на фоні артеріальної гіпертензії, яка нерідко поєднується з гіперліпідемією, цукровим діабетом. Осередки ЛІ бувають круглої або неправильної форми, невеликі за розміром (0,5—1,0 см). Початок захворювання здебільшого гострий, іноді супроводжується запамороченням, нудотою, блюванням. На початковому етапі захворювання ЛІ можуть мати форму ТІА або малого інсульту.

Найчастіше виявляються чисто руховий і чисто сенсорний інфаркти, рідше — сенсомоторний інфаркт, атаксичний геміпарез, синдром дизартрії та незграбної руки.

Чисто моторний інфаркт (ЧМІ) виникає при ураженні рухових шляхів у ділянці мосту, які кровопостачаються дрібними парамедіанними артеріями, що відходять від основної артерії. Проявляється повним моторним синдромом, який супроводжується паре-

зом м'язів і руки або страждають повністю рука і нога з одного боку, чи частковим, коли парез вражає м'язи, руку або ногу. ЧМІ не супроводжуються об'єктивними симптомами розладів чутливості, явними порушенням функцій стовбура мозку, зокрема випадінням полів зору, зниженням слуху або глухотою, шумом у вухах, диплопією, мозочковою атаксією і грубим ністагмом (рис. 20, 21).

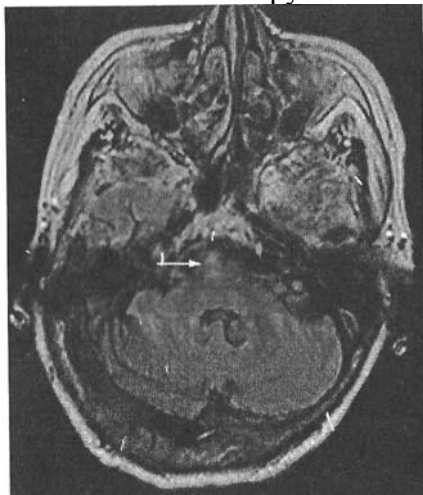


Рис. 20. Хворий К., діагноз: лакунарний інфаркт у ділянці мосту (чисто моторний інфаркт). МРТ головного мозку через 21 год від початку захворювання. Т₂ТІРМ-зважене зображення (аксіальна проекція). У правих відділах мосту візуалізується слабо гіперінтенсивний осередок (стрілка) без чітких контурів, що відповідає гострому інфаркту

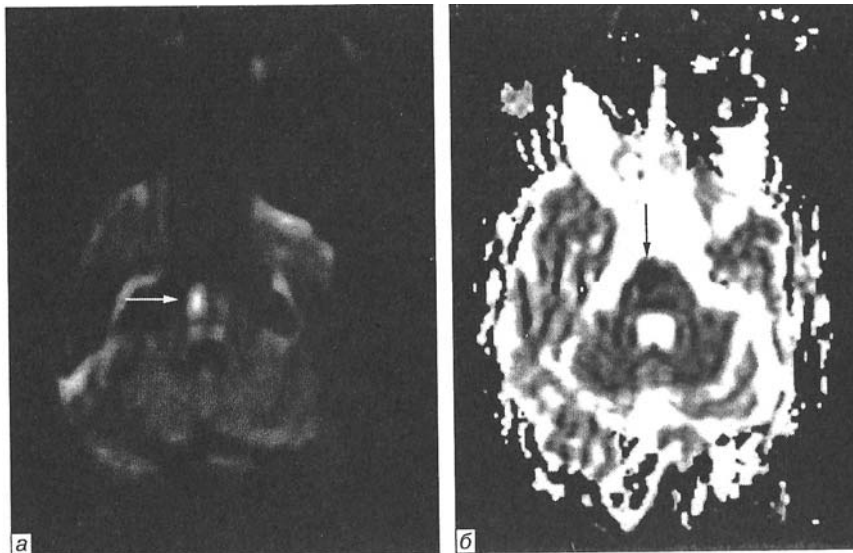


Рис. 21. Той же пацієнт: *а* — дифузійно-зважена томограма (аксіальна проекція). У правих відділах мосту визначається гіперінтенсивний яскравий осередок (стрілка) з чіткими контурами, зумовлений гострим інфарктом; *б* — карта дифузії (аксіальна проекція). У правих відділах мосту визначається гіпоінтенсивний (темний) осередок (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії, зумовленим обмеженою дифузією води внаслідок цитотоксичного набряку. Лакунарний інфаркт у правих відділах мосту

Чисто сенсорний синдром (ЧСС) виникає у разі розвитку ЛІ в ділянці латеральних відділів таламуса. Причиною його розвитку є оклюзія окремих невеликих таламогенікулярних артерій, п'ять або шість гілок яких відходять від дистального відділу ЗМА і васкуляризують вентролатеральну ділянку таламуса (рис. 22, 23). Гемісенсорний синдром буває повним і неповним. Повний гемісенсорний синдром проявляється зниженням поверхневої і/або глибокої чутливості чи онімінням шкірних покривів за гемітипом за відсутності геміанопсії, афазії, агнозії та апраксії. Неповний чистий сенсор-

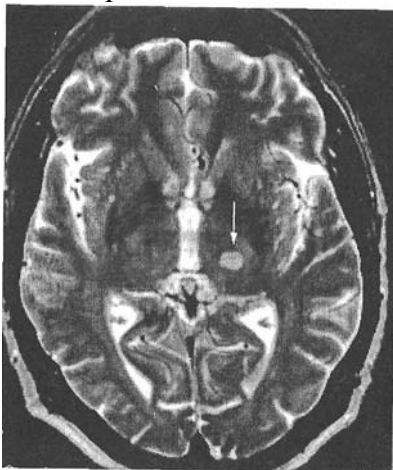


Рис. 22. МРТ головного мозку хворого М. через 60 год від початку інсульту. Т₂-зважена томограма, аксіальна проекція. Гіперінтенсивний яскравий осередок (стрілка) свідчить про лакунарний інфаркт у ділянці лівого таламуса (клінічно чисто сенсорний інфаркт)

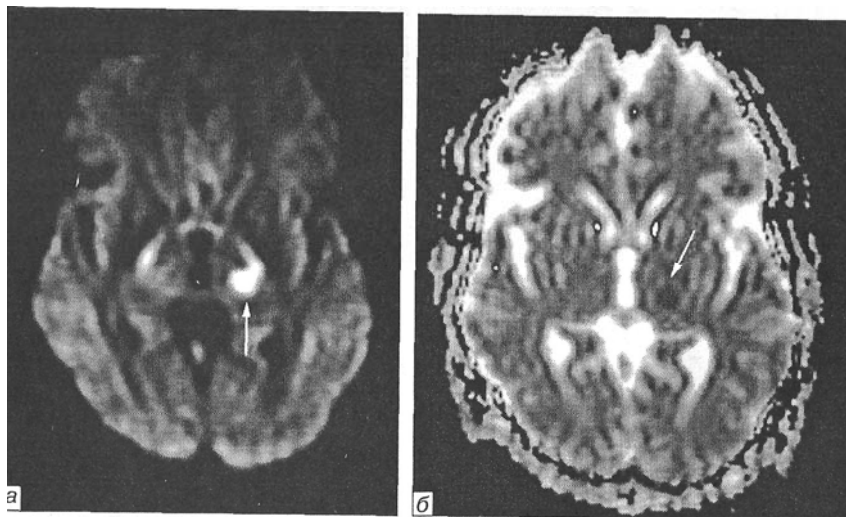


Рис. 23. Той же пацієнт: а — дифузійно-зважена томограма (аксіальна проекція), наявність гіперінтенсивного яскравого осередку в лівому таламусі (стрілка) підтверджує діагноз лакунарного інфаркту; б—карта дифузії. Виявлено слабкогіпо-інтенсивний темний осередок інфаркту в лівому таламусі (стрілка) зі зниженим коефіцієнтом дифузії

ний інфаркт характеризується розладами чутливості не на всій половині тіла, а на обличчі, руці або нозі й проявляється такими синдромами: хейро-оральним, коли порушення чутливості виникають у ділянці кута рота і долоні гомолатерально; хейро-педо-оральним, коли виникає гіпалгезія больової чутливості у ділянці кута рота, долоні та стопи з одного боку без моторних порушень.

Якщо ЛІ розвивається в ділянці таламуса й ішемія поширюється в бік внутрішньої капсули, виникає сенсомоторний інсульт. У неврологічному статусі при цьому виявляються порушення чутливості та рухів, але розлади чутливості передують порушенням моторики.

Атаксичний геміпарез формується за умови локалізації ішемії в ділянці базисної поверхні варолівого мосту. Неврологічна клініка проявляється геміатаксією через ураження волокон денторуброта-ламічного тракту, а також помірною слабкістю ноги, легким парезом руки. *Синдром дизартрії і незграбної руки* (dysarthria-clumsy-hand syndrome) виникає у разі розвитку ЛІ в базальних відділах мосту і супроводжується дизартрією та вираженою дисметрією руки і ноги.

Лакунарні інфаркти у ВББ характеризуються хорошим відновленням неврологічних функцій впродовж 7—14 діб. У деяких випадках після лікування виявляється незначна неврологічна симптоматика (дизестезія, біль), яка не впливає на виконання пацієнтами своїх колишніх обов'язків та їхню повсякденну життєву активність (1 бал за шкалою Ренкіна).

6.3.2. Нелакунарні інфаркти у ВББ

Клінічна картина нелакунарних інфарктів, спричинених ураженням коротких і/або довгих огинаючих гілок хребтової та основної артерій за наявності джерел кардіоемболії та відсутності стенозу великих вертебрально-базиліарних артерій, залежить від рівня ураження артеріального русла, локалізації та розміру ішемічного осередку.

Закупорка задньої нижньої мозочкової артерії (ЗНМА) проявляється альтернувальним синдромом Валленберга—Захарченка. Його класичні ознаки: системне запаморочення, нудота, блювання, дизартрія, дисфонія, порушення чутливості на обличчі за сегментарним дисоційованим типом у зонах Зельдера, синдром Бер-нара—Горнера, мозочкова атаксія на боці осередку ураження в поєднанні з руховими розладами, гіпестезією больової та температу-

рної чутливості за гемітипом на протилежному боці. Такими ж неврологічними порушеннями характеризується закупорка інтрак-раніального відділу хребтової артерії на рівні відходження її від задньої нижньої мозочкової артерії та парамедіанних артерій.

Нерідко у клінічній практиці виявляються варіанти синдрому Валленберга—Захарченка,

який виникає у разі оклюзивних уражень парамедіанних або латеральних гілок ЗНМА і проявляються системним запамороченням, ністагмом, мозочковою атаксією. На МРТ головного мозку у пацієнтів виявляються осередки інфаркту у медіальних або латеральних відділах довгастого мозку і нижніх відділах півкуль мозочка.

У разі кардіоемболічної оклюзії парамедіанних або коротких огинаючих гілок основної артерії виникають нелакунарні інфаркти у ділянці мосту. Неврологічна клініка їх була гетерогенною і залежала від ступеня ураження артеріального русла та локалізації осередку інфаркту. Закупорка парамедіанних артерій мосту проявляється альтернувальними синдромами Фовілля — периферичний парез м'язів і зовнішнього прямого м'яза ока на боці осередку з контрлатеральним геміпарезом або Мійяра—Гублера периферичний парез м'язів на боці ураження і геміпарез на протилежному боці.

Якщо закупорені гілки основної артерії, що кровопостачають середній мозок, уражається окоруховий нерв на боці осередку і виникають геміплегія на протилежному боці (синдром Вебера), або геміатаксія та атетоїдні гіперкінези в контрлатеральних кінцівках (синдром Бенедикта), або інтенційний тремор, геміатаксія та м'язова гіпотонія (синдром Клода). При інфаркті в басейні артерії чоти-ригорбикового тіла виникають параліч погляду догори та парез конвергенції (синдром Паріно), які поєднуються з ністагмом.

Двобічні інфаркти в басейні парамедіанних артерій характеризуються розвитком тетрапарезу, псевдобульбарного синдрому і мозочкових симптомів.

Інфаркт мозочка виникає гостро внаслідок кардіальної або артеріо-артеріальної емболії передньої нижньої мозочкової артерії (ПНМА) або верхньої мозочкової артерії й супроводжується загально-мозковими симптомами, порушенням свідомості. Закупорка ПНМА зумовлює розвиток інфаркту в ділянці нижньої поверхні півкуль мозочка і мосту. Основними симптомами здебільшого бувають запаморочення, шум у вухах, нудота, блювання, парез м'язів за периферичним типом, мозочкова атаксія, синдром Бернера—Горнера на боці осередку ураження. У разі оклюзії верхньої мозочкової артерії виникає інфаркт у середній ділянці

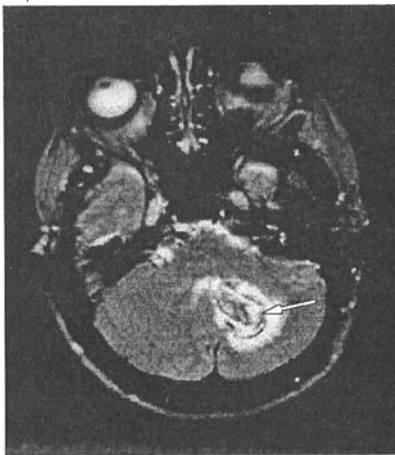


Рис. 24. МРТ головного мозку хворого А., 52 років, на 3-тю добу від початку інсульту. Т₂-зважене зображення (аксіальна проекція).

У лівій гемісфері мозочка визначається гетерогенної інтенсивності ділянка (стрілка), зумовлена розвитком геморагічного інфаркту з компресією IV шлуночка мозку і перифокальним набряком

півкуль мозочка, який клінічно супроводжується запамороченням, нудотою, мозочковою атаксією на боці осередку (рис. 24). Церебелярні ішемічні інфаркти виникають також у разі закупорки хребтової або основної артерії.

Закупорка внутрішньої слухової (лабіринтної) артерії, яка у більшості випадків бере початок від ПНМА (може відходити і від основної артерії) і є кінцевою, може виникати ізольовано і проявляється системним запамороченням, однобічною глухотою без ознак ураження стовбура головного мозку або мозочка.

Закупорка задньої мозкової артерії або її гілок (шпорна і тім'яно-потилична артерії) зазвичай супроводжується контрлатеральною гомонімною або квадрантною геміанопсією, зоровою агнозією при збереженні макулярного зору. Спостерігаються також зорова агнозія, явища метаморфопсії. У разі лівобічної локалізації осередку можуть виникати алексія, сенсорна та семантична афазії. Трапляються також двобічні ураження, які супроводжуються сліпотою або зоровими галюцинаціями (картина замерзлого скла). Ураження гілок задньої мозкової артерії, що васкуляризують кору тім'яної частки на межі з потиличною, призводить до різноманітних кіркових синдромів: дезорієнтації у місці та часі, порушення оптико-просторового гнозису. Великовогнищеві інфаркти потиличної частки мозку супроводжуються геморагічною трансформацією (рис. 25).

Таламічні інфаркти виникають внаслідок ураження глибоких гілок таламо-субталамічних артерій, що відходять від проксимального відділу задньої мозкової артерії. Оклюзія їх супроводжується пригніченням свідомості, парезом погляду догори, нейропсихологічними порушеннями, розладами пам'яті (антероградна або ретроградна амнезія), контрлатеральною гемігіпестезією. Ці порушення бувають набагато значнішими, якщо виникають двобічні

таламічні осередки інфаркту (рис. 26). Можуть виникати синдром акінетичного мутизму, амнестичний синдром, таламічна деменція. Двобічний таламічний інфаркт зумовлюється атероматозною або емболічною оклюзією загальної ніжки таламо-субталамічної артерії. Як відомо, у 30 % випадків парамедіанні гілки цієї артерії, що досягають таламусів, беруть початок загальною ніжкою тільки від однієї ЗМА і живлять кров'ю задньомедіальні його відділи.

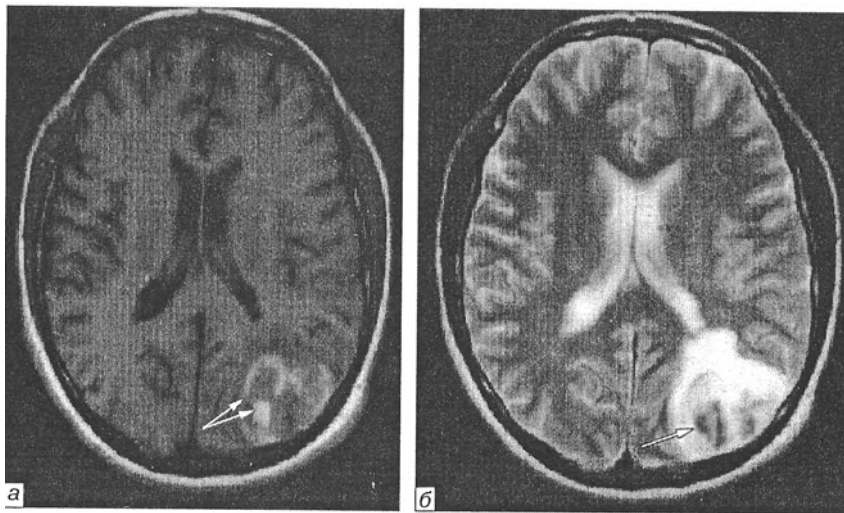


Рис. 25. МРТ головного мозку хворого К., 37 років, на 4-ту добу від початку інсульту: *а* — гіперінтенсивні ділянки на T^* зваженому зображенні (стрілки); *б* — гіпоінтенсивні ділянки на T_2 -зваженому зображенні (стрілка) відповідають геморагічному інфаркту в потилично-тім'яних частках лівої півкулі головного мозку

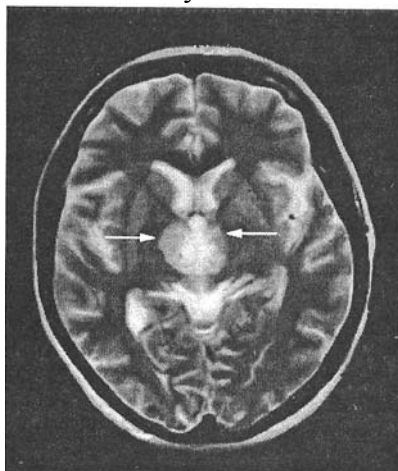


Рис. 26. МРТ головного мозку хворої Ф., 66 років, на 3-тю добу від початку інсульту. Т₂-зважене зображення (аксіальна проекція).

Двобічний таламічний інфаркт з високим ризиком кардіальної емболії (миготлива аритмія). На рівні підкіркових структур визначаються симетричні (більше справа) гіперінтенсивні світлі великі ділянки в таламусах (стрілки), що відповідають ішемічному інфаркту

Окклюзія глибоких таламогенікулярних артерій, кількість яких сягає 5—6 гілок і які забезпечують кров'ю значну частину венстро-латеральної ділянки таламуса, його вентральні та медіальні ядра, зумовлює розвиток нелакунарного інфаркту латеральної ділянки таламуса. Клінічно наявний таламічний синдром Дежерина—Рус-си, який супроводжується геміанестезією, гіперпатією, геміалгією, геміатаксією, геміанопсією, минулим геміпарезом на протилежному щодо осередку ураження боці. Можливі вегетативні та трофічні порушення з неприємними больовими відчуттями, що виникають спонтанно або після дотику через декілька місяців після інсульту (таламічний біль). Можуть виникнути гіперкінез хореоате-тозного типу або гемібалізм, «таламічна» рука.

Закупорка задніх ворсинчастих артерій — гілок ЗМА, що вас-куляризують подушку, задній відділ таламуса, колінчасті тіла, зазвичай проявляється контрлатеральною гомонімною геміанопсією, інколи порушеннями психічної діяльності.

Ураження хребтової артерії може виникати на рівні екстра-або інтракраніального відділу. У разі закупорки екстракраніально-го відділу хребтової артерії спостерігаються короточасна втрата свідомості, системне запаморочення, порушення слуху, зору, око-рухові та вестибулярні розлади, порушення статичної і координації рухів. До цих симптомів приєднуються парез кінцівок, розлади чуття. Можуть виникати напади раптового падіння — дроп-атаки з втратою м'язового тону. Нерідко спостерігаються вегетативні розлади, гіперсомнія, порушення дихання, серцевої діяльності. На МРТ головного мозку виявляються інфарктні осередки у ділянці латеральних відділів довгастого мозку і нижніх відділів півкуль мозочка.

Закупорка інтракраніального відділу ХА частіше проявляється альтернувальним синдромом Валленберга—Захарченка, який у класичному варіанті виявляється і в разі окклюзії ЗНМА. При двобічному ураженні ХА виникає бульбарний синдром, наявні розлади дихання, серцевої діяльності. До цих симптомів приєднуються парези кінцівок. Якщо перебіг захворювання гострий, розвиваються втрата свідомості, глибока кома.

У разі окклюзії основної (базиллярної) артерії виникають симптоми ураження мосту, середнього мозку, гіпоталамуса, мозочка, інколи приєднуються симптоми, пов'язані з ушкодженням кіркових відділів потиличних часток мозку.

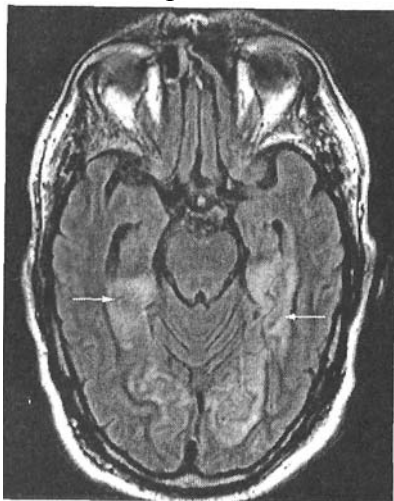


Рис. 27. МРТ головного мозку хворого Н., 80 років, через 24 год від початку захворювання. Т₂ТІРМ-зважене зображення.

Симетрично з двох боків визначаються великі гіперінтенсивні вогнища ішемічного інфаркту В МеДІО-СКРОНЕвО-ПОТИЛИЧНИХ ДІЛЯНКАХ (СТРІЛКИ) ГОЛОВНОГО МОЗКУ

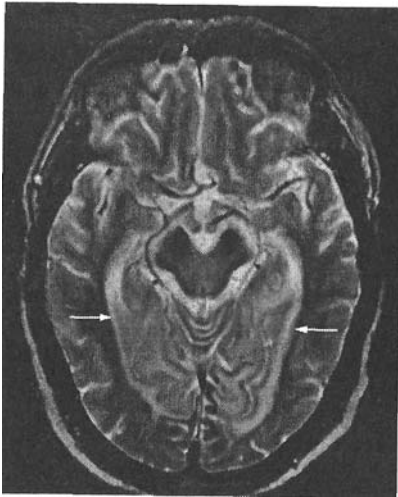


Рис. 28. МРТ головного мозку того ж хворого через 8 діб від початку захворювання. Т₂-зважене зображення.

Виявлено неоднорідні симетричні зміни МР-сигналу в медіо-скронево-потиличні ділянках головного мозку, зумовлені сформованим двобічним великовогнищевим інфарктом головного мозку

Клінічна картина гострої закупорки основної артерії характеризується втратою свідомості, окоруховими порушеннями, зумовленими ураженням III, IV, VI пар черепних нервів, розвитком три-зму, тетрапарезу або тетраплегії, порушеннями м'язового тону (короткочасна децеребраційна ригідність, горметонічні судоми, що змінюються м'язовою гіпо- і атонією). Спостерігаються мозочкові симптоми, іноді «кіркова сліпота». Наявні гіпертермія, розлади вітальних функцій. Кінець у більшості випадків летальний.

Гостра емболічна оклюзія основної артерії у ділянці розгалуження на ЗМА призводить до розвитку ішемії ростральних відділів стовбура головного мозку і двобічного ішемічного інфаркту в басейні кровопостачання задніх мозкових артерій (рис. 27, 28). Такий інфаркт проявляється кірковою сліпотою, окоруховими порушеннями, амнезією, гіпертермією, галюцинаціями, розладами сну, а поширення інфарктного осередку на медіобазальні відділи скроневої частки півкуль великого мозку зумовлює виникнення

амнезії, розладів пам'яті типу корсаковського синдрому, емоційно-афективних порушень.

Таким чином, задньоциркулярні ішемічні інфаркти різні за етіологією, гетерогенні за механізмом розвитку, мають різний клінічний перебіг і неоднакові наслідки.

Ступінь порушення неврологічних функцій у разі гострої вертебрально-базиллярної недостатності, а також оцінку динаміки змін клінічних проявів визначають за шкалою В. Hoffenberth і співавторів (1990), яка передбачає оцінку таких клінічних параметрів:

1. Запаморочення (при розгинанні або поворотах голови).
2. Порушення слуху, шум у вухах.
3. Головний біль у потилиці.
4. Внутрішня або зовнішня офтальмоплегія.
5. Дефекти полів зору, затуманювання зору, фотопсії.
6. Пірамідні знаки.
7. Порушення чутливості.
8. Мозочкові симптоми.
9. Напади раптового падіння без знепритомнення (drop-attacks).
10. Бульбарні симптоми.
11. Транзиторна глобальна амнезія.

За цією шкалою кожний пункт оцінюється в балах (від 0 до 3), загальна сума балів — 33. Оцінка клінічних проявів від 1 до 11 балів свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня, 12—22 балів — середнього ступеня, від 22 до 33 балів — тяжкого ступеня.

6.3.3. Клініко-анатомічні кореляції вертебрально-базиллярних ішемічних інсультів

Як відомо, вертебрально-базиллярна судинна система утворюється великими артеріями (хребтовими та основною) в екстра- та інтра-краніальному відділах та їх гілками — короткими або круговими та довгими огинаючими артеріями, а також дрібними, глибокими перфорівними артеріями, які беруть початок від задньої мозкової артерії (Ворлоу и др., 1998). Частота їхнього ураження різна. Згідно з даними L.P. Cariaп, B. Tettenborn (1992), 43 % інфарктів у вертебрально-базиллярному басейні виникають внаслідок оклюзії великих артерій (хребтових та основної), 20 % — внаслідок артеріо-артеріальної емболії, 19 % — внаслідок кардіогенної емболії та у 18 % випадків спостерігається ураження дрібних і глибоких пер-форівних артерій. Природно, на підставі клінічних даних немож-

ливо точно визначити артеріальну локалізацію осередку ураження. Використовуючи сучасні методи нейровізуалізації мозкових структур (СКТ, МРТ, ДВ МРТ) і судинної системи (МР-ангіографії) головного мозку, можна детальніше описати ішемічні інфаркти у ВББ з урахуванням судинної території кровопостачання.

Клініка лакунарних інфарктів у ВББ. Ураження дрібних парамедіанних і глибоких перфорівних артерій за відсутності джерел кардіосмболії та стенозу великих артерій призводить до таких порушень.

Судинний басейн	Неврологічні порушення
Ураження окремих парамедіанних артерій, що відходять від основної артерії	<i>Чисто моторний синдром</i> — осередок ішемії локалізується в ділянці основи мосту: повний моторний синдром — парез м'язів і руки або парез руки і ноги з одного боку; неповний (частковий) — парез м'язів і руки або ноги; відсутність порушень чутливості та явних розладів функції стовбура мозку
Ураження парамедіанних артерій основної артерії	<i>Атаксичний геміпарез</i> : геміатаксія; помірна слабкість ноги; легкий парез руки
	<i>Синдром дизартрії та незграбної руки</i> : дизартрія; виражена дисметрія руки і ноги
Ураження окремих таламогенікулярних артерій	<i>Чисто сенсорний синдром</i> — осередок ішемії локалізується в ділянці латеральних відділів таламуса: повний сенсорний синдром — зниження поверхневої і/або глибокої чутливості за гемітипом при відсутності геміанопсії, афазії, агнозії й апраксії; неповний — зниження чутливості на обличчі, руці або стопі; хейро-оральний синдром — порушення больової чутливості в ділянці кута рота та долоні гомолатерально; хейро-педо-оральний синдром — гіпалгезія больової чутливості в ділянці кута рота, долоні та стопи з одного боку без моторних розладів
Ураження таламогенікулярних артерій	<i>Сеисомоторний лакунарний інсульт</i> — осередок ішемії з латеральних відділів таламуса поширюється на прилеглу тканину внутрішньої капсули: порушення чутливості та рухів з одного боку, однак розлади

чутливості передують порушенням моторики

Клініка нелакунарних інфарктів у ВББ. Ураження коротких і/або довгих огинаючих гілок ХА або ОА за наявності джерел кар-діоемболії та відсутності стенозу великих артерій призводить до таких порушень.

Судинний басейн

Задня нижня мозочкова артерія

Неврологічні порушення

Альтернувальний

синдром

Валленбер-га—Захарченка: запаморочення, нудота, блювання, дизартрія, дисфонія; синдром Берн ара—Горнера; порушення чутливості па обличчі в зонах Зельдера; мозочкові порушення на боці осередку; рухові розлади і гемігіпестезія з протилежного боку

Ураження парамедіанних артерій, хребтових артерій, медіальних або латеральних гілок ЗНМА

Варіанти синдрому Валлепберга—Захарченка: системне запаморочення; ністагм; мозочкова атаксія На МРТ: осередки інфаркту в медіальних або латеральних відділах довгастого мозку і нижніх відділах півкуль мозочка

Окклюзія парамедіанних або коротких огинаючих гілок основної артерії

Нелакунарні Інфаркти в ділянці мосту проявляються альтернувальними синдромами: Фовілля — периферичний парез м'язів і зовнішнього прямого м'яза ока на боці осередку з контрлатеральним геміпарезом; Мійяра—Гублера — периферичний парез м'язів на боці осередку і геміпарез з протилежного боку

Закупорка гілок основної артерії, що кровопостачають середній мозок

Нелакунарні інфаркти в ділянці ніжок мозку проявляються альтернувальними синдромами: Вебера — ураження окорухового нерва на боці осередку і геміплегія з протилежного боку; Бенедикта — ураження окорухового нерва на боці осередку та геміатаксія або атетоїдні гіперкинези в протилежних кінцівках; Клода — ураження окорухового нерва на боці осередку та інтенційний тремор, геміатаксія, м'язова гіпотонія з протилежного боку

Ураження артерії чотиригорби-кового тіла

Синдром ГТаріно — парез погляду дуги і недостатність конвергенції Ністагм

Двобічні інфаркти в басейні парамедіанних або коротких огинаючих артерій основної артерії

Тетрапарез Псевдобульбарний синдром Мозочкові порушення

Інфаркт мозочка

закупорка передньої нижньої мозочкової артерії	Загальнономозкові симптоми, порушення свідомості Запаморочення, шум у вухах, нудота, блювання <i>На боці осередку</i> : парез мімічних м'язів за периферичним типом; синдром Бернара—Горнера; мозочкова атаксія На МРТ осередок інфаркту в ділянці нижньої поверхні мозочка і мосту
--	---

закупорка хребтових артерій та основної артерії	Розвиток церебелярних інфарктів
---	---------------------------------

закупорка верхньої мозочкової артерії	Запаморочення, нудота, блювання Мозочкова атаксія на боці осередку На МРТ осередок інфаркту формується в середній частині півкуль мозочка
---------------------------------------	---

Закупорка внутрішньої слухової (лабіринтової) артерії	Системне запаморочення Однобічна глухота Відсутність ознак ураження стовбура головного мозку або мозочка
---	--

Закупорка задньої мозкової артерії	Зорова агнозія при збереженні макулярного зору Контрлатеральна гомонімна або квадрантна геміанопсія Сенсорна, амнестична або семантична афазія, алексія у разі лівобічної локалізації осередку інфаркту Зорові галюцинації, сліпота при двобічному ураженні
------------------------------------	---

Ураження гілок ЗМА: шпорної та тім'яно-потиличної артерій	Кіркові синдроми ураження тім'яної частки на межі з потиличною; дезорієнтація в місці та часі; зорово-просторові порушення, розлади оптико-просторового гнозису
---	---

Таламічні інфаркти оклюзія таламо-субталамічної артерії (гілка догори ЗМА)	Порушення свідомості Парез погляду Нейропсихологічні порушення, розлади пам'яті (антеро- або ретроградна амнезія) Контрлатеральна гемігіпестезія
--	--

оклюзія загальної ніжки таламо-субталамічної артерії	Розвиток <i>двобічного таламічного Інфаркту</i> . порушення свідомості; парез погляду догори; амнезія, таламічна деменція; синдром акінетичного мутизму; амнестичний синдром
--	--

оклюзія таламогенікулярних артерій	Синдром Дежерина—Русси: минуций контрлатеральний геміпарез; геміанестезія, геміалгія, парестезії, гіперпатія (таламічний біль); гіперкінези хореоатетозного типу або гемібалізм — на протилежному боці таламічна рука
---	---

Закупорка задніх ворсинчатих артерій (гілки ЗМА)	Інфаркт в ділянці задніх відділів таламуса (подушки), колінчатих тіл: порушення психічної діяльності; контрлатеральна геміанопсія
---	---

Ураження великих артерій ХА або ОА в екстра- або інтракраніальних відділах призводить до таких порушень.

Судинний басейн	Неврологічні порушення
-----------------	------------------------

Закупорка
хребтових артерій
на екстракраніаль-
ному рівні

Інфарктні осередки в латеральних відділах довгас-
того мозку і нижніх відділах півкуль мозочка:
короткочасна втрата свідомості; системне
запаморочення; порушення зору, слуху; окорухові та
вестибулярні розлади; порушення статичної і координації
рухів; парези кінцівок; порушення чутливості; напади
дроп-атак; вегетативні розлади, порушення дихання,
серцевої ДІЯЛЬНОСТІ

на інтракраніально-
му рівні

Альтернувальний синдром Валленберга—Захарчу
нка, що в класичному варіанті виявляється і в Р³¹
закупорки ЗНМА

двобічне ураження
ХА

Бульбарний синдром — дисфагія, дизартрія, ДИС"
фонія Порушення дихання І серцевої діяльності
Порушення свідомості у разі важкого перебігу з^а
хворювання

Закупорка основної
артерії

Супроводжується ураженням мосту, середнього
мозку, мозочка:

втрата свідомості; окорухові розлади (патологія ІІІ,
ІV, VI пари черепних нервів); тризм; тетраплегія;
порушення м'язового тону; децеребраційна ригідність
(короткочасна); горметонічні судоми, що змінюються
гіпо- або атонією; мозочкові порушення; «кіркова
сліпота»; гіпертермія, розлади вітальних функцій;
несприятливі наслідки

Закупорка основної
артерії в ділянці розга-
лування

Ознаки ураження ростральних відділів стовбура
мозку і двобічний інфаркт у басейні ЗМА: «кіркова
сліпота»; окорухові порушення; гіпертермія; зорові
галюцинації; амнезія, розлади пам'яті по типу
корсаковського синдрому; порушення сну;
несприятливі наслідки.

іакими є особливості неврологічної клініки задньоциркуляр-них інфарктів з урахуванням
артеріальної локалізації ішемічного осередку. Поза сумнівом, крім описаних може виникати
атипова картина захворювання. Знання особливостей неврологічної клініки інфарктів у ВББ
важливе для практичного лікаря, вибору адекватних методів терапії та визначення
довгострокового функціонального прогнозу.

6.4. Особливості клінічного перебігу ішемічного інсульту в різні періоди після його розвитку

Наведені у попередніх розділах дані свідчать, що клінічний перебіг ішемічного інсульту
здебільшого визначається трьома чинниками: *калібром ураженої артерії, локалізацією осередку інфаркту та його розмірами і патогенетичним механізмом розвитку захворювання.*
Зокрема, у разі закупорки ВСА всередині черепа, головного стовбура СМА, основної артерії та
за наявності двобічної оклюзії хребтових артерій спостерігається гостра апоплексична форма
інфаркту мозку. Гострий розвиток захворювання характерний також для кардіоемболічного

інсульту на відміну від тромботичного, зумовленого судинною мозкового недостатністю. Для останніх варіантів

інсульту характерне поступове посилення симптомів або їх миготіння протягом кількох годин або 1—2 діб. Осередкова симптоматика у таких випадках переважає над загальномозковою. Топічна характеристика неврологічного дефіциту відповідає ураженню певного судинного басейну.

Клінічний перебіг ішемічного інсульту також має свої особливості залежно від періоду після його розвитку. Тому, на нашу думку, доцільно нагадати прийняті стадії, або періоди еволюції інсульту, уточнити їх тривалість.

Питання стадійності розвитку судинних захворювань головного мозку завжди було в центрі уваги клініцистів. Не випадково ще в 1969 р. експерти ВООЗ, а потім Міжнародна нарада за участю Комітету експертів ВООЗ із судинної патології, яка відбулася 1970 р. у Монако, визначили поняття «гострий» та «хронічний» періоди інсульту (Marguadsen, 1969). У прийнятих документах була схвалена пропозиція, згідно з якою гострий період охоплює 21 добу з початку розвитку інсульту. Після 3 тиж починається хронічна стадія захворювання тривалістю до року.

Пізніше, в 1970 р., експерти ВООЗ переглянули прийняті рішення і рекомендували вважати гострою стадією перші 48 год після початку виникнення інсульту. Насправді, у більшості хворих особливо важкий стан спостерігається в перші 2—3 доби, потім процес стабілізується (Луньов, 1975). Деякі автори (Шефер та ін., 1970) виділяють найгостріший період; це перші години розвитку інсульту. На думку Л.М. Попової (1978), цей період охоплює перші 7 діб з початку захворювання. Б.С. Віленський (1995) вважає, що обґрунтовано визнавати гострою стадією тривалість часу, протягом якого посилюється загально мозкова і/або осередкова симптоматика. Автор виділяє також підгостру стадію. Це період, коли загальний стан хворого стабілізується і немає безпосередньої загрози для його життя.

Передусім слід зазначити, що й дотепер у наукових публікаціях гострим періодом інсульту вважають 21-шу добу після його розвитку. На нашу думку, ці погляди відповідають потребам практики охорони здоров'я. Слід також погодитися з пропозицією Б.С. Віленського (1995) щодо необхідності виділення в межах гострого періоду гострої та підгострої стадій. Виходячи з наведених міркувань, нам здається, що гострою стадією доцільно вважати перші 7 діб після розвитку інсульту, а підгострою — період, що охоплює 8-му—21-шу добу. Разом з тим зазначаємо, що виділення стадій захворювання є умовним, оскільки час, протягом якого спостерігається прогресування симптомів, а потім їх поступовий

регрес, надзвичайно мінливий і важко з'ясувати, коли одна стадія переходить в іншу.

Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб, виділяють період віддалених наслідків після перенесеного інсульту, або залишкових явищ. Він починається через рік після розвитку інсульту; через 2 роки визначають період стійких залишкових явищ.

Для оцінки кінцевих результатів лікування та наслідків мозкового інсульту Європейське регіональне бюро ВООЗ у межах різних стадій після розвитку інсульту рекомендує виділяти ще окремі періоди, протягом яких доцільно проводити моніторинг основних статистичних показників: 1) летальність у перші 3 доби, через 28 діб, 3 міс, 1 і 2 роки; 2) рівень інвалідності через 3 міс, 1 і 2 роки; 3) частоту розвитку повторних ПМК протягом першого року після інсульту; 4) повсякденну життєву активність (ПЖА), або функціональну спроможність після лікування, через 3 міс та один рік після інсульту.

Відомо, що для судинних захворювань головного мозку крім стадійності характерна фазність клінічного перебігу — прогресування симптомів і поступовий їх регрес. Тому важливе значення має вивчення особливостей клінічного перебігу мозкового інсульту в різні періоди після його виникнення. Фазність особливо характерна для гострого періоду ішемічного інсульту з різними типами клінічного перебігу: регресуючим, рецидивуючим і прогресуючим.

Регресуючий тип клінічного перебігу ішемічного інсульту переважно спостерігається у тих випадках, коли помірний неврологічний дефіцит виникає у хворих з доволі високим

коронарним резервом і незначним дефіцитом МК. У процесі лікування внаслідок перебудови внутрішньосистемних взаємовідносин, що проявляються нормалізацією ЧСС, зниженням середнього АТ, збільшенням серцевого викиду, відбувається приріст регіонарного і загального об'ємного МК. Починаючи з 2—3-ї доби після інсульту неврологічні порушення поступово регресують, ступінь відновлення їх зростає на 8—14-ту добу і досягає максимуму на 21-шу добу (варіант малого або лакунарного інсульту).

Рецидивуючий тип клінічного перебігу характеризується погіршенням стану хворого, яке розвивається на тлі регресу неврологічних порушень у різні періоди після розвитку інсульту. Найчастіше рецидиви виникають протягом 1—2 тиж після інсульту. Вони зумовлюються поглибленням осередкової симптоматики, вираженість якої зростає на тлі високих показників середнього АТ, соматичних ускладнень. Рецидивуючий перебіг захворювання проявляється набряком головного мозку, формуванням нових ішеміч-

них осередків, нерідко симптомною геморагічною трансформацією інфаркту. На 14—21-шу добу після інсульту вірогідність виникнення рецидиву ішемії зменшується. У випадках неадекватної терапії рецидивуючий тип перебігу інсульту може трансформуватися у прогресуючий.

Прогресуючий тип клінічного перебігу ішемічного інсульту найчастіше спостерігається у хворих з вираженим неврологічним дефіцитом на 2—7-му добу після інсульту: поглиблюються гемодинамічні розлади, наростає набряк головного мозку, виникає дислокаційно-стовбуровий синдром з порушенням життєво важливих функцій організму і втратою свідомості. У таких випадках здебільшого мають місце несприятливі наслідки інсульту.

Безумовно, для визначення типу клінічного перебігу ішемічного інсульту, а також довготривалого функціонального прогнозу слід враховувати й інші параметри: вік хворого, стан свідомості, вираженість парезу кінцівок і парезу погляду в 1-шу добу захворювання, ступінь чутливих порушень, розлади мови. Тип перебігу інсульту визначається й іншими чинниками. Зокрема, рецидивуючий тип може спричинюватися повторною кардіогенною або арте-ріо-артеріальною емболією. Тип перебігу та наслідки інсульту залежать також від супутньої соматичної патології, об'єму, адекватності та своєчасності терапевтичних заходів.

Такі особливості клінічного перебігу в різні періоди після розвитку ішемічного інсульту. Знання їх надзвичайно важливе для об'єктивної оцінки резервів компенсації церебрального і системного кровообігу, вибору адекватних методів лікування, а також визначення довгострокового функціонального прогнозу ішемічного інсульту.

Важливе значення для оцінки вираженості неврологічного дефіциту, ступеня відновлення неврологічних функцій у хворих, які перенесли інсульт, має система бальної оцінки різних клініко-неврологічних параметрів у різні періоди захворювання.

У країнах Західної Європи використовується Європейська шкала оцінки неврологічних порушень у разі інсульту (Hautson et al., 1994). Вона враховує широкий спектр післяінсультних розладів і на підставі сумарного клінічного балу (від 0 до 100) дає можливість оцінювати стан хворого на мозковий інсульт з різним ступенем вираженості неврологічного дефіциту. Норму приймають за 100 балів, сумарний клінічний бал менше 25 відповідає коматозному стану. Однак ця шкала також доволі складна, громіздка, незручна для користування.

Національний інститут здоров'я США у 1994 р. запропонував шкалу інсульту — National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), згідно з якою бал 0 характеризує нормальний стан, 34 бали — коматозний (табл. 2). Сумарний бал клінічних проявів від 3 до 8 свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості, 9—12 балів — про порушення середнього ступеня тяжкості; від 13 до 15 — тяжкі порушення, більше 15 — про надто тяжкий стан хворого.

Широкого застосування набула Скандинавська шкала оцінки неврологічного дефіциту хворих на мозковий інсульт, запропонована у 1985 р. (табл. 3). Кількість балів коливається від 0 (коматозний стан) до 60 (немає змін у її неврологічному статусі).

В європейських країнах використовується її скорочений варіант (Saunders et al., 1995) (табл. 4). Максимальна кількість балів за цією шкалою — 22. Сума балів 2—6 свідчить про

тяжкий неврологічний дефіцит, 7—14 — про дефіцит середнього ступеня тяжкості, 15—21 — про легкий ступінь вираженості неврологічних порушень.

Таблиця 1 Шкала NIHSS

№ п/п	Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
1А	Свідомість	Не змінена	0
		Оглушення	1
		Сопор	2
		Кома	3
ЇВ	Реакція на запитання	Відповідає правильно на два запитання	0
		Відповідає правильно на одне запитання	1
		Не відповідає	2
1С	Реакція на команди	Виконує правильно дві команди	0
		Виконує правильно одну команду	1
		Не виконує жодної	2
2	Парез погляду	Немає	0
		Частковий	1
		Повний	2
3	Поля зору	Збережені	0
		Часткова геміанопсія	1
		Повна геміанопсія	2
		Білатеральна геміанопсія	3
4	Парез м'язів	Парезу немає	0
		Легкий	1
		Частковий	2
5	Рухові функції руки лівої	Парезу немає	0
		Опускається донизу повільно за 10 с	1
п/п	Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
	правої	Швидко падає (менше ніж за Юс)	2
		Не може подолати силу тяжіння	3
		Рухів немає	4
6	Рухові функції ноги лівої	Парезу немає	0
		Повільно опускається донизу за 5 с	1
	правої	Швидко опускається (менше ніж за 5 с)	2
		Не може подолати силу тяжіння	3
		Рухів немає	4
7	Чутливість	Не порушена	0
		Гіпестезія	1
		Анестезія	2
8	Атаксія	Немає	0
		У руці або нозі	1
		У руці та нозі	2
9	Мова	Нормальна	0
		Легка афазія	1
		Виражена афазія	2
		Тотальна афазія	3
10	Дизартрія	Немає	0
		Помірна	1
		Виражена	2
11	Неуважність	Немає	0
		Легкий ступінь	1

	Тяжкий ступінь	2
Всього		34

Таблиця 3. Скандинавська шкала інсульту (Scandinavian Stroke Study Group)

№	Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
1	Свідомість	Не змінена	6
		Оглушення	4
		Збережена реакція на словесні команди	2
		Кома (реакція лише на біль)	0
2	Орієнтування	Нормальне, орієнтується у часі, місці й у собі	6
		Дві ознаки з них	4
		Одна ознака з них	2
		Повне дезорієнтування	0
3	Мова	Норма	10
		Утруднення мовлення або розуміння	6
		Більше ніж «так—ні», але менше речення	3
		Тільки «так—ні» або менше	0
№	Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
4	Рухи очей	Немає	4
		Виявляються порушення	2
		Парез погляду	0
5	Параліч лицьових м'язів	Немає	2
		Параліч	0
6	Хода	Більше 5 м без допомоги	12
		Більше 5 м за допомогою ціпка	9
		Більше 5 м зі сторонньою допомогою	6
		Сидіння без опори	3
		Прикутий до ліжка (крісла)	0
7	Рука, рухова активність (на боці ураження)	Підняття руки з нормальною силою	6
		Підняття руки зі зниженою силою	5
		Підняття руки, зігнутої в ліктьовому суглобі	4
		Рухає рукою у площині опори (без подолання тяжіння)	2
		Параліч	0
8	Кисть	Нормальна сила	6
		Зменшена сила	4
		Не може стиснути пальці в кулак	2
		Параліч	0
9	Нога, рухова активність (на боці ураження)	Нормальна сила	6
		Підняття ноги зі зниженою силою	5
		Підняття ноги тільки зігнутої в коліні	4
		Рухи без подолання сили тяжіння	2
		Параліч	0
10	Ступня	Немає парезу	2
		Параліч	0

Таблиця 4, Скандинавська шкала інсульту (The Scandinavian Stroke Scale) (скорочений варіант)

Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
Свідомість	Не змінена	6
	Оглушення	4
	Реакція на команди не усвідомлюється	2
Рух очних яблук	Паралічу погляду немає	4
	Параліч погляду є	2
	Синхронне відхилення очей	0
Рука, рухова активність (на боці ураження)	Підняття руки з нормальною силою	6
	Підняття руки зі зниженою силою	5
Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
Нога, рухова активність (на боці ураження)	Підняття руки, зігнутої в ліктьовому суглобі	4
	Може рухати рукою, але не може підняти її	2
	Параліч	0
	Підняття ноги з нормальною силою	6
	Підняття ноги зі зниженою силою	5
	Підняття ноги, зігнутої в колінному суглобі	4
	Може рухати ногою, але не може підняти її	2
	Параліч	0

Існують також інші системи оцінки у балах вираженості неврологічного дефіциту хворих на мозковий інсульт: Міжнародна шкала J.M. Orgogozo та співавторів (1983) (табл. 5), Канадська неврологічна шкала (R. Cote et al., 1986) та ін.

Згідно зі шкалою Оргогозо, сумарний бал клінічних проявів до 10 свідчить про надто тяжкі порушення, 11—35 балів — про тяжкі порушення, 36—59 балів — про порушення середнього ступеня тяжкості; від 60 до 99 балів — про порушення легкого ступеня тяжкості.

Бальна система дає змогу адекватніше оцінити неврологічні розлади (рухові, сенсорні, координаторні, психологічні тощо) та їх динаміку в процесі відновного лікування хворих на мозковий інсульт. Вона дає можливість здійснювати математично-статистичну обробку клінічних симптомів хворих з різним ступенем тяжкості захворювання.

В окремі періоди після розвитку ішемічного інсульту не лише прослідковуються різні типи клінічного перебігу захворювання, а й характер змін МК буває різноманітним — від значної ішемії або гіперемії до повного відновлення кровообігу з нормальною перфузією. Нерідко головний мозок після ішемічного інсульту нагадує своєрідну гемодинамічну «мозаїку». У зв'язку з цим актуальним для клініки залишається вирішення таких питань: оцінка прогностичного значення гіпо- та гіперперфузії тканини мозку для виходу ішемічного інсульту; визначення тривалості цих розладів після розвитку ішемічного інсульту.

У працях, опублікованих у 70—80-ті роки ХХ ст. (Heiss et al., 1977), повідомлялося, що рівень МК, визначений через 1 і 8 тиж після розвитку інсульту, достовірно впливає на довгостроковий функціональний прогноз. Японські автори (Fujishima et al., 1977) також виявили статистично значущу різницю виживання хворих після інсульту з нормальними і низькими параметрами МК. Дослідження проводили через 5 діб і 5 міс після початку розвитку

Таблиця 5. Шкала Оргогозо та співавторів

№	Функція	Ступінь вираженості неврологічних порушень	Бал
1	Свідомість	Кома	0
		Сопор	5
		Сонливість	10
		Норма	15
2	Мовний контакт	Неможливий	0

3	Парез погляду	Утруднений	5
		Норма	10
		Установка	0
		Недостатність погляду	5
4	Моторна функція обличчя (лицеві рухи)	Норма	10
		Параліч	0
		Парез або норма	5
5	Піднімання руки	Неможливе	0
		Неповне	5
		Можливе або норма	10
6	Руки кисті	Неможливі	0
		Корисні	5
		Вправні	10
		Норма	15
7	Тонус м'язів верхніх кінцівок	Підвищений або знижений	0
		Норма	5
8	Піднімання ноги (піднімання го-мілки)	Неможливе	0
		Мінімальне	5
		Опір	10
		Норма	15
9	Тильне згинання ступні	Падіння ступні	0
		Мінімальне	5
		Опір або норма	10
10	Тонус м'язів нижніх кінцівок	Підвищений або знижений	0
		Норма	5

інсульту і спостерігали за динамікою протягом 5—7 років. Наведені дані узгоджуються з результатами дослідження Н. Tachibana та співавторів (1982), хоч у групу спостереження автори включали хворих з гострою і хронічною стадіями інсульту. Вони виявляли достовірний кореляційний зв'язок між показниками МК і ступенем одужування від інсульту. Параметри МК хворих, які під час контрольних спостережень померли, були достовірно нижчими, ніж у пацієнтів, стан яких поліпшився.

Згідно з даними S. Yamaoka та співавторів (1972), які ґрунтуються на вивченні церебрального кровотоку до і після інсульту, параметри мозкової перфузії залишаються низькими протягом 4 тиж після початку інсульту і лише згодом поступово відновлюються, але утримуються на відносно низькому рівні.

Отже, наведені дані літератури минулих років свідчать про те, що рівень мозкової перфузії тісно взаємозв'язаний з клінічним перебігом ішемічного інсульту, а оцінка церебральної перфузії дає можливість довготривалого функціонального прогнозу. Безумовно, значне зниження тканинного МК у гострому періоді ішемічного інсульту є прогностично несприятливою ознакою (Giubilei et al., 1990). Локальна гіперперфузія ініціює каскад біохімічних і молекулярних реакцій у процесі ішемічного пошкодження мозку (Вагопе, Feuerstein, 1999). Саме тому хворі з кращими показниками МК мають ліпший потенціал для відновлення втрачених неврологічних функцій (Hughes et al., 1989). Водночас величина МК сама по собі не є надійним показником необоротного ураження тканини мозку (Heiss et al., 2003). Насправді, інфаркт мозку виникає у тому разі, коли МК знижується нижче критичних величин і зберігається у такому стані понад 6 год. Коливання і рівень кровотоку значно впливають на наслідки інсульту, але їх необхідно оцінювати, враховуючи показники засвоєння тканиною мозку кисню, глюкози, необхідних для підтримки його морфологічної цілісності. Функціональний прогноз інсульту поліпшується за рахунок «спасіння» обсягу потенційно життєздатної пенумбри, а не відновлення некротизованої тканини (Parsons et al., 2002).

Крім циркуляторних розладів, важливим параметром, який визначає ступінь вираженості неврологічного дефіциту за наявності гострої церебральної ішемії, є порушення енергетичного

метаболізму в різні періоди після розпиту захворювання. Безумовно, кожний з двох чинників — мозковий кровотік і церебральний метаболізм — найтісніше взаємозв'язані з довготривалим функціональним прогнозом у разі ішемічного інсульту. За умови синхронного зниження регіонарного МК і засвоєння кисню прогнозується розвиток інфаркту, оскільки зниження кровотоку без порушення засвоєння кисню — «мізерна перфузія» (Baron et al., 1981) свідчить про неоднозначність долі ішемізованої тканини мозку — або потенційне відновлення, або запрограмована смерть клітин (апоптоз), некроз (Heiss et al., 2003).

Взаємозв'язки між МК і енергетичним метаболізмом мають особливості в гострому і хронічному періодах інсульту. За даними О. Juge (1981), у перші дні після розвитку ішемічного інсульту осередкові неврологічні розлади зумовлюються не лише гемоциркуляторними порушеннями, а й стійким пригніченням регіонарного

нейронального метаболізму (порушення засвоєння кисню, метаболізму глюкози) на різних етапах ішемічного каскаду. За наявності таких порушень неврологічний дефіцит нерідко зберігається і не змінюється навіть у разі прогресуючої нормалізації МК (Demeurisse et al., 1983), що може свідчити про трансформацію функціональних змін ішемізованої тканини пенумбри в морфологічні. Водночас у хронічній стадії захворювання довготривалий функціональний прогноз визначається не енергетичними порушеннями тканини мозку, а рівнем церебральної перфузії (Tachibana et al., 1982).

Гостра церебральна ішемія нерідко супроводжується значною диспропорцією між нейрональним метаболізмом і МК. Невідповідність між цими параметрами є основною причиною розвитку післяішемічної гіперперфузії тканини мозку. Досліди на тваринах показали, що жодна тканина мозку нездатна «вижити» за умов довготривалої невідповідності енергетичних потреб і кровопостачання (Back et al., 2004).

Розвиток *ранньої гіперперфузії*, яка виявляється у перші 6—18 год після початку ішемічного інсульту, може свідчити про спонтанну реканалізацію закупореної артерії та відновлення кровотоку по ній (Uemura et al., 1978). Вона майже завжди супроводжується сприятливим виходом ішемічного інсульту. У таких хворих у ділянці ранньої гіперперфузії за даними КТ не спостерігається яких-небудь морфологічних змін (Marchal et al., 1996). Останнє дає підставу вважати, що рання гіперперфузія у разі ішемічного інсульту не впливає негативно, як вважали раніше, а має позитивне значення (Baron, 1996). Це так звана живильна (адекватна) перфузія (Barber et al., 2001).

Нами описана *післяішемічна гіперперфузія* тканини мозку, яка розвивалась на 5—8-му добу після розвитку інфаркту мозку (Віні-чук, 1999). Здебільшого вона буває регіонарною, але може поширюватися на сусідні ділянки або на весь мозок, тобто бути генералізованою, що спричиняє виникнення ішемічних осередків на первинно неушкоджених ділянках мозку, супроводжується набряком його тканини. Післяішемічна гіперперфузія переважно неживильна (неадекватна), оскільки не сприяє відновленню неврологічних функцій у пацієнтів.

Виникнення надлишкової перфузії залежить від різних чинників. Серед них має значення локалізація осередку гострого порушення мозкового кровообігу. Інфаркти кіркової поверхні мозку постійно супроводжуються розвитком ділянок осередкової церебральної гіперемії; якщо інфаркт локалізується в глибинних від-

ділах сірої та білої речовин мозку, частота її доволі невелика, всього 16 % (Olsen et al., 1981).

Післяішемічна гіперперфузія судин головного мозку зумовлюється поєднанням декількох патогенетичних механізмів: накопиченням у позаклітинному просторі кислих метаболітів, які утворюються під час анаеробного гліколізу; порушенням реактивності судин, їх вазодилатацією, що супроводжується локальним або генералізованим зливом реакції авторегуляції МК, венозною гіперволемією. Вважають, що венозний тиск значно більше, ніж артеріальний, впливає на збільшення об'ємних параметрів МК (Зозуля, 1972).

Відомо, що церебральний кровотік і метаболізм залежать від функціонального стану серцево-судинної системи. Порушення системної гемодинаміки, серцева патологія нерідко призводять до локальної гіперперфузії, а отже, спричиняють розвиток ішемії мозку. Однак

тривалий період у центрі уваги лікаря-невролога частіше знаходилася дисфункція ураженого органа — мозку. Знадобилося багато часу, щоб практичні лікарі переконалися, що у разі розвитку інсульту вони мають лікувати пацієнта в цілому, а не лише його мозок (Ворлоу і др., 1998). Порушення мозкової перфузії при цереброваскулярній патології тісно корелюють з розладами системного кровообігу. Взаємозв'язок між ними, вплив зворотних зв'язків потребують системного, інтегративного підходу до проблеми інсульту в плані діагностики і терапії.

Клінічні прояви ішемічного інсульту залежно від вихідних типів центральної гемодинаміки також мають особливості. Зокрема, розлади свідомості (сопор, кома) після розвитку інсульту частіше спостерігаються у хворих з гіпокінетичним типом кровообігу. Характерною буває блідість обличчя в гострому періоді захворювання. Вегетативні порушення, які проявляються почервонінням шкіри обличчя, шиї, надмірною пітливістю, частіше виникають при еукінетичному типі. Часті ТІА, що передують розвитку інсульту, здебільшого свідчать про гіподинамію міокарда. Гіпокінетичний тип центральної гемодинаміки найчастіше виявляється також у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом, ожирінням.

Хворі на ішемічний інсульт з гіпокінетичним типом центральної гемодинаміки мають нижчий потенціал для відновлення втрачених функцій порівняно з хворими на інсульт з еукінетичним типом кровообігу. Проте такий висновок, зроблений лише на підставі аналізу показників центральної гемодинаміки у відриві від регіонарних церебральних порушень, може бути помилковим.

Відомо, що мозковий інсульт — це стан, який виникає внаслідок зриву системних і регіонарних механізмів компенсації мозкового кровообігу і зумовлює локальну гіперперфузію, а отже, й розвиток локальної ішемії, яка ініціює патобіохімічні та молекулярні механізми. Різний ступінь відновлення неврологічних функцій у хворих з еукінетичним і гіпокінетичним типами гемодинаміки, мабуть, визначається не тільки неоднаковим вихідним функціональним станом системи кровообігу в цілому, тобто станом системної гемодинаміки у взаємозв'язку з регіонарними церебральними розладами, а й своєчасним відновленням функції ішемізованої тканини мозку (пенумбри) методами реперфузійної терапії. Тому вирішальне значення мають ранні строки госпіталізації пацієнта до спеціалізованого відділення, лікування в межах терапевтичного вікна, оскільки тканини ішемічної напівтіні не піддаються будь-якій терапії після трансформації функціональних змін ішемізованої тканини мозку в морфологічні.

6.5. Церебральні венозні та синусові тромбози

Крім артеріальних, виділяють церебральні венозні тромбози (ЦВТ). Звичайно, вони трапляються значно рідше за артеріальні й виникають у разі оклюзії церебральних вен у місцях їх входження у венозні синуси за умов нормальної артеріальної перфузії. Мозкові венозні та синусові тромбози становлять менше 1 % усіх інсультів (Masuhr et al., 2004). Доволі часто церебральні венозні тромбози поєднуються з тромбозом венозних синусів (Einhaupl, Masuhr, 1994; Mounin et al., 1997; Ohata et al., 1998).

Етіологія церебрального венозного і синусного тромбозу різноманітна: серцево-судинні порушення, пухлини головного мозку, черепні травми, запальні захворювання мозку або зовнішніх покривів голови, інфекції, інтоксикації на тлі септичних процесів. Доволі часто церебральні венозні тромбози супроводжуються венозною закупоркою в інших частинах тіла: легенях, нижніх кінцівках, органах малого тазу. ЦВТ може бути пов'язаний з вагітністю або післяпологовим періодом. Запалення придаткових порожнин носа і середнього вуха можуть ускладнюватися тромбозом поперекового і каменистого синусів. У багатьох випадках причина церебрального венозного тромбозу залишається невідомою.

Патогенез. Суттєву роль відіграють структурно-морфологічні зміни стінок вен, уповільнення відтоку крові у венозні синуси, порушення фізико-хімічних і реологічних властивостей крові, коагу-лопатії.

Клініка. Захворювання здебільшого розвивається поступово і супроводжується загальнономозковими, оболонковими і осередковими симптомами. Найчастіше — у 75—95 % усіх випадків ЦВТ — виникає головний біль (Ameri, Bouser, 1992; Bruijn et al., 2001). Часто

спостерігаються блювання, порушення свідомості від оглушення до коми, фокальні або генералізовані епілептичні напади. Церебральні венозні тромбози проявляються надзвичайно різноманітними неврологічними порушеннями. Майже завжди вони супроводжуються гострим розвитком гіпертензивного синдрому, набряком дисків зорових нервів, ригідністю потиличних м'язів, гіпертермією, запальними змінами крові.

За даними G. Bretean та співавторів (2003), які ґрунтуються на трирічному клінічному дослідженні 55 пацієнтів з церебральним венозним тромбозом, найхарактернішими для цієї патології є такі синдроми:

- ізольована інтракраніальна гіпертензія, що проявляється поєднанням головного болю, блюванням, набряком дисків зорового нерва, патологія VI пари черепних нервів без будь-яких інших симптомів;
- ізольований тимчасовий головний біль, що імітує субарахно-їдальний крововилив;
- прогресуючий осередковий неврологічний дефіцит з лихоманкою або без такої;
- гострий осередковий неврологічний дефіцит, що залишається стабільним протягом усього періоду спостереження.

Осередкові неврологічні симптоми виявляються з різною частотою і включають первинні локальні розлади, зумовлені тромбозом кіркових вен і ураженням паренхіми мозку, та вторинні симптоми як наслідок набряку мозку, розвитку діapedезного просочування, крововиливів за межами венозної оклюзії. Первинні осередкові симптоми залежать від місця венозної оклюзії, розміру та локалізації інфаркту і не відповідають жодному артеріальному басейну,

У разі тромбозу вен зовнішньої поверхні півкуль головного мозку виникає психомоторне збудження, фокальні або генералізовані епілептичні напади, парез погляду у бік, протилежний осередку, розширення зіниці на боці ураження, контрлатеральні рухові та чутливі розлади за монотипом. Закупорка верхніх поверхневих вен призводить до розвитку судомних нападів переважно в ногах.

Тромбоз роляндових вен зумовлює розвиток геміпарезу або геміплегії, гемісенсорні розлади, оніміння нижньої частини обличчя на боці, протилежному осередкові. У разі ураження ролян-

дових вен лівої півкулі головного мозку виникають афазія, асте-реогноз.

Для тромбозу середньої групи поверхневих вен головного мозку характерні сенсомоторна афазія, парез м'язів за центральним типом, а геміанопсія — для закупорки поверхневих медіальних потиличних вен. Тромбоз верхніх медіальних вен призводить до розвитку контрлатерального спастичного парезу ноги. За умови двобічного ураження виникають нижній спастичний пара-парез, порушення сечовипускання за центральним типом.

Тромбоз великої анастомозної вени Троляра, яка забезпечує зв'язок поверхневих вен над сільвієвою борозною з верхніми дорзальними венами центральних відділів, супроводжується нападами джексопівської епілепсії, центральним парезом м'язів обличчя, спастичним геміпарезом з переважним ураженням руки.

Окклюзія нижніх поверхневих мозкових вен і венозного анастомозу Лаббе, які забезпечують відтік венозної крові від нижньої поверхні тім'яних і потиличних часток мозку у поперечні синуси, супроводжується розвитком венозних інфарктів у цих ділянках головного мозку. Клінічна картина їх проявляється контрлатеральною гемонімною геміанопсією, мозочковими симптомами, у разі ураження лівої півкулі мозку — сенсорною афазією.

Тромбоз задньої поверхневої вени мозку супроводжується ураженням медіобазальної ділянки потиличних часток головного мозку, що зумовлює нечіткість зору, фотопсії, зниження зору аж до сліпоті, гомонімну або квадрантну контрлатеральну геміанопсію.

Окклюзія глибоких церебральних вен мозку проявляється тяжким перебігом, оглушенням, яке швидко переходить у кому, двобічним ураженням пірамідних шляхів, екстрапірамідних утворів, що призводить до розвитку тетрапарезу, синдрому паркінсонізму. Тромбоз дрібних гілок таламостріарної вени також проявляється екстрапірамідними порушеннями.

У разі тромбозу великої вени Галена та її гілок виникають розлади свідомості (кома),

блювання, епілептичні напади, ригідність потиличних м'язів, гіпертермія. На МРТ у разі таких глибоких церебральних венозних тромбозів виявляється двобічне ураження таламусів; наслідки здебільшого несприятливі.

Таким чином, на відміну від артеріальних інфарктів, венозні інфаркти одночасно можуть уражати лептоменінгеальний простір, кіркову та підкіркові ділянки головного мозку і доволі часто кінцевим результатом їх розвитку є формування геморагічного інфаркту (Moulin et al., 1994). Цей різновид інфаркту супроводжується вираженішим набряком мозку з мас-ефектом. Часто

уражається ділянка кортикальних вен, синусів (Strup et al., 2002), хоч ізольований кірковий венозний тромбоз діагностується рідко (Urban et al., 2005).

Діагноз. У зв'язку з тим, що клінічна картина церебрального венозного тромбозу може імітувати численні неврологічні розлади, тобто зумовлюватися й Іншою церебральною патологією, діагностування захворювання є складним і нерідко призводить до діагностичних помилок. Важливо провести аналіз даних анамнезу, неврологічної клініки в динаміці. Мають значення такі диференціально-діагностичні критерії: венозні інфаркти характеризуються повільним розвитком захворювання, поступовим наростанням загальномозкових симптомів, ознаками гострого підвищення внутрішньочерепного тиску, застійними явищами на очному дні, а також осередковими неврологічними симптомами, фокальними або генералізованими епілептичними нападами; спостерігається тісний взаємозв'язок церебральної патології з інфекцією, запальними процесами у різних частинах тіла, особливо у ділянці голови; характерні коливання інтенсивності неврологічних порушень; ознаки системної судинної патології (атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, ІХС) незначно виражені або відсутні; перебіг захворювання здебільшого сприятливий.

Поява КТ, а потім МРТ і МР-ангіографії дали можливість швидко і точно діагностувати ЦВТ. На МРТ головного мозку венозні інфаркти, як і артеріальні, діагностуються за наявності осередків зниженої щільності, але ключовими вважають такі ознаки: локалізація венозних інфарктів не відповідає типовій локалізації артеріальних інфарктів; перифокальний набряк навколо них розвивається дуже рано, він значно більший, ніж у разі артеріальних інфарктів таких же розмірів, може поширюватися за межі ділянки зниженої щільності, зумовлюючи мас-ефект; венозні інфаркти особливо часто трансформуються в геморагічні інфаркти. У такому разі в центрі венозного інфаркту виявляються крововиливи, які за формою можуть бути плямистими або пальцеподібними, натомість у ділянці артеріального інфаркту геморагії здебільшого розташовані на краях (Perkin, 1995).

Тромбоз церебральних венозних синусів (пазух). У разі закупорки венозних синусів виникає «нестерпний», інтенсивний головний біль, який охоплює всю голову (дифузний). Нудота і блювання є частими загальномозковими симптомами. Майже завжди підвищується температура тіла, виявляються менінгеальні симптоми, набряк підшкірної клітковини обличчя або волосяних покривів голови, порушення свідомості від сопору до коми.

Для *тромбозу верхнього сагітального синуса* характерними є: інтенсивний головний біль, запаморочення, блювання, судомні напади, які починаються зі стоп, розвиток нижнього спастичного парепарезу або пареплегії з розладами сечовипускання за центральним типом, порушення свідомості (сопор, іноді кома). Майже завжди у разі цієї патології виникає звивистість вен, повік, скронь, лоба («голова медузи»), набряк цих ділянок, носові кровотечі, застійні явища на очному дні. Оклюзія верхнього сагітального синуса нерідко поєднується з тромбозом верхніх поверхневих вен мозку. У такому разі виявляються оболонкові симптоми, статична і динамічна атаксія.

У разі *тромбозу верхнього каменистого синуса* виникає біль у ділянках іннервації всіх гілок трійчастого нерва.

Тромбоз прямого синуса призводить до розвитку глибокого інфаркту в ділянці таламусів, когнітивних порушень, коматозного стану, смерті.

Єдиними проявами тромбозу *поперечного синуса* можуть бути нижня квадрантна геміанопсія та набряк на очному дні.

Серед інших венозних синусів найчастіше трапляються *тромбоз печеристої пазухи* (синус-тромбоз). Виникають ознаки загальної інтоксикації, підвищення температури тіла, головний біль, а також біль у ділянці очних яблук, почервоніння кон'юнктиви, хе-моз, птоз, екзофтальм. На очному дні виявляються ознаки венозної гіперемії соска зорового нерва, набряк сітківки, крововиливи у сітківку, нерідко застійні диски зорових нервів. Характерними є також ураження окорухових нервів, першої гілки трійчастого нерва. Можуть виникати ознаки внутрішньої або зовнішньої офтальмоплегії.

Заданими дослідження різних авторів, до чинників, що визначають несприятливий клінічний перебіг і вихід церебрального венозного тромбозу, належать кома (Bruijn et al., 2001), інтрацеребральна геморагія (Frei et al., 1999), інфекції центральної нервової системи, симптоми енцефалопатії (Ferro et al., 2001), фокальний неврологічний дефіцит (Boussier et al., 1985), генералізовані епілептичні напади (Barinagarrementeria et al., 1992), поєднання мультифокального неврологічного дефіциту, епілептичних нападів, абулії, делірію, сопоу або коми (Ferro et al., 2001) тощо.

Оскільки вагомою діагностичною і прогностичною ознакою у хворих з церебральним венозним тромбозом є розлад свідомості (від оглушення до глибокої коми), важливо оцінити ступінь пригнічення її за шкалою Глазго (табл. 6).

Таблиця 6. Шкала Глазго для визначення пригнічення свідомості (Teasdale, Lennet, 1974)

Функція	Характер реакції	Бал
Відкривання очей	Спонтанне відкривання	4
	У відповідь на мовну інструкцію	3
	У відповідь на больові подразнення	2
	Відсутнє	1
Рухова активність	Цілеспрямована у відповідь на словесну інструкцію	6
	Цілеспрямована у відповідь на подразнення	5
	Нецілеспрямована у відповідь на больові подразнення	4
	(відсмикування зі згинанням кінцівки)	
	Патологічні тонічні згинальні рухи у відповідь на больові подразнення	3
	Патологічні тонічні розгинальні рухи у відповідь на больові подразнення	2
	Відсутність рухової реакції у відповідь на больові подразнення	1
Словесні відповіді	Збереження орієнтації в розмові: швидкі та правильні відповіді	5
	Сплутана мова	4
	Окремі незрозумілі слова; неадекватна мовна продукція	3
	Нечленороздільні звуки	2
	Відсутня мова	1

Для визначення ступеня пригнічення свідомості треба підсумувати бали, що характеризують стан кожної з трьох згаданих функцій, — межі коливання від 3 до 15 балів. Оцінка стану свідомості за шкалою Глазго:

Ясна свідомість	15 балів
Оглушення	14—13 балів
Сопор	12—9 балів
Кома	8—4 бали
Позакомова кома	3 бали

Наведена шкала використовується в найгострішій стадії захворювання, тобто в перші 5

діб.

Вважають, що сприятливий прогноз ЦВТ на період госпіталізації визначають такі фактори: ясна свідомість (Bruijn et al., 2001), відсутність інтрацеребральної геморагії або інфаркту, рання гепаринотерапія (Ferro et al., 2001), молодий вік (Rondepierre et al., 1995), відсутність клінічних проявів енцефалопатії (Frei et al., 1999), ізольована артеріальна гіпертензія (Biousse et al., 1999). За даними G. Bretean та співавторів (2003), до чинників, які вплива-

ють на сприятливий прогноз, належать також відсутність осередкового неврологічного дефіциту, ракової пухлини, а також наявність ізольованої інтрацеребральної гіпертензії. Звичайно, прогноз та вихід ЦВТ залежать від своєчасної діагностики з використанням МРТ/МРА-дослідження, строків початку лікування, об'єму застосованої терапії.

З-поміж усіх судинних уражень головного мозку ЦВТ залишається небезпечним захворюванням через часті ускладнення, а також наявність стійкої резидуальної неврологічної симптоматики у $\frac{3}{4}$ обстежених пацієнтів, які одужали: головний біль, епілептичні напади, руховий дефіцит, дефекти полів зору (Bousser et al., 1985; Preter et al., 1996; Bretean et al., 2003). Вважають, що результати лікування глибокого ЦВТ важко прогнозувати. Рівень смертності в гострий період захворювання за останні роки знизився і коливається від 5 до 10 % (Ferro et al., 2001; Bretean et al., 2003).

ГЕМОРАГІЧНА ТРАНСФОРМАЦІЯ ІНФАРКТУ МОЗКУ

7.1. Термінологія і дефініція

Геморагічна трансформація (ГТ) інфаркту мозку — це мультифо-кальний вторинний крововилив у ішемізовану тканину мозку розміром від дрібних петехій та зливної пурпури до паренхіматозної гематоми з різними проявами і клінічним перебігом. Згідно з даними багатоцентрового випробування гострого інсульту в Італії (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy — MAST-I), проведеного 1995 р., за анатомоморфологічними критеріями розрізняють такі типи ГТ: тип 1 — петехіальний геморагічний інфаркт (ПГІ); тип 2 — геморагічний інфаркт (ГІ); тип 3 — інфаркт-гематома, або інтраїн-фарктна гематома (ІГ) (Alexandrov et al., 1997). Поняття геморагічної трансформації включає також наявність ішемічного або геморагічного інфаркту з позапаренхіматозним (субарахноїдальним та/або шлуночковим) крововиливом і поєднання осередків ішемії та геморагії на відстані одне від одного у різних ділянках паренхіми мозку (Lyden et al., 1993; Motto et al., 1999).

У літературі найчастіше використовується термін *геморагічний інфаркт*. Він передбачає наявність геморагічного просочування в межах осередку ішемічного розм'якшення тканини мозку (Cha-morro, 1997). В інших літературних джерелах наводиться низка синонімів цього виду гострого порушення мозкового кровообігу: *червоний інфаркт*, *змішаний інфаркт*, *інфаркт з геморагічним компонентом*, *крововилив у розм'якшену тканину* (Маньківський, 1997; Паляниця, 2002). Дюран-Фандель у 1854 р. описав цю форму судинної патології як «малиново-червоне розм'якшення». У 1879 р. учень Вірхова J. Cohnheim саме у розумінні геморагічного некрозу запропонував термін *інфаркт*.

Макроскопічно ділянка геморагічного інфаркту — це осередок темно-червоного кольору, плюсколої консистенції; на розрізі нерідко має вигляд трикутника, основа якого повернена до поверхні кори півкуль великого мозку чи мозочка (Papanastassiou, 1998). Ха-

рактерною локалізацією осередків ГІ є сіра речовина кори великих півкуль, що пояснюється особливостями ангіоархітекτονіки сірої речовини, багатої на судини. Нерідко спостерігається підкіркова або кірково-підкіркова локалізація ГІ (Kuriyama et al., 1997; Spearman et al., 1997). Дещо рідше уражаються стовбур головного мозку та мозочок (del Zoppo et al., 1997; Тегас, 1999). Ділянка інфаркту, як правило, чітко відмежована від оточуючих тканин зоною набряку (Moulin et al., 1994). Червоні інфаркти зовсім не утворюються у білій речовині мозку (Акимов, 1997). При гістологічному дослідженні осередку ГІ виявляється велика кількість нек-робіотично змінених нейронів, пошкоджені стінки капілярів та велика

кількість крововиливів, які огортають дрібні судини у вигляді муфт.

Первинний інтрапаренхіматозний крововилив за типом діапе-дезного просочування на відміну від ГІ характеризується відсутністю ознак ішемії речовини мозку; клітини, змінені за ішемічним типом, практично не виявляються. Це дрібні геморагічні осередки, які не мають чіткої межі. Організація ділянки геморагічного просочування відбувається здебільшого швидше, оскільки немає різкого набряку навколишньої мозкової тканини. Осередки локалізуються у ділянці таламуса та варолієвого мосту і не розвиваються у корі півкуль великого мозку і мозочка (Туманов, 1983).

Тривалий час вважалося, що вторинна геморагія розвивається одночасно з формуванням ділянки ішемії (Чарнис, 1987). Для визначення «віддалених» ГТ, що виникають у ділянці сформованого некрозу, деякі автори використовували термін *крововилив у розм'якшену тканину* (Лудянский, 1995). Принагідно зауважимо, що в сучасній науковій літературі цей термін втратив свою актуальність і практично не використовується. Ці дані важливо знати лікарям-неврологам і керуватися ними у практичній роботі.

Коли петехіальні крововиливи зливаються, утворюється ін-фаркт-гематома, яка проявляється гомогенним осередком високої щільності, за формою нагадує озерце і займає певну ділянку інфаркту мозку. Інфаркт-гематома відрізняється від первинної паренхіматозної гематоми за даними КТ або МРТ-дослідження наявністю гіпоінтенсивної зони навколо геморагії, яка топографічно відповідає певному судинному басейну. Цей тип ГТ може супроводжуватись чітким мас-ефектом, якщо гематома займає понад 33 % обсягу Інфаркту. Виявляється згладженість борозен, стиснення оточуючої тканини, шлуночків мозку, зміщення серединних структур,

Менш дослідженими формами судинної патології є змішані типи вторинних крововиливів, які трапляються у 15—18% випад-

ків (Lague, 1997; Виленский, 1999). Вони проявляються поєднанням осередків ішемії або ГІ з крововиливом у будь-яку ділянку мозку на відстані або у субарахноїдальний простір (Motto et al., 1999). Г.А. Акимов та співавтори (1997) пропонують називати такі порушення *поєднаними інсультами*. У літературі трапляються терміни *змішаний, асоційований, ускладнений інсульт*. Численні термінологічні визначення не відображають сутності складних цереброваскулярних порушень, що призводять до майже одночасного або послідовного розвитку протилежних за механізмом виникнення процесів: ішемічного та геморагічного ураження головного мозку.

А. Jaillard (1999) і С. Motto та співавтори (1999) вважають, що з огляду на причинно-наслідковий зв'язок і первинне виникнення ішемії усі випадки церебрального інфаркту з вторинним інтракраніальним крововиливом доцільно об'єднати під терміном *ішемічний інсульт з ГТ інфаркту мозку*. Це поняття включає також поєднання ішемічного інсульту з паренхіматозним і позапаренхіматозним (субарахноїдальним та/або шлуночковим) крововиливом.

7.2. Чинники, що сприяють геморагічній трансформації інфаркту мозку

Розвиток ГТ інфаркту мозку зумовлюється різними чинниками або їхньою комбінацією (Pessin et al., 1992), але конкретні механізми виникнення вторинних крововиливів і дотепер точно не з'ясовані. Важливою причиною виникнення вторинної геморагії у зоні інфаркту вважається підвищення проникності судинних стінок, зумовлене ішемічними змінами, дистонією, стазом, венозним застоєм (Lyden, 1993). G.F. Hamann та співавтори (1996) експериментально довели, що вторинний крововилив розвивається у тих інфарктних ділянках, де щільність базальної мембрани судин мікроциркуляторного русла знижена порівняно з ішемічними ділянками без геморагії. Пошкодження базальної мембрани та розрив міжклітинних ендотеліальних сполучень спричиняються дією матричних металопротеїназ, які вивільняються внаслідок ішемічного ураження нейронів, ендотеліальних та гліальних клітин (Rosenberg et al., 1998). J.H. Neo та співавтори (1999) виявили у хворих з ГІ переважну активність матричної металопротеїнази 9, хоч роль цього ферменту в патогенезі геморагічної

трансформації інфаркту мозку залишається нез'ясованою.

Дані літератури останніх років свідчать про зв'язок між артеріальною гіпертензією і ризиком інтракраніального крововиливу у

хворих на ішемічний інсульт (Виленский, 2000). Такі ускладнення найчастіше виникали на тлі коливань АТ, особливо у разі додаткового його підйому. Дослідження, проведені Національним інститутом неврологічних захворювань та інсульту США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — NJNDS) у 1995 р., також засвідчують, що артеріальна гіпертензія збільшує ризик геморагічної трансформації інфаркту мозку (Stroke, 1997).

Тривала артеріальна гіпертензія викликає значні структурні зміни судинної стінки, призводить до втрати нею еластичності та створює морфологічну передумову для розвитку геморагії у хворих на ішемічний інсульт. Лабільність АТ чи різкий його підйом в умовах порушеної autoreгуляції мозкового кровообігу призводять до підвищення перфузійного тиску в судинах мозку, що зумовлює розрив гематоенцефалічного бар'єра і вихід у міжклітинний простір плазми крові та її формених елементів (Forster et al., 1999). Роль гострої артеріальної гіпертензії як чинника, що провокує геморагічну трансформацію, підтверджують експериментальні дані (Fa-gan et al., 1998), наші клінічні спостереження (Віничук, Довбонос, 2000).

Не применшуючи значення артеріальної гіпертензії як чинника, що сприяє геморагічній трансформації інфаркту, принагідно зауважимо, що не завжди додатковий підйом АТ збільшує ризик розвитку вторинних інтракраніальних крововиливів. Артеріальна гіпертензія є частим провідним чинником ризику гострого ішемічного інсульту. Проте ГТ інфаркту мозку не завжди розвивається навіть в умовах кризового перебігу артеріальної гіпертензії (Ki-riyama et al., 1997).

Схильність до вторинної геморагії у хворих на ішемічний інсульт пояснюють наявністю ліпогіалінозу церебральних судин, спричиненого обмінними порушеннями в умовах цукрового діабету (Hamann et al., 1999). Водночас діабетична ангіопатія є передумовою розвитку тяжкого ішемічного ураження мозку. В. Ertl-Wag-ner та співавтори (1999) вважають, що тільки декомпенсація цукрового діабету є причиною ГТ інфаркту, оскільки розвиток діабетичного кетоацидозу призводить до підвищення проникності судинної стінки та руйнування ГЕБ.

Вивчення токсичного впливу високої концентрації глюкози крові у хворих на ішемічний інсульт стало предметом багатьох досліджень (del Zoppo et al., 1999). За даними М. Nagi та співавторів (1999), у гострому періоді ішемічного інсульту підвищення рівня глюкози крові забезпечує тканину мозку метаболічним субстратом і сприяє виживанню нервових клітин в умовах гіпоперфузії. За ін-

шими даними (Broderic, 1995), наявність гіперглікемії не запобігає розвитку необоротних ішемічних змін і підвищує ризик ГТ інфаркту мозку. Дані дослідження NINDS 1997 р. також свідчать, що рівень глюкози крові вище 5,5 ммоль/л є незалежним прогностичним чинником розвитку вторинного крововиливу в цілому та сим-птомної ГТ зокрема. Про це свідчить зростання концентрації глюкози понад 11,5 ммоль/л у 25 % випадків ГТ інфарктної тканини (Demchuk, 1999). За даними N. Kawai та співавторів (1997) гіперглікемія сприяє формуванню великовогнищевих інфарктів і розвитку вторинних геморагій.

Всупереч наведеним спостереженням, А. Bruno та співавтори (1999), узагальнюючи результати випробування низькомолекулярного гепарину ORG 10172 (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment — TOAST, 1999), довели відсутність корелятивного зв'язку між гіперглікемією та підвищеним ризиком ГТ мозкового інфаркту. Високий рівень глюкози крові асоціюється як зі сприятливими, так і несприятливими наслідками ішемічного інсульту (Kent et al., 2001). Проте загальний вплив гіперглікемії підвищує імовірність розвитку несприятливих патофізіологічних процесів і виникнення геморагії, що зменшує користь реперфузії. Слід зазначити, що цукровий діабет часто поєднується з артеріальною гіпертензією, підвищуючи ризик розвитку ГТ інфаркту,

Як один із найважливіших чинників, що сприяє розвитку геморагічної трансформації інфаркту, розглядається емболічна оклюзія церебральних судин (Hornig et al., 1993;

Alexandrov et al., 1997). ГТ інфарктної тканини розвивається у 28—76 % випадків кардіоемболічного інфаркту мозку (Bozzao et al., 1992). Саме тому тривалий час вважалося, що діагноз геморагічного інфаркту є проявом емболічного механізму розвитку церебрального інфаркту.

Про це свідчить той факт, що розвиток ГТ інфаркту часто супроводжується кардіальною патологією; аневризмою передсердя (Hashimoto et al., 1997), миготливою аритмією, дилатацією лівого шлуночка та порушенням скоротливої функції серця (Davalos et al., 1997). Взаємозв'язок функціонального стану серцево-судинної системи з розвитком ГТ інфаркту переконливо підтверджується клінічним дослідженням G.J. del Zoppo та співавторів (1997). За їхніми даними, ГТ інфаркту мозку виникає у 30 % хворих на інфаркт міокарда.

Миготлива аритмія вважається кардіальним чинником розвитку емболічного ішемічного інсульту і ГТ інфаркту (Albers et al., 1997; Davalos et al., 1997). Однак аналіз впливу чинників, що сприяють розвиткові окремих типів ГТ інфаркту мозку, виявив тісний

зв'язок миготливої аритмії лише з виникненням інтраінфарктної гематоми (Largue et al., 1997). Зважаючи на значну поширеність кардіальної патології серед осіб похилого віку і відносно меншу частку вторинних крововиливів, деякі автори ставлять під сумнів провідну роль порушення ритму серця для розвитку ГТ інфаркту мозку. Зокрема, G.W. Albers та співавтори (1997) виявляли геморагічний інфаркт лише у 8,1 % хворих на ішемічний інсульт з миготливою аритмією. Вікові структурно-морфологічні зміни серцево-судинної системи деякі автори вважають лише додатковим чинником, що сприяє розвиткові ГТ інфаркту мозку (Largue et al., 2001).

Виникнення вторинних геморагій часто корелює з розвитком великовогнищевих інфарктів мозку (Fieschi et al., 1996; Toni et al., 1996; Watanabe et al., 1996). Згідно з даними C.R. Horning та співавторів (1993), ГТ асоціюється з об'ємом інфаркту мозку понад 10 см³. Б.С. Віденський (1999) вважає, що ризик вторинного крововиливу зростає у 5 разів, якщо ділянка інфаркту перевищує 50 мл³. За таких умов дезінтеграція значної ділянки паренхіми мозку позбавляє структурної підтримки кровоносні судини, що підвищує градієнт тиску на артеріальну стінку (Lyden et al., 1993). До того ж великоізогнищеве ураження мозку супроводжується розвитком його набряку, який стискає дрібні судини навколо осередку ішемії та провокує стаз. Зменшення періінфарктного набряку в процесі лікування зумовлює колатеральну реперфузію, діapedез еритроцитів крізь стінку судин з ураженням ендотелієм, що може зумовлювати розвиток ГТ інфарктної тканини впродовж другого тижня захворювання (Largue et al., 1997; Toni, 1997). Принагідно зауважимо, що дані інших авторів свідчать про поширеність ГТ навіть у разі середніх та невеликих за розміром церебральних інфарктів (del Zoppo et al., 1990). Результати цього дослідження не підтверджують значущість впливу об'ємного ішемічного ураження на частоту вторинної геморагії.

Описані випадки ГТ інфарктної тканини у хворих з бага-тоосередковим церебральним інфарктом, зумовленим артеріо-ар-теріальною емболією (Albers et al., 1997). Джерелом емболічної оклюзії судин можуть бути атеросклеротичні бляшки у ділянці біфуркації сонних артерій з наявністю на їхній виразковій поверхні пухких тромбів.

Тяжкий перебіг ішемічного Інсульту корелює з вираженими порушеннями у системі гемостазу за типом синдрому дисемінованого внутрішнього судинного згортання (ДВЗ) у стадії наростаючої коагулопатії споживання (Ueda et al., 1995). Декомпенсована фіб-

ринолітична реакція часто поєднується з виснаженням прокоагулянтних чинників, що різко підвищує ризик виникнення численних крововиливів. Формування згустків фібрину, скупчення формених елементів крові блокують мікроциркуляцію та призводять до утворення множинних тромбів і геморагій, а також до розвитку метаболічних змін у ділянках, наближених до осередку ураження, а нерідко — й на відстані від нього (Виленский и др., 1999). Всупереч наведеним даним інші автори вказують на суттєве переважання гіперкоагуляції та пригнічення системи фібринолізу в умовах ГТ інфаркту мозку (Hamann et al., 1999; Fujii et al., 2001).

Серед інших можливих причин вторинного крововиливу у хворих на ішемічний інсульт називають такі форми церебральної судинної патології: розрив аневризми та розвиток вазоспазму (Okuno et al., 1996); каротидно-кавернозне сполучення (Mori et al., 1996); хвороба мойя-мойя, амілоїдоз (Bornebroek et al., 1996).

Відомі випадки розвитку ГТ інфаркту мозку, зумовлені запальними змінами судинної стінки. Підвищення температури тіла та скупчення лейкоцитів у ділянці ішемії підтримують каскад іше-мічно-запально-тромботичних порушень (Davalos et al., 1999), які сприяють формуванню інфарктного ядра та розвитку ГТ (Fukuda et al., 1999). У відповідь на формування осередку ішемії підвищується концентрація прозапальних цитокінів (Kim et al., 1996). Поглиблення неврологічного дефіциту після певного покращання властиве розвитку ГТ інфаркту мозку. N. Vila та співавтори (2000) пов'язують виникнення геморагічної трансформації з високим рівнем інтерлейкіну-6, незалежно від розміру інфаркту, його локалізації та патогенетичного механізму.

Отже, аналіз даних літератури виявив наявність широкого спектра чинників, які сприяють ГТ інфаркту мозку, але значущість кожного з них ще не можна вважати остаточно з'ясованою.

7.3. Механізми розвитку

Відомо, що тимчасовий або тривалий дефіцит фокальної перфузії в басейні мозкової артерії запускає послідовну низку циркулятор-них, метаболічних, патобіохімічних розладів, до яких приєднуються клітинні, молекулярні та генетичні механізми. Вони призводять до порушень не тільки у ділянці ішемії, а й у віддалених системах церебральної макро- та мікроциркуляції. Ці послідовні патофізіологічні механізми, які взаємодіють у часі, можуть сприяти перетворенню ішемічного інфаркту мозку на геморагічний.

Дослідження з використанням однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ), транскраніальної доплерографії показали, що ризик вторинної геморагії зростає у разі вираженої гіперперфузії тканини мозку (Tong et al., 2000). D. Topi (1997) описав випадки ГТ церебрального інфаркту, розвитку яких передувало значне зниження рівня мозкового кровотоку, зумовлене оклюзією основного стовбура середньої мозкової артерії. Виникнення вторинної геморагії у такому разі пов'язують з вираженістю та поширеністю ішемізації паренхіми мозку та стінок судин, які спричиняють підвищену проникність або ламкість церебральних судин (Alexandrov et al., 1997).

Згідно із сучасною концепцією «порогового ішемічного кровотоку», основними патофізіологічними механізмами ушкодження ішемізованої тканини мозку є: виснаження енергетичного ресурсу, пов'язане зі зниженням рівня глюкози, доставки кисню; надлишкове накопичення іонів кальцію і збуджувальних амінокислот, які справляють нейротоксичну дію; активація вільнорадикального окиснення і зниження активності ендogenous антиоксидантного захисту. Послідовне включення цих механізмів спричиняє вазоконстрикцію, підвищення судинної проникності, що призводить до просочування плазми крові та її формених елементів у ділянку інфаркту мозку.

Вважають, що неконтрольоване збільшення в цитоплазмі нейронів кількості іонів кальцію, розвиток ацидозу та активація вільнорадикального окиснення зумовлюють некротичні зміни тканини мозку. За даними ОФЕКТ-дослідження головного мозку, такі необоротні ішемічні зміни виникають у разі зниження мозкового кровотоку в ділянці інфаркту на 30—40 % порівняно з гомологічною зоною протилежної півкулі протягом 6 год від початку інсульту і обумовлюють розвиток ГТ інфаркту (Murray 1996; Ryu et al., 1999).

Тривалий час реканалізацію оклюзованої артерії вважали єдиним джерелом реперфузії (Ryu et al., 1999). Аналізуючи результати автопсій, С. Fisher і R. Adams (1951) запропонували «міграційну теорію» ГТ, згідно з якою вторинний крововилив у вогнище інфаркту виникає в дистальних артеріальних гілках внаслідок реперфузії в уражених артеріолах, капілярах після емболічної оклюзії проксимального відділу артерій з подальшим частковим або повним лізисом емболу. Цей механізм ГТ імовірний у випадках кардіоемболічного підтипу ішемічного інсульту.

Важливого значення надають також порушенню цілісності ГЕБ, що спричиняє діapedез

еритроцитів у ішемізовану ділянку

мозку та сприяє формуванню геморагічного інфаркту. Ендотеліальний некроз може викликати розрив судинної стінки і зумовити масивний крововилив з утворенням інтраінфарктної гематоми. На експериментальних моделях виявлено екстравазальне поширення крові ще до розвитку некрозу судинної стінки, що суперечить рек-сисному механізму інфаінфарктної гематоми (Moulin et al., 1994). У такому разі формування ІГ пояснюється злиттям дрібних осередків діapedезного просочування крові.

Щодо розвитку вторинної геморагії на відстані від основного осередку ішемії, то вважають, що вона виникає за іншими механізмами, ніж інтраінфарктний крововилив (Акимов и др., 1989). Оклюзія великих церебральних судин зумовлює падіння мозкового кровотоку дистальнііле закупорки артеріальної судини. Це стимулює колатеральний кровообіг через систему анастомозів вілі-зієвого кола. Зокрема, у разі оклюзії СМА для зменшення ішемічного ураження мозку відбувається перерозподіл крові, компенсаторне підсилення кровотоку через контрлатеральний каротидний або вертебрально-базиллярний басейн. Посилення церебральної перфузії на тлі наявного морфологічного дефекту судинної стінки поза межами інфаркту (аневризма сполучної артерії, амілоїдоз церебральних судин) створює умови для розвитку ГТ мозкового інфаркту у вигляді геморагії на відстані від осередку ішемії або поза-паренхіматозного крововиливу (Motto et al., 1999).

Механізмом геморагічної трансформації на відстані від первинного осередку Ішемії у третині випадків є активація фібринолізу, яка відбувається у відповідь на утворення фібринового згуст-ка та оклюзію церебральних судин. Інші автори (Виленский, 1999) вважають, що підвищення фібринолітичних властивостей крові пов'язане з виснаженням її прокоагулянтних чинників у процесі

тромбоутворення.

Механізм впливу первинного ішемічного ураження мозку на розвиток вторинної геморагії на відстані залишається невизначе-ним. Цей феномен пояснюють транскраніальним діашизом, який зумовлює функціональну неповноцінність тканини мозку протилежної півкулі, безпосередньо не охопленої осередком інфаркту. Останнє підтверджують дослідження з використанням ОФЕКТ, за допомогою яких у випадках церебральних кіркових інфарктів виявлено порушення регіонарної перфузії та енергетичного метаболізму не лише на боці осередку інфаркту, а й у ділянках на відстані—у протилежній півкулі великого мозку або мозочку (Ryu et al., 1999).

Формування великих півкульних інфарктів мозку нерідко супроводжується набряком мозку та розвитком вторинного дислокаційного синдрому, що призводить до перерозтягнення та розриву стовбурових артерій, вен і появи вторинної геморагії на відстані (Акимов, 1997). Точкові крововиливи у ділянці стовбура здебільшого призводять до фатального кінця, тому деякі автори розглядають вторинну стовбурову геморагію як безпосередню причину смерті, а не окремий тип ГТ інфаркту мозку.

Геморагічна трансформація є динамічним процесом і може виникати як у ранні, так і в пізні строки після розвитку ішемічного інсульту (Hart et al., 1986; Beghi et al., 1989). Зокрема, в експерименті ГТ інфаркту мозку у 84 % випадків виникала після тригодинної оклюзії судини (Kelley, 2000). В умовах клініки вторинна геморагія розвивається протягом першої доби у 10—41 % випадків (Ott et al., 1986). Точні межі «часового вікна», коли можна очікувати на розвиток спонтанної ГТ, залишаються невизначеними. За деякими спостереженнями, вторинна геморагія може формуватися вже протягом перших 6—18 год після виникнення симптомів ішемічного інсульту (Moulin et al., 1994). Найбільша її частота припадає на 2-гу — 4-ту добу після розвитку захворювання (Виленский, 1999). За іншими даними, максимальний ризик вторинного інтра-краніального крововиливу зберігається протягом 8 діб після початку інсульту (Lyden, 1993).

Таким чином, геморагічна трансформація інфаркту — це поширений феномен тяжкого ураження ішемізованої тканини мозку. Водночас, якщо ГТ асоціюється з клінічним покращанням, її вважають маркером артеріальної реканалізації та реперфузії ішемізованої

тканини. Ризик розвитку інтраінфарктної геморагії пов'язують із розміром ішемічного ураження та часом проведення реперфузії (von Kummer, 2002).

7.4. Клінічний перебіг

Клінічна картина ішемічного інсульту у разі геморагічної трансформації інфаркту мозку характеризується гострим і підгострим варіантами перебігу (Виленский, 1999). Інші автори (Акимов, 1997) вважають особливістю ГТ інфаркту мозку апоплектиформний розвиток неврологічної симптоматики.

У разі *апоплектиформного* перебігу раптово виникають симптоми осередкового ураження головного мозку, які іноді супроводжуються втратою свідомості, рано приєднуються загальноомозкові симптоми з наступним їх поглибленням (Горбач, 1997). Темп роз-

витку симптомів і клінічні прояви захворювання нагадують геморагічний інсульт, що часто стає причиною діагностичної помилки (Акимов и др., 1989). Нерідко підвищується температура тіла, спостерігається лейкоцитоз периферичної крові. У спинномозковій рідині можуть виявлятися еритроцити, хоч інформативність змін ліквору деякими авторами ставиться під сумнів. Зокрема, И.Н. Горбач (1997) зазначає, що лише у третині випадків виявляється білково-клітинна дисоціація, а наявність домішки крові у лікворі спостерігається ще рідше. Згідно з даними Ф.І. Василенка (1990), характерною ознакою ГТ інфаркту мозку є наявність ме-нінгеального синдрому. Результати інших клінічних досліджень свідчать, що менінгеальні знаки (симптоми) у разі вторинного крововиливу спостерігаються рідко (Виленский, 2000). Вважають, що апоплектиформний перебіг ішемічного інсульту з ГТ інфаркту мозку здебільшого призводить до фатальних наслідків протягом перших 1—2 діб після розвитку захворювання (Акимов и др., 1989).

Гострий варіант перебігу ішемічного інсульту з ГТ інфаркту характеризується відносно швидким (протягом доби) розвитком осередкової симптоматики, втратою свідомості хворого (Pessin et al., 1992). У клінічному дослідженні А. Jaillard та співавторів (1999) особливого значення надається ступеню тяжкості порушення свідомості як важливому клінічному прояву ГТ інфаркту. Однак більшість авторів не включали до груп обстежуваних хворих у коматозному стані, що ускладнює оцінку патогноманічності синдрому порушення свідомості. Характерним вважають погіршення стану хворого після 3—4 діб деякого покращання, які вважають «світлим проміжком» (Акимов, 1997). Доволі швидко виникають загальноомозкові, менінгеальні симптоми. Провівши люмбальну пункцію у цей період, можна виявити ксантохромії ліквору, що підтверджує діагноз ГТ інфаркту.

Підгострий варіант перебігу ГТ інфаркту мозку розвивається поступово. Йому передують відчуття дискомфорту, загальна слабкість, біль у ділянці серця, задишка, несистемне запаморочення тощо (Горбач, 1997). Осередкові неврологічні симптоми посилюються протягом декількох годин на тлі помірно вираженої загальноомозкової симптоматики за відсутності менінгеальних знаків, що нагадує розвиток типового ішемічного інсульту. Стан хворого погіршується на 5-ту—7-му добу від початку захворювання, що супроводжується поглибленням загальноомозкових і вогнищевих симптомів, появою менінгеальних знаків. Цей варіант клінічного перебігу ішемічного інсульту з ГТ інфаркту здебільшого спостерігається в осіб похилого віку.

Таким чином, особливостями клінічного перебігу ішемічного інсульту у разі вторинного крововиливу вважають тяжкий стан хворого, часто «східчастий» розвиток захворювання, наявність «світлого проміжку», поєднання ознак як ішемічного, так і геморагічного ураження мозку, виражену інвалідізацію хворих, що вижили, а також високу летальність (Teal et al., 1992). Інші автори несприятливі наслідки геморагічної трансформації інфаркту пов'язують із розвитком інтраінфарктної гематоми (Moulin et al., 1994).

Виникнення геморагічного ускладнення у хворих на ішемічний інсульт не завжди може супроводжуватися погіршенням клінічного перебігу (Alexandrov et al., 1997). Такого висновку клініцисти дійшли завдяки впровадженню методів прижиттєвої нейровізуалізації (Mayer et al., 2000). Виявилось, що в окремих випадках геморагічна трансформація інфаркту не впливає на

клінічний перебіг ішемічного інсульту, тобто є *асимптомною* (Davalos, 1997). У такому разі ГТ асоціюється з реперфузією ішемізованої тканини мозку (von Kummer, 2002).

Останнім часом все більше авторів схиляються до думки, що клінічно важливими є лише *симптомні* форми вторинної геморагії (Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-1) group, 1995; The NINDS rt-PA stroke study group, 1997). Симптомну ГТ визначають за таких умов: клінічне погіршення більше/дорівнює 4 бали за шкалою NIHSS на тлі вторинної церебральної геморагії без іншої патології мозку; клінічне погіршення більше/дорівнює 4 бали за шкалою NIHSS, зумовлене розвитком церебральної геморагії в межах ішемічного вогнища з мас-ефектом (von Kummer, 2002).

На думку М. Fiorelli та співавторів (1999), лише велика інтра-інфарктна гематома може впливати на клінічний перебіг ішемічного інсульту. Натомість С. Motto та співавтори (1999) повідомляють, що прогностичну значимість мають лише випадки позапа-ренхіматозного вторинного крововиливу з вираженим набряком мозку.

Клінічні прояви інфаркту мозку з ГТ характеризуються частим розвитком порушень вищих кіркових функцій (Takada et al., 1998). Зокрема, у хворих одночасно з парезами або паралічами кінцівок, розладами чутливості виявляються виражені афатичні порушення, зміни пам'яті, апраксія, агнозія (Fieschi et al., 1999; Kalafut et al., 2000). Попри все, патогномонічність цих клінічних ознак не отримала достатнього підтвердження (Besson et al., 1995). Поширеність цих симптомів пов'язують з частотою ураження кори півкуль великого мозку, яка, заданими різних авторів, коливається в широких межах (Ohata et al., 1998).

С. Маггеро та співавтори (1998) вказують, що ГТ інфаркту часто характеризується розвитком ранніх (протягом перших двох тижнів інсульту), здебільшого фокальних, епілептичних нападів у паралізованих кінцівках з наступною генералізацією судом. Автори також вважають, що випадки з раннім епісіндромом мають гірший клінічний прогноз. Поява клоніко-тонічних судом іноді розглядається як важлива ознака ГТ інфаркту мозку (Людковская, 1994), оскільки її частота сягає 42 % випадків. Натомість, заданими інших досліджень, поширеність епілептичних нападів значно менша (у 11 — 12 % випадків ГТ), що ставить під сумнів патогномонічність цієї клінічної ознаки для розвитку вторинного крововиливу (Moulin et al., 1994).

Серед рідкісних проявів ГТ інфаркту описані: випадки абулії, спричинені виникненням двобічного геморагічного інфаркту у ділянках внутрішньої капсули та сочевичного ядра (Kuriyama et al., 1997), іпсилатерального персистуючого гіпергідрозу шкіри, зумовленого ГТ у ділянці гіпоталамуса (Sakashita et al., 1992), алексії у разі ураження лівої кутової звивини та аграфії внаслідок ураження другої лобової звивини та ділянки на межі між потиличною, тім'яною та скроневою частками мозку (Takada et al., 1998).

У більшості досліджень, присвячених ГТ інфаркту мозку, описано випадки півкульної локалізації осередків ураження, тобто в басейні внутрішньої сонної артерії. Аналіз даних літератури показав, що вторинна геморагія може виникати не лише у каротидно-му, а й у вертебрально-базиллярному басейнах (Steinke et al., 1997). Важливо зазначити, що тяжкість ішемічного інсульту у випадках ГТ інфаркту також не асоціюється з певним судинним басейном. У літературі є повідомлення як про тяжкий (Papanastassiou et al., 1998; Terao et al., 1999), так і про асимптомний (Chaves et al., 1996) перебіг інсульту у разі формування ГТ у півкулях мозочка.

У випадках змішаних типів ГТ інфаркту до симптомів первинного ураження мозку певної локалізації, звичайно, приєднуються нові осередкові неврологічні ознаки, що супроводжується погіршенням стану хворого і втратою свідомості (Alexandrov et al., 1996). Вторинний крововилив нерідко проявляється характерними для геморагії ознаками: горметонічним синдромом, гіпертермією, появою менінгеальних знаків (Акимов, 1997). Розвиток геморагічного ускладнення може проявлятися ознаками дислокаційно-стовбурового синдрому (Виленский, 1999).

За нашими даними, які ґрунтуються на обстеженні 124 хворих з ГТ інфаркту, розвиток вторинної геморагії у 101 (81,5 %) пацієнта спричиняв поглиблення неврологічних симптомів

на 4 бали і

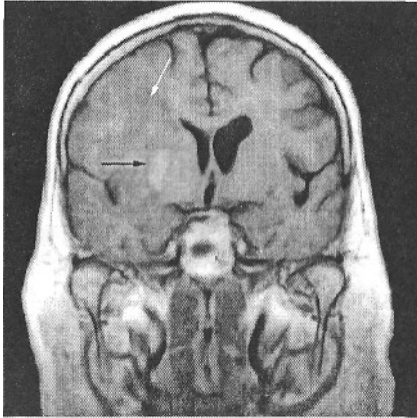


Рис. 29. МРТ головного мозку хворої Г., 69 років, на 7-му добу після ішемічного інсульту. Т₂-зважене зображення.

Великий гіподенсивний осередок інфаркту (біла стрілка), у межах якого спостерігається ділянка підвищеного МР-сигналу, що відповідає геморагії (чорна стрілка). Виражений мас-ефект у вигляді стиснення шлуночків на боці геморагічного інфаркту

більше за шкалою NIHSS, тобто був *симптомним*. У решти 23 (18,5 %) випадків ГТ інфаркту розвивалась *асимптомно*. Симптом-ні ГТ виникали переважно протягом першого тижня розвитку інсульту: впродовж 1—3-ї доби — у 77,4 % хворих, 4—7-ї доби — у 12,9 %, 8-17-ї доби - у 9,7 % випадків.

Вплив ГТ інфаркту на клінічні прояви, перебіг і наслідки ішемічного інсульту визначався типом геморагічного ускладнення. ГТ виникав переважно гостро (у 64,2 % випадків) або підгостро (у 16,1 %). Гострий варіант перебігу характеризувався швидким розвитком загально мозкових, осередкових неврологічних симптомів, менінгеальних знаків, порушенням свідомості від оглушення і со-пору до коми. Наводимо МРТ головного мозку з ГТ (рис. 29). У разі підгострого геморагічного інфаркту захворювання проявлялося поступовим поглибленням неврологічного дефіциту після певного «світлого проміжку», що імітувало клінічну картину пухлини головного мозку. Значно рідше (у 9,7 %) геморагічний інфаркт розвивався апоплектиформно і за клінічною картиною нагадував геморагічний інсульт. Неврологічний дефіцит у разі ГТ у середньому, за шкалою NIHSS, дорівнював $14,8 \pm 0,4$ бала, що свідчило про тяжкий стан хворих; у контрольній групі — $11,2 \pm 0,5$ бала, $p < 0,05$. Перебіг захворювання у 31 пацієнта був регресуючий, у 62 — прогресуючий або рецидивуючий, який у подальшому трансформувався у прогресуючий з наступними фатальними наслідками інсульту (у 39 випадках).

Інтраінфарктна гематома часто виникала гостро, доволі швидко розвивалися загально мозкові, осередкові та менінгеальні симптоми, нерідко спостерігалось психомоторне збудження, епілепти-

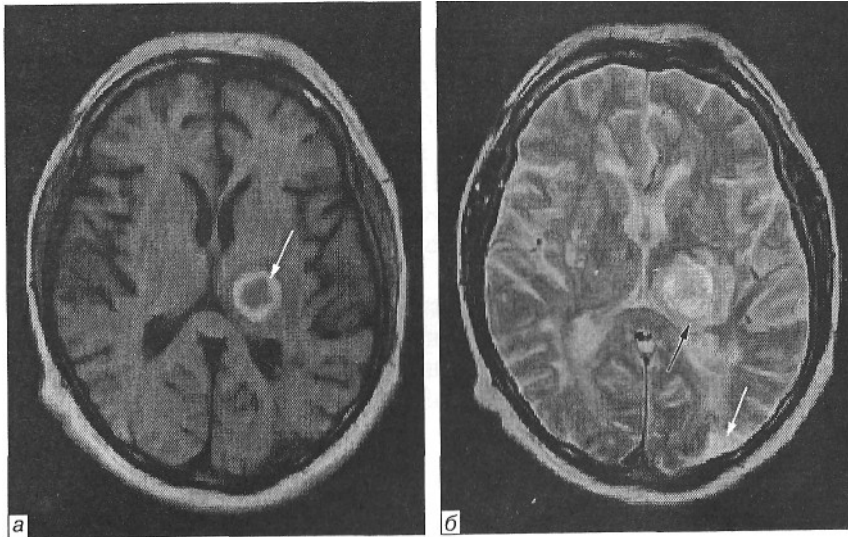


Рис. 30. МРТ головного мозку хворого С, 52 років, на 7-му добу після розвитку інсульту:

а — T_1 -зважене зображення. Наявність кільцеподібного гіперінтенсивного утворення (стрілка) відповідає крововиливу в інфарктну ділянку (інфаркт-гематома) в ділянці таламуса і внутрішньої капсули лівої гемісфери; у центрі гематоми та на периферії — зони ішемії; *б* — T_2 -зважене зображення. Виявлено не лише наявність інфаркт-гематоми (чорна стрілка) в ділянці таламуса і внутрішньої капсули, а й осередок енцефаломалії в потиличній частці лівої гемісфери (біла стрілка)

чні напади джексонівського типу з наступною генералізацією судом. Неврологічний дефіцит становив $13,3 \pm 1,1$ бала, $p < 0,05$. МРТ головного мозку з інтраінфарктною гематомою наведена на рис. 30. Якщо вторинна паренхіматозна гематома розвивалася на відстані, крім симптомів ішемічного ураження певної локалізації, виявляли нові осередки геморагії на відстані (рис. 31). Вторинні субарахноїдальні крововиливи супроводжувалися поєднанням осередкових і менінгеальних симптомів, епілептичними нападами, наявністю крові у спинномозковій рідині. Неврологічний дефіцит у разі змішаних типів ГТ у середньому дорівнював $13,3 \pm 1,1$ бала, що відповідало тяжким функціональним розладам ($p < 0,05$). Тип перебігу у 9 пацієнтів був регресуючим, у 13 — прогресуючим з фатальними наслідками.

Взаємозв'язок між розміром осередку інфаркту мозку за даними МРТ та вираженістю неврологічного дефіциту у хворих з різними типами ГТ інфаркту мозку наведено у табл. 7.

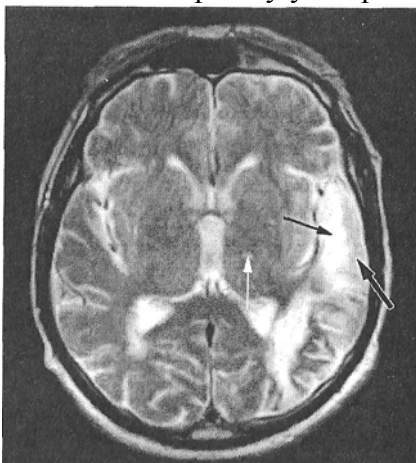


Рис. 31. МРТ головного мозку хворого Ч., 67 років, на 9-ту добу після появи неврологічних порушень. T_2 -зважене зображення.

Наявність змішаної форми геморагічної трансформації інфаркту мозку: осередок ішемії в ділянці скроневої частки лівої півкулі мозку (тонка чорна стрілка); осередок геморагії в субарахноїдальному просторі (товста чорна стрілка); зона геморагії в ділянці таламуса зліва (біла стрілка)

Пряма залежність між розміром інфаркту мозку і ступенем неврологічного дефіциту виявлена у випадках ГІ та ІІГ. У разі змішаних типів ГТ великі за об'ємом інфаркти мозку виявлялися рідко. Тяжкість стану хворих зі змішаними типами більшою мірою залежала від масивності крововиливу. Формування паренхіматозної гематоми розміром понад 50 см³, незалежно від локалізації, різко погіршувало клінічний перебіг і прогноз у зв'язку з розвитком набряку мозку, порушенням свідомості до коми або позамежної коми. Масивний крововилив впливав також на вираженість неврологічного дефіциту і ступінь порушення свідомості у хворих з ін-траінфарктною гематомою, яка займала понад 30 % інфарктної ділянки.

Таблиця 7. Взаємозв'язок між розміром осередку інфаркту мозку за даними МРТ і вираженістю неврологічного дефіциту у хворих з різними типами геморагічної трансформації інфаркту мозку

Розмір осередку інфаркту, см ³	Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS ($M \pm ni$), бал	Тип ГТ інфаркту	
		Геморагічний інфаркт та інтраінфарктна гематома, n (%)	Змішані типи, «(%)»
До 10	11,2 + 0,97	3 (4,8 %)	8 (66,7 %)
11-30	13,2 + 0,7	23 (37,1 %)	3 (25 %)
31-50	14,7 + 0,6	20 (32,3 %)	1 (8,3 %)
51-70	16,1 + 1,1	12 (19,4 %)	—
Понад 70	19,3+1,2	4 (6,4 %)	—

Провівши клініко-МР-томографічні зіставлення, ми встановили зв'язок між ступенем пригнічення свідомості та наявністю ознак набряку мозку за даними МРТ. Виражений мас-ефект у вигляді стиснення шлуночків на боці інфаркту і зміщення серединних структур мозку спостерігався у більшості хворих з сопорозним станом (29 випадків) або у комі (10 пацієнтів). Виражений набряк тканини мозку здебільшого супроводжував великовогнищеві пів-кульні інфаркти і вказував на високий ризик ГТ у разі пізньої ре-перфузії ділянки ураження.

Такими є особливості неврологічної клініки ішемічного інсульту з геморагічною трансформацією інфаркту. Крім описаних, трапляються й інші атипові варіанти перебігу геморагічного ускладнення після розвитку гострого ішемічного інсульту.

7.5. Діагноз

У визначенні діагнозу ГТ інфаркту мають значення аналіз темпу формування неврологічного дефіциту, послідовність розвитку симптомів, особливості клінічного перебігу. Водночас достовірно діагностувати окремі типи геморагічного ускладнення можна лише за допомогою КТ і МРТ головного мозку.

Впровадження найновіших методичних підходів з використанням методів нейровізуалізації значно поліпшило якість прижиттєвої діагностики гострих порушень мозкового кровообігу і, зокрема, ГТ інфаркту мозку (Холин и др., 1999; Mayer et al., 2000; Naske et al., 2002). Комп'ютерна томографія залишається пріоритетним методом виявлення геморагічного ураження головного мозку протягом перших 24 год після його виникнення (Родионов и др., 1997). Удосконалення методик магніторезонансного дослідження мозку розширило діагностичні можливості МРТ в ідентифікації невидимих на комп'ютерних томограмах зображень невеликих за розміром осередків геморагії (Ананьева и др., 1999; Холин, 2000).

Визначення шляхом сканування змішаних форм ГТ інфаркту мозку також не викликає суттєвих труднощів. Натомість інтраін-фарктний крововилив вважається складним для нейрорентгенологічної діагностики типом геморагічної трансформації. Точність визначення ГТ інфаркту залежить від чутливості сканерів, обізнаності нейрорадіологів і неврологів щодо цієї патології, а також часу проведення томографії та масивності крововиливу (Фадеева, 1997). У разі вторинної ГТ раннє одноразове нейрорентгенологічне дослідження головного мозку

дає можливість виявити ішемічне

ураження. Діагностика вторинної геморагії, особливо її асимптом-них форм, без проведення повторної МРТ у динаміці стає проблематичною. Інтраінфарктна гематома може займати всю ділянку інфаркту або поширюватися за її межі (Lyden et al., 1993). Тому без проведення попередньої КТ, яка б виключила первинний крововилив, неможлива діагностика даного типу геморагічної трансформації інфаркту мозку.

Важливим чинником можливої трансформації ішемічного інфаркту у геморагічний вважається наявність ранніх ознак інфаркту під час сканування головного мозку (del Zoppo et al., 1999; Tong et al., 2001; von Kummer, 2002). За даними D. Топі та співавторів (1996), протягом перших 5 год після розвитку інсульту у 11 % випадків ГТ інфаркту виявлялась зона низької щільності, натомість її відсутність виявлено у 94 % хворих на ішемічний інсульт без наступної ГТ. Втрату можливості візуалізації острівкової звивини та обрисів лентиформного ядра протягом перших 3 год після виникнення захворювання також відносять до прогностичних ознак ГТ інфаркту (Moulin et al., 1999).

Проте патогномонічність цих ознак для ГТ Інфаркту мозку деякими авторами ставиться під сумнів, оскільки вони нерідко виявляються у випадках великовогнищевих інфарктів мозку без наступної їх геморагічної трансформації (Kalafut et al., 2000). Крім того, у деяких дослідженнях поява ранніх ознак інфаркту мозку не передувала розвитку його геморагічної трансформації (Fieschi et al., 1999).

Надійнішою ранньою ознакою геморагічного інфаркту вважають виявлення під час КТ-дослідження головного мозку екстрава-зального поширення контрасту у ділянку ішемії, яке випереджає появу крововиливу і пояснюється підвищеною проникністю ГЕБ (Koenigsberg et al., 1999).

У типових випадках геморагічний інфаркт відрізняється від Ін-траінфарктної гематоми відсутністю однорідності крововиливу, який розміщується всередині або на периферії гіподенсивної ділянки (зони інфаркту) (Lyden et al., 1993).

Діагностика ГІ, заданими МРТ, ґрунтується на зміні інтенсивності сигналу у різні терміни після приєднання геморагічного компонента у ділянці інфаркту (Baird et al., 1998). Вже протягом першої доби після розвитку ішемічного інсульту мозку ділянка інфаркту характеризується сигналом зниженої інтенсивності на T_1 -зваженому зображенні та сигналом високої інтенсивності на T_2 -зважених МРТ-зображеннях. Ці зміни продовжують наростати протягом наступних діб після розвитку захворювання. Виникнен-

ня ГТ інфаркту мозку змінює параметри повздовжньої та поперечної релаксації і, відповідно, час T_1 і T_2 -зважених МРТ-зображень.

Еволюція сигналу від ГІ залишається недостатньо вивченою. Здебільшого протягом перших 2—7 діб розвитку інсульту значимими є зміни МРТ на T_2 -зважених зображеннях; у ділянці геморагічного просочування інтенсивність сигналу знижена порівняно з ділянками інфаркту мозку без геморагії (Холин, 2000). Зміна у цей період (з 3—7-ї доби) інтенсивності МРТ-сигналу з високої на низьку пов'язана з лізисом еритроцитів та вивільненням з них деокси- і метгемоглобіну. Роль дегідратації еритроцитів та збільшення гематокриту у цьому разі менш значима. З часом деокси- і метгемоглобін рівномірно поширюються в оточуючу міжклітинну рідину, що призводить до зникнення локальних магнітних неоднорідностей та підвищення інтенсивності сигналу в T_2 -зважених зображеннях.

Віддалений період інфаркту мозку у більшості випадків характеризується відкладанням на краях кісти феритину та гемосидери-ну. На МРТ у режимі T_2 -зважених зображень стінки кісти представлені сигналом низької інтенсивності, хоч така зміна сигналу менш значима, ніж у разі первинного крововиливу. Еволюція МРТ-сигналу на T_1 -зважених зображеннях пов'язана з утворенням метгемоглобіну, яке відбувається через 3—5 діб після появи геморагії. У цей період інтенсивність МРТ-сигналу в T_1 -зваженому режимі підвищується.

Таким чином, у визначенні діагнозу геморагічної трансформації інфаркту має значення аналіз темпу формування неврологічного дефіциту, послідовності розвитку симптомів,

особливостей клінічного перебігу, ступеня тяжкості стану пацієнтів. Водночас достовірно діагностувати окремі типи ГТ можна лише за допомогою спіральної КТ і МРТ-дослідження головного мозку.

СТРЕСОВА ГІПЕРГЛІКЕМІЯ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Цукровий діабет (ЦД) — один з основних чинників ризику розвитку мозкового інсульту (Capes et al., 2001). Заданими Фремінгемсь-кого популяційного дослідження (Kannel, McCee, 1979), ризик виникнення інсульту у хворих на ЦД підвищується у 2—3 рази, ішемічної хвороби серця — у 2—5 разів порівняно з особами без порушення вуглеводного обміну. Встановлено, що загальними факторами ризику розвитку всіх судинних ускладнень у разі ЦД II типу є: гіперглікемія, артеріальна гіпертензія і дисліпідемія (Sta-lmer et al., 1993). Оскільки поширеність ЦД у популяції досить велика, значною є частота виникнення мозкових інсультів у хворих саме цієї категорії (van Kooten et al., 1993; Parsons et al., 2001). Не випадково 20—30 % пацієнтів з гострим порушенням мозкового кровообігу хворіють на ЦД або мають порушення толерантності до глюкози (van Kooten et al., 1993; Gray et al., 2004). В інших дослідженнях виявлено, що ЦД зумовлює підвищення ризику виникнення завершених ішемічних інсультів — тяжких за перебігом, що мають значно нижчий рівень відновлення втрачених неврологічних функцій (Parsons et al., 2001). Є відомості про збільшення ранньої смертності у хворих з мозковим інсультом на фоні ЦД (Gray et al., 1987).

S.E. Capes та співавтори (2001) проаналізували результати 32 досліджень, у 26 з яких виявили різний відносний ризик несприятливих наслідків стресової гіперглікемії у хворих на ЦД та без такого. Виходячи з наведених даних, а також зважаючи на неоднаковий механізм розвитку діабетичної та атеросклеротичної ангіопатії, деякі автори припускають, що мозковий інсульт у хворих на ЦД за клінічним перебігом і наслідками може відрізнятися від інсульту у пацієнтів без ЦД, хоч симптоматично вони подібні (Jorgensen et al., 1996).

Заданими інших дослідників (Topi et al., 1992), ступінь тяжкості неврологічних порушень після інсульту у хворих на ЦД та без такого суттєво не відрізняється, рівень відновлення неврологічних

функцій у пацієнтів цих клінічних підгруп однаковий. Проте слід взяти до уваги, що ці дані ґрунтуються на невеликих за кількістю групах обстежених хворих. Крім того, автори не повідомляють про тривалість спостереження за хворими у відновний період.

Питання щодо прогностичного значення гіперглікемії, яку виявляють у 20—43 % хворих з гострим інсультом (Scott et al., 1998; Kent et al., 2001), дискусійне. Вважають, що близько 25—30 % цих пацієнтів мали попередньо не діагностований ОД, що підтверджувалося даними дослідження концентрації глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) (Woo et al., 1988). Інші автори розглядають стресову гіперглікемію як виключно рефлекторну реакцію організму на ішемію тканини мозку, оскільки вона виникає на фоні нормальної концентрації глікозильованого гемоглобіну і супроводжується підвищенням в плазмі крові вмісту кортизолу, глюкагону, катехоламінів (O'Neill et al., 1991).

Отже, потребує уточнення питання: як слід розглядати гіперглікемію після розвитку ішемічного інсульту? Як вторинний процес, що виникає у відповідь на гостру мозкову ішемію (стресова гіперглікемія), чи як стан, зумовлений порушенням обміну глюкози (ЦД або порушення толерантності до глюкози)?

J.F. Scott та співавтори (1998) зазначають, що гіперглікемія після гострого інсульту може бути: свідченням можливого ЦД; проявом попередньо не діагностованого ЦД; стресовою реакцією на ішемію мозку (що узгоджується з кореляцією рівня кортизолу і глюкози у плазмі крові); стресовою гормональною відповіддю на ішемію мозку у хворого з попередньо діагностованим ЦД.

S.E. Capes та співавтори (2001) розглядають стресову гіперглікемію за відсутності ЦД в анамнезі як дисглікемію, тобто коли вміст глюкози у крові перевищує норму, але не досягає порогових значень показника у хворих на ЦД, або як прояв не діагностованого ЦД. У таких хворих існує високий ризик розвитку судинних захворювань, а за умови розвитку інфаркту

мозку виникає більше ішемічне ураження внаслідок формування церебральної васкулопатії.

Оскільки стресова гіперглікемія не є причиною розвитку інсульту, деякі автори припускають, що в такому разі не буде великої користі від нормалізації рівня глюкози (O'Neill et al., 1991). Проте ми вважаємо такий висновок помилковим. Погоджуючись із думкою, що гіперглікемія — це стресова відповідь на розвиток великовогнищового інсульту, слід враховувати її нейротоксичний ефект — поглиблення ураження ішемізованої тканини мозку, а отже, й вираженість неврологічного дефіциту.

Безумовно, між фокальною церебральною ішемією і стресовою гіперглікемією існує тісний причинно-наслідковий взаємозв'язок. Після гострого інсульту формується хибне коло: стресова відповідь на інсульт, внаслідок чого підвищується рівень глюкози, який у свою чергу призводить до збільшення обсягу ураження тканини мозку, а відтак до посилення стресової гіперглікемії. Вважають, що особливо чутливі до гіперглікемії нейрони ділянки ішемічної напівтіні (Astrup et al., 1981). Потенціювання ішемічного ураження в такому разі відбувається за рахунок накопичення лактату та внутрішньоклітинного ацидозу внаслідок анаеробного метаболізму глюкози у тканині мозку, розвиток якого залежить від вираженості гіперглікемії (Capes et al., 2001; Parsons et al., 2001).

Патофізіологія стресової гіперглікемії стане зрозумілішою після докладного аналізу особливостей вуглеводного обміну у нервовій системі у фізіологічних умовах. Як відомо, основним джерелом енергії для тканини мозку є глюкоза. Вона метаболізується після надходження її до клітин мозку з кровотоку. Центральна нервова система відмежована від кровоносного русла бар'єрно-транспортною системою — гематоенцефалічним бар'єром, який забезпечує селективне проникнення до мозку води і різних метаболітів; полегшену дифузію глюкози, незамінних амінокислот (триптофану, тирозину) та жирних кислот; повільне енергозалежне проникнення іонів K^+ , Na^+ , Cl^- ; полегшену енергонезалежну дифузію іонів Ca^{2+} , Mg^{2+} . Усередину нервової клітини глюкоза надходить за допомогою білків-транспортерів GluT-3 (Окороков, 1998).

Відомо також, що для нормального функціонування і підтримки іонного транспорту клітинам необхідна енергія у формі АТФ. Основним субстратом для утворення АТФ є глюкоза. У цитоплазмі нервових клітин частина глюкози піддається гліколізу — анаеробному розщепленню у циклі трикарбонових кислот, за рахунок якого з однієї молекули глюкози утворюється лише дві молекули АТФ разом із молочною кислотою. Всі гліколітичні ферменти перебувають у цитоплазмі клітин у вільному стані. Шляхом гліколізу мозок отримує близько 7 % енергії. Коли рівень кисню достатній, глюкоза метаболізується в цитозолі клітини до пірувату, який у мітохондріях окиснюється у циклі Кребса до CO_2 і води. В результаті з однієї молекули глюкози утворюється 36 молекул АТФ. У такому разі мозок отримує 93 % енергії, тому лише аеробний шлях обміну глюкози є основним джерелом енергії для нервових клітин. Це єдиний для всіх живих клітин принцип поєднання окиснення та фосфорилування з використанням клітинних мембран. Хімічна енергія трансформується в електричну й осмотичну, що забезпе-

чує нормальну життєдіяльність нейронів. Для цього у фізіологічних умовах кожні 100 г тканини мозку потребують близько 5 мг глюкози за 1 хв, 5 г — за 1 год, на що витрачається майже 3 л кисню. Принагідно зауважимо, що у клітинах нервової системи немає запасів глікогену (основного «запасного» вуглеводу; основного депо вуглеводів у печінці), тобто в енергетичному плані нейрони повністю залежать від рівня споживання глюкози та кисню. Весь мозок людини споживає близько 50 мл кисню за 1 хв, 3 л — за годину.

Внаслідок ішемії порушується доставка кисню, у цитоплазмі нервових клітин локально посилюється гліколіз, що призводить до швидкого зниження рівня глюкози у ділянці гіпоксії. Метаболізм глюкози особливо різко знижується в епіцентрі ішемічного осередку, водночас на периферії він зростає (Ginsberg et al., 1977). В умовах гіпоксії інгібується метаболізм глюкози в мітохондріях у циклі Кребса. Мітохондрії більше не продукують АТФ. Піруват метаболізується до лактату. Зменшення надходження високоенергетичних фосфатів до іонних насосів клітинних мембран призводить до порушення їх функції, масивної деполяризації

мембран: нейрони втрачають калій, накопичують кальцій, натрій і осмотичним шляхом — воду. В умовах гіпоксії та енергодефіциту порушується оксидантна утилізація кисню, запускається оксигеназний шлях його утилізації, внаслідок чого виникають агресивні форми кисню — вільні радикали, що зумовлює розвиток цитотоксичності.

Поряд з вуглеводним метаболізмом порушується жировий і білковий обмін, виникають автоімунні розлади, змінюються реологічні властивості крові, посилюються реакції пероксидного окиснення ліпідів (Смирнов, Манвелов, 2001). Такі процеси стимулюють активацію фосфоліпаз і протеаз, внаслідок чого утворюються прозапальні цитокіни, простагландини, лейкотрієни, які призводять до ураження цитоскелета і загибелі клітини (Pulsinelli, 1992; Tomimoto et al., 2002).

В умовах гіперперфузії й багаторазового підвищення pO_2 післяінсультна гіперглікемія зумовлює подальшу активацію вільнорадикального окиснення, призводить до гіперутворення молочної кислоти і тим самим — до посилення реперфузійного пошкодження капілярів ендотелію — морфологічної основи ГЕБ. Це зумовлює збільшення кінцевого обсягу ділянки інфаркту мозку (Parsons et al., 2001).

Крім того, гіперглікемія стимулює обмін глюкози сорбітоловим шляхом, внаслідок чого утворюється надлишок сорбітолу — високоосмотичної речовини, яка здатна накопичуватись у нерво-

вій тканині. Він викликає сорбітолову гіперосмолярність мозкової паренхіми, що призводить до розвитку цитотоксичного набряку головного мозку внаслідок порушення водного та іонного гомеостазу клітин (Окороков, 1998). Останнє стимулює активацію фосфоліпаз і протеаз, утворення надтоксичних жирних кислот — фактора агрегації тромбоцитів, що призводить до розвитку місцевого запалення (Siesjo, 1988; Tomimoto et al., 2002).

Аналіз даних літератури свідчить, що гостра гіперглікемія справляє цілу низку негативних впливів на ішемізовану тканину мозку: вона здійснює прямий токсичний вплив (Levine et al., 1988); посилює пероксидне окиснення ліпідів та утворення вільних радикалів (Siesjo et al., 1985); опосередковано порушує ендотеліальну вазодилатацію (Steinberg et al., 1997); порушує функцію ГЕБ (Dietrich et al., 1993); зумовлює розвиток геморагічної трансформації інфаркту мозку (Courten-Myers et al., 1992; Kawai et al., 1997).

Проведені експериментальні дослідження на різних моделях інсульту у тварин підтверджують прямий нейротоксичний ефект гіперглікемії: вона послаблює мозковий кровотік, знижує ступінь відновлення функцій, а корекція рівня глюкози за допомогою інсуліну зменшує обсяг ішемічно пошкодженої ділянки тканини мозку (Nenables et al., 1985). Це дає підстави вважати стресову гіперглікемію контрольованим чинником ризику пошкодження паренхіми мозку за умови дефіциту мозкової перфузії або неадекватної реперфузії.

У клінічному огляді, який ґрунтується на результатах обстеження понад 700 пацієнтів з гострим інсультом, повідомляється, що гіперглікемія є незалежним прогностичним чинником незадовільного відновлення втрачених після інсульту функцій (Weir et al., 1997). За даними авторів, корекція гіперглікемії у хворих зменшувала тяжкість наслідків інсульту. Ці дані дали підставу стверджувати, що гіперглікемія збільшує обсяг ділянки ураженої тканини мозку при мозковому інсульті незалежно від фонових стану: попередньо діагностований ЦД, попередньо не діагностований ЦД або порушення толерантності до глюкози чи стресова гіперглікемія (Gray et al., 1987). Отже, згідно з даними літератури, негативний вплив стресової гіперглікемії на наслідки ішемічного інсульту значною мірою визначається також взаємозв'язаними перфузійним і метаболічним механізмами.

Наведений аналіз свідчить про доцільність нормалізації метаболізму глюкози у гострий період ішемічного інсульту у хворих на ЦД та без такого. Заданими Копенгагенського дослідження інсульту (Jorgensen et al., 1996), у хворих без ЦД початкова тяжкість ін-

сульту майже лінійно залежала від підвищення рівня глюкози в крові >6 ммоль/л. Тому нормалізація рівня глюкози у них може зменшувати тяжкість наслідків мозкового інсульту.

Згідно з рекомендаціями Європейської ініціативної групи з проблеми інсульту, регуляція метаболізму глюкози є важливою складовою базисної терапії гострого мозкового інсульту.

Водночас аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури свідчить, що лікарі нечасто призначають лікування, спрямоване на підтримання еуглікемії у хворих після перенесеного гострого інсульту.

За нашими даними, які ґрунтуються на обстеженні 128 хворих, гостра гіперглікемія здебільшого виникала після розвитку тяжкого ішемічного інсульту тяжкої або інсульту середньої тяжкості в осіб з ЦД та без такого. У пацієнтів не було випадків виникнення малого ішемічного інсульту або лакунарного інфаркту мозку. Тому гостру гіперглікемію насправді можна розглядати як маркер великого-нищового ураження мозку, що узгоджується з поглядами інших авторів (Scott et al., 1998; Capes et al., 2001). Принагідно зауважимо, що початкова тяжкість неврологічного дефіциту після гострого ішемічного інсульту визначається не тільки за розмірами, а й за локалізацією вогнища ураження.

Згідно з нашими даними, вихідний рівень неврологічного дефіциту у хворих з гострою гіперглікемією після ішемічного інсульту на фоні ЦД у середньому за шкалою NIHSS дорівнював $13,7 \pm 1,5$ бала; у хворих без ЦД з післяінсультною стресовою гіперглікемією середній бал неврологічного дефіциту також відповідав тяжкому стану — $14,5 \pm 1,7$. Фоновий рівень глюкози в крові у хворих з ішемічним інсультом з гіперглікемією на фоні ЦД становив від 7,0 до 18,9 ммоль/л (у середньому — $11,3 \pm 1,3$ ммоль/л); зі стресовою гіперглікемією — від 7,1 до 14,2 ммоль/л (у середньому — $8,7 \pm 0,6$ ммоль/л).

Ми проаналізували взаємозв'язок між початковим рівнем глюкози в крові та фоновією тяжкістю нефатального ішемічного інсульту у хворих на ЦД II типу та без такого (Віничук та ін., 2004). Гіперглікемію вважали стресовою, якщо рівень глюкози у цільній крові на час госпіталізації пацієнтів становив понад 7,0 ммоль/л, нормалізувався впродовж 72 год і протягом їх перебування у стаціонарі не перевищував 5,5 ммоль/л. Брали до уваги початковий рівень глюкози у перші 6—12 год і ступінь тяжкості інсульту з урахуванням вираженості неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (табл. 8).

Наведені дані та проведений кореляційний аналіз свідчать, що у хворих з післяішемічною стресовою гіперглікемією початковий

Таблиця 8. Взаємозв'язок між початковим рівнем глюкози та тяжкістю ішемічного інсульту у хворих на ЦД та без такого ($M \pm m$)

Тяжкість інсульту	Початковий рівень в крові, глюкози ммоль/л		Фоновіа тяжкість інсульту, бали за шкалою NIHSS	
	Інсульт на фоні ЦД (л - 76)	Інсульт у хворих без ЦД (n = 52)	Інсульт на фоні ЦД (и = 76)	Інсульт у хворих без ЦД (я = 52)
Надто тяжкий	—	$9,5 \pm 1,4$	—	$16,4 \pm 0,2$
Тяжкий	$13,2 \pm 1,4$	$8,2 \pm 1,4$	$14,6 \pm 0,4$	$14,5 \pm 1,7$
Середньої тяжкості	$8,1 \pm 1,1$	$7,6 \pm 0,5$	$11,6 \pm 0,8$	$11,9 \pm 1,3$

рівень цукру в крові незалежно взаємопов'язаний з фоновією тяжкістю ішемічного інсульту (коефіцієнт кореляції $r = 0,79$). Водночас такої залежності після ішемічного інсульту у хворих на ЦД не виявлено.

Причини розвитку гіперглікемії у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які не хворіють на ЦД, не з'ясовані. Широко обговорюється роль дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової осі та стресової реакції в розвитку гіперглікемії після ішемічного інсульту у хворих без ЦД.

Насправді, у разі розвитку гострого мозкового інсульту виникають рефлекторні реакції на церебральну катастрофу: збуджувальні процеси у корі головного мозку переважають над гальмівними, ірадіюють у розташовані нижче відділи центральної нервової системи — стовбурові структури, гіпоталамічні центри. Збудження гіпоталамічних центрів спричинює метаболічні та гемодинамічні порушення. Водночас збудження генерує потік імпульсів по низхідних симпатичних шляхах, які досягають печінки, посилюють у ній розпад глікогену і тим

самим гальмують перетворення вуглеводів на жири. Індукована інсультом активація системи гіпоталамус— гіпофіз—наднирникові залози призводить до значного виділення у периферичну кров адренокортикотродного гормону, адреналіну, норадреналіну, а також кортизолу, який стимулює глікогеноліз. Звичайно, за такої ситуації виникає гіперпродукція глюкогону — гормону альфа-клітин острівців Лангерганса, який чумошмос посилення гіперглікемії.

Отже, стресова гіперглікемія після гострого ішемічного інсу-літу у хворих без ЦД — це складна рефлекторна нейрогуморальна реакцій оргіїїму у відповідь на церебральну подію. Певна річ,

рівень рефлекторної гіперглікемії після інсульту залежить від індивідуальної чутливості тканини мозку до подразнення, фонового стану церебрального метаболізму, темпу розвитку та обсягу ураження тканини мозку, фонового діабетичного статусу тощо.

Результати нашого дослідження показали, що втрачені неврологічні функції у хворих після гострого ішемічного інсульту, який супроводжувався стресовою гіперглікемією, відновлюються гірше, ніж у пацієнтів з ЦД. Це можна пояснити прямим токсичним впливом стресової гіперглікемії на ішемізовану тканину мозку, оскільки вона посилює утворення молочної кислоти в умовах ре-перфузії, сприяє розвитку внутрішньоклітинного ацидозу та ре-перфузійного пошкодження, зменшує «напівтіньове спасіння», а отже, збільшує кінцевий розмір ділянки інфаркту мозку (Parsons et al., 2001). Імовірно, гіперглікемія зумовлює трансформацію пену-мбри (ділянки функціонального дефіциту) в осередок інфаркту. Натомість токсична дія гіперглікемії після інсульту у хворих на ЦД менше виражена, оскільки пацієнти, як правило, систематично отримують препарати, які знижують рівень цукру, що, безумовно, зменшує кількість глюкози, здатної проникати у тканину мозку шляхом дифузії, запобігає шкідливим метаболічним порушенням паренхіми головного мозку.

Виходячи з того, що гостра післяінсультна гіперглікемія пов'язана з тяжкістю інсульту у хворих на ЦД та без такого, справляє низку негативних впливів на ішемізовану тканину мозку, повноту відновлення втрачених неврологічних функцій, нормалізація метаболізму глюкози після гострого інсульту може позитивно вплинути на наслідки захворювання.

Динаміка середнього рівня глюкози в крові після ішемічного інсульту у хворих на ЦД та у пацієнтів без нього зі стресовою гіперглікемією на фоні застосування людського рекомбінантного інсуліну-фармасуліну Н наведена на рис. 32. Рівень глюкози в крові у пацієнтів зі стресовою гіперглікемією нормалізувався протягом перших 48 год. Хворі на ЦД отримували препарати, що знижували вміст цукру (глібенкламід), однак рівень глюкози у них знижувався повільно й у більшості випадків відносну нормалізацію цукрового обміну відзначали лише на 5—6-ту добу перебування у стаціонарі.

Провівши статистичне порівняння темпів нормалізації вуглеводного обміну після ішемічного інсульту у хворих на ЦД та без такого зі стресовою гіперглікемією, яким призначали інфузії фар-масуліну Н, з порівнянними за станом тяжкості хворими (групи

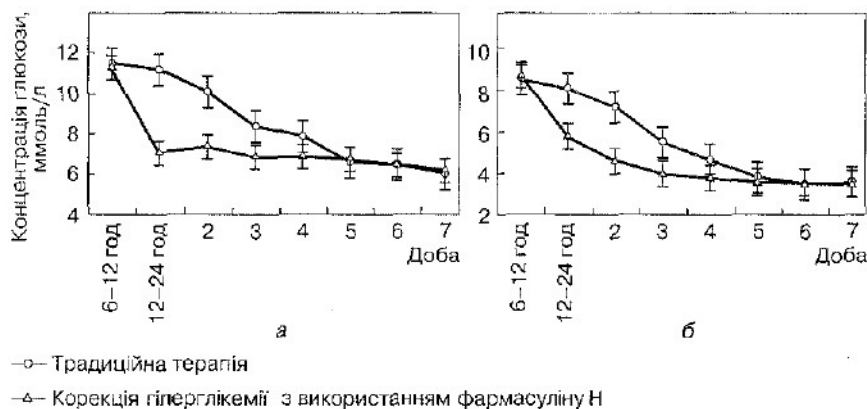


Рис. 32. Динаміка середнього рівня глюкози в крові після ішемічного інсульту у хворих на ЦД зі стресовою гіперглікемією (а) та у пацієнтів зі стресовою гіперглікемією без діабету (б) залежно від застосованої терапії

контролю), які не отримували його, ми виявили сповільнення темпу регресу гіперглікемії у контрольних групах.

Таким чином, гостра гіперглікемія, яка нерідко виявляється після ішемічного інсульту, прискорює розвиток ішемічних процесів, поглиблює вираженість неврологічного дефіциту незалежно від фонового діабетичного статусу: попередньо діагностованого ЦД, недиагностованого ЦД чи порушення толерантності до глюкози, стресової гіперглікемії.

Порівняння початкового рівня глюкози в крові з фоною тяжкістю ішемічного інсульту у хворих на ЦД та без такого засвідчило, що стресова гіперглікемія незалежно взаємопов'язана з тяжкістю інсульту. У хворих на ЦД такої залежності не зазначено.

Неврологічні функції у хворих після гострого ішемічного інсульту, що супроводжувався стресовою гіперглікемією, відновлюються гірше, ніж у пацієнтів з ЦД. Це може свідчити про меншу вираженість токсичної дії гіперглікемії на тканину мозку у хворих на ЦД, оскільки вони систематично отримують препарати, які знижують рівень цукру, що зменшує кількість глюкози, здатної проникати у паренхіму головного мозку шляхом дифузії.

Отже, контрольована корекція глікемії після гострого ішемічного інсульту у хворих на ЦД та без такого має важливе значення для підвищення ефективності лікування, забезпечення соціальної реабілітації та незалежної життєдіяльності пацієнтів.

МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ГОСТРИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

Було б помилковим вважати, що в діагностиці гострих ішемічних ПМК вирішальне значення мають лише інструментальні методи дослідження з використанням сучасних медичних технологій. Звичайно, вони для лікаря є важливою додатковою інформацією, але правильний висновок можна зробити лише на підставі комплексної оцінки даних клініко-лабораторного та візуалізаційного обстеження хворого. Проведення нейровізуалізації в гострому періоді ішемічного інсульту дає можливість отримати точну інформацію про «серцевину» інфаркту та ішемічної напівтіні, їхні розміри, локалізацію та інші характеристики. Результати нейровізуалізації відіграють ключову роль у прийнятті рішення щодо стратегії лікування.

9.1. Клінічні методи та їх загальна оцінка

Обстеження хворих розпочинають з ретельного вивчення анамнезу, оцінки чинників ризику серцево-судинних захворювань, а також провідних чинників розвитку гострих порушень мозкового кровообігу, зокрема, врахування наявності артеріальної гіпертензії, патології серця (ІХС, порушення ритму), а також транзиторних ішемічних атак, що передували інсульту. Особливу увагу звертають на стан периферичних судин, можливу асиметрію артеріального тиску на кінцівках. Методом пальпації досліджують пульсацію сонних артерій на шії, проводять аускультацию магістральних судин голови. Систолічний шум над ними підтверджує генералізацію атеросклеротичного судинного процесу і наявність стенозу ВСА. Оцінюють продромальні симптоми і початок хвороби: гострий, підгострий, інтермітуючий, хронічний (псевдотуморозний).

Для ішемічного інсульту характерне поступове наростання осередкових неврологічних симптомів. Трапляється псевдотуморозний перебіг ішемічного інсульту, коли осередкові симптоми прогресують протягом кількох діб або тижнів. Майже у третині випадків захворювання розвивається гостро. Часто хворі скаржаться на запаморочення. Системне запаморочення може бути про-

явом гострого порушення мозкового кровообігу в судинах вертеб-рально-базиллярного басейну. У такому разі запаморочення поєднується з осередковою неврологічною симптоматикою, що підтверджує ураження центральних вестибулярних систем на рівні стовбурих структур головного мозку.

Особливу увагу звертають на розлади мови.

Афазія — це втрата моторної та сенсорної функції мови, що не пов'язана з порушенням м'язів, які забезпечують руховий акт мови. Розрізняють моторну, сенсорну, тотальну, семантичну й амнестичну афазію.

Моторна афазія виникає у разі ураження задніх відділів нижньої лобної звивини (ділянка Брока) лівої півкулі у праворуких. Вона характеризується втратою всіх видів усної та писемної мови.

Сенсорна афазія спостерігається при ураженні задніх відділів верхньої скроневої звивини (ділянка Верніке) у праворуких і характеризується порушенням розуміння усної та писемної мови.

Семантична, або змістова, афазія розвивається, якщо осередок інсульту локалізується на стику тім'яної, скроневої та потиличної часток лівої півкулі мозку. Проявляється порушенням розуміння змісту речень, мовних зворотів.

Амнестична афазія виникає, якщо уражені нижні та задні відділи тім'яної й скроневої часток мозку. Хворі вагаються з визначенням предмета, хоч добре розуміють його призначення.

Дизартрія — розлад артикуляції, утруднення у вимовлянні слів унаслідок парезу м'язів, що беруть участь у моторній функції мови. Розрізняють бульбарну та псевдобульбарну дизартрію.

Менінгеальний синдром (ригідність м'язів потилиці, симптоми Керніга, Брудзинського) виявляється у разі субарахноїдально-го, паренхіматозного крововиливу, гострої гіпертонічної енцефа-лопатії, набряку мозку. Симптоми Керніга і Брудзинського помітніше виражені у непаралізованій нозі.

Якщо уражаються кіркові гілки ВСА, можуть спостерігатись фокальні судомні напади джексонівського типу.

Параліч або парез погляду (неможливість повороту очей у певному напрямі) у протилежний щодо ураження бік виникає у разі локалізації осередку в ділянці заднього відділу середньої лобної звивини. Параліч погляду в бік осередку спостерігається, якщо уражений стовбур мозку (міст). Таке саме ураження або розвиток иторинного дислокаційно-стовбурового синдрому за умови набряку мозку супроводжується плаваючими, маятникоподібними рухами очних яблук, косоокістю.

Зниження гостроти зору на боці осередку, гомолатеральний синдром Бсрпара—Горнера в поєднанні з геміплегією (геміпарезом) на протилежному боці є ознакою закупорки ВСА (оптико-геміплегічний синдром Ласко—Радовича).

Окорухові порушення, зумовлені ураженням ІІ, ІV і VI пар черепних нервів, розвитком тризму, тетрапарезу або тетраплегії, іноді «кіркової сліпоти», порушенням м'язового тону, мозочкові порушення спостерігаються у разі гострої закупорки основної артерії. Якщо уражається середній мозок, виникають синдром Па-ріно, альтернувальні синдроми Вебера, Бенедикта, Клода.

Ураження лицевого нерва на різних рівнях кірково-ядерного шляху характеризується центральним паралічем або парезом м'язів обличчя, розташованих нижче від очної щілини (кут рота опущений), у поєднанні з центральним геміпарезом або геміплегією з протилежного щодо осередку ураження боку. Якщо уражене ядро лицевого нерва, до периферичного парезу м'язів обличчя приєднується центральний геміпарез із протилежного боку (альтернувальний синдром Мійяра—Гублера). Ця патологія розвивається у разі оклюзії парамедіанних або коротких огинаючих гілок основної артерії, а також закупорки передньої нижньої мозочкової артерії.

Тромбоз інтракраніального відділу хребтової артерії супроводжується розвитком альтернувального синдрому Валленберга—За-харченка, який виникає також у разі ураження задньої нижньої мозочкової артерії.

Двобічне ураження хребтових артерій проявляється бульбар-ним синдромом з відповідними клінічними ознаками: дисфагією, дизартрією, дисфонією, порушеннями дихання і серцевої діяльності. У разі двобічного ураження кірково-ядерних шляхів ІХ, Х, ХІІ пар

черепних нервів розвивається псевдобульбарний синдром, який клінічно характеризується тими самими ознаками, але виявляються також рефлекс орального автоматизму, нерідко спостерігаються силуваний плач і сміх.

Якщо розвивається гостре порушення мозкового кровообігу, важливо звертати увагу на стан дихальної функції та кровообігу. Понад 50 % випадків задньоциркулярних інфарктів у ВББ супроводжуються дисфагією, яка є чинником ризику аспірації та дегідратації.

Для виявлення порушень рухової сфери визначають об'єм активних і пасивних рухів у суглобах рук і ніг. У разі порушення, свідомості треба з'ясувати, чи є рухова реакція на подразник. Якщо реакція виявляється тільки з одного боку, це може бути ознакою паралічу, а осередок ураження локалізується з протилежного боку. Кожну руку і ногу хворого треба підняти й опустити, давши їй вільно впасти: підняті паралізовані кінцівки падають, «як батог». Слід також зазначити, що на боці, протилежному осередку, стопа повернута назовні.

Беруть до уваги характер зміни м'язового тону. Спастичність за наявності феномена складаного ножа свідчить про ураження пірамідного шляху. Пароксизмальне підвищення м'язового тону, подібне до децеребраційної ригідності, спостерігається не тільки у разі прориву крові у шлуночки мозку, а й за умови ураження оральних відділів мозкового стовбура. Зниження м'язового тону є ознакою ураження периферичного рухового нейрона. Гіпотонія м'язів рук і ніг спостерігається також при глибокій комі, у разі ураження мозочка.

Важливим є дослідження рефлексів. Підвищення сухожильних і надкісничних рефлексів звичайно свідчить про ураження пірамідних шляхів. У цьому разі відзначається також поява патологічних рефлексів: Бабінського, Оппенгейма, Гордона, Шеффера, Россолімо, Менделя—Бехтерева, Жуковського. Зниження або відсутність черевних рефлексів спостерігається у разі патології спинномозкової частини рефлекторної дуги, а також може бути ознакою ураження пірамідних шляхів.

Якщо уражена (крововилив) права півкуля великого мозку, нерідко спостерігаються силуваний рух в «здорових», звичайно правих, кінцівках — паракінези, або синдром автоматизованої жестикуляції, Мимовільні рухи виникають, якщо уражені базальні ядра та їх зв'язки.

Важливе диференціально-діагностичне значення має аналіз порушень чутливості. У разі виявлення періодично виникаючої парестезії можна припустити ураження тім'яної ділянки кори великого мозку. Необхідно пам'ятати, що «чисто сенсорний інсульт» або «чиста геміанестезія» трапляються, якщо лакунарний інфаркт мозку розвивається в ділянці заднього вентрального ядра таламуса. Порушення координації рухів виявляють за допомогою пальце-носової та п'ятково-колінної проб. Мозочкова атаксія здебільшого супроводжується м'язовою гіпотонією, інтенційним тремтінням, скандованою мовою. Атаксія, пов'язана з ураженням лабіринту, поєднується зі зниженням слуху, запамороченням, ністагмом. Кіркова атаксія проявляється розладом координації рухів на боці, протилежному осередку ураження.

Якщо порушується вегетативна іннервація, змінюється колір шкіри (блідість, ціаноз), виникають трофічні розлади, порушується сечовипускання.

Таким чином, неврологічне обстеження хворих з гострими ПМК має на меті виділення патологічних симптомів і синдромів, визначення локалізації патологічного осередку, уточнення виду мозкового інсульту, що дає змогу визначити стратегію лікування.

9.2. Дослідження функціонального стану серцево-судинної системи

Важливим компонентом програми обстеження хворих на мозковий інсульт є дослідження стану серцево-судинної системи: частоти і характеру пульсу, рівня АТ, параметрів мозкової та центральної гемодинаміки. Має значення співвідношення систолічного АТ і ЧСС. У нормі частота пульсу кількісно вдвічі менша за систолічний тиск, тобто, якщо частота пульсу 60, систолічний тиск дорівнює 120 мм рт. ст. Різкі зміни цих співвідношень можуть свідчити про розвиток серцево-судинної недостатності.

Деякі автори (Gobiet, 1980) пропонують використовувати таку схему діагностики ступеня

вираженості гострої серцево-судинної недостатності з урахуванням ЧСС і АТ: 1) частота пульсу 120, якщо рівень систолічного тиску становить 120 мм рт. ст., свідчить про загрозовий стан; 2) пульс 120, якщо рівень систолічного тиску 60 мм рт. ст., є проявом тяжкої форми серцево-судинної недостатності; 3) частота пульсу 60 і рівень систолічного тиску 60 мм рт. ст. є показником екстремальної форми серцево-судинної недостатності.

Відомо, що ішемічний інсульт доволі часто поєднується з тією або іншою патологією серця. Тому виявлення ознак гострої серцево-судинної недостатності може свідчити про інсульт-інфарктний процес.

Важливими є контроль і регуляція системного АТ, а також підтримка його на оптимальному рівні. Показники його дають змогу розрахувати середній артеріальний тиск, а також перфузійний тиск у артеріальній системі мозку.

Відомо, що кровопостачання ішемізованих ділянок головного мозку залежить від рівня церебрального перфузійного тиску. Він дорівнює різниці між $AT_{сер}$ і мозковим венозним тиском або тиском у яремній вені (ТЯВ), який становить декілька міліметрів ртутного стовпа. Тому ЦПТ практично дорівнює $AT_{сер}$.

Середній АТ (мм рт. ст.) визначають за формулою

$$AT_{сер} = PT/3 + DT,$$

де ПТ — пульсовий тиск (мм рт. ст.), який дорівнює різниці між систолічним і діастолічним тиском:

$$PT = AT_{сист} - AT_{діаст}.$$

Якщо внутрішньочерепний тиск (ВЧТ) перевищує тиск у яремній вені, формула набуває такого вигляду:

$$ЦПТ = AT_{сер} - ВЧТ.$$

Деякі автори для визначення перфузійного тиску в артеріальній системі мозку пропонують формулу

$$ЦПТ = (AT_{сист} + 2AT_{діаст}) : 3 \text{ [мм рт. ст.]}.$$

Разом із тим реєстрація АТ, вивчення частоти і характеру пульсу не дають можливості оцінити весь спектр гемодинамічних порушень у хворих на мозковий інсульт. Найважливішим показником центральної гемодинаміки є хвилинний об'єм кровообігу і систолічний, або ударний, об'єм крові. Узагальнено їх ще визначають як серцевий викид. Значення ударного і хвилинного об'ємів крові відносять до площі поверхні тіла і виражають через ударний індекс ($UI, \text{мл/м}^2$) і серцевий індекс ($CI, \text{л/(хв} \cdot \text{м}^2)$). Використовуючи величини ударного і хвилинного об'єму кровообігу, розраховують інші похідні параметри центральної гемодинаміки: загальний периферичний опір судин, об'ємну швидкість викиду крові, потужність скорочення лівого шлуночка, витрати енергії тощо.

Із сучасних методів дослідження центральної гемодинаміки найінформативнішою є ехокардіографія. Вона дає можливість не тільки визначати скорочувальну функцію міокарда, а й реєструвати зміни об'єму шлуночків серця між систолою та діастолою. За допомогою ЕхоКГ вдається виявити тромби в порожнинах серця, які є потенційним джерелом емболізації судин головного мозку. Проводять також холтеровський (за методом Холтера) моніторинг біопотенціалів серця, який дає інформацію про порушення серцевого ритму, характеризує функцію міокарда.

Для визначення регіонарного та загального мозкового кровотоку використовували методи внутрішньоартеріального та внутрішньовенного введення радіоактивного інертного газу ^{51}Xe . Однак ці методики технічно складні, можуть змінювати рівень мозкової перфузії. Перспективнішим вважалося застосування неінвазивного способу визначення регіонарного МК з використанням ксенонінгаляційного методу (Obrist et al., 1975).

У клінічній практиці в кінці ХХ ст. використовувалася неінвазивна методика тетраполяної церебральної реоплетизмографії, яка дає можливість визначати загальний об'ємний МК (Палеев та ін., 1980). Однак вона має суттєвий недолік, який полягає у тому, що з

її допомогою неможливо вимірювати регіонарний МК в окремих судинних басейнах, а також у складності розрахунків показників гемодинаміки. Останнє пов'язане з відсутністю на той період приладів з мікропроцесорним блоком, який забезпечує автоматичний розрахунок показників. Недоліки ці усуваються у разі використання вітчизняного приладу «Реоаналізатор РА5-01»,

який є універсальним мікропроцесорним засобом, що забезпечує реєстрацію й автоматичну обробку показників півкульного МК, об'ємного МК у басейнах магістральних артерій голови, а також регіонарного об'ємного МК у басейнах кровопостачання окремих гілок судин головного мозку. Порівняння показників РОМК у хворих на мозковий інсульт, отриманих імпедансометричним і ксенонінгальційним методами, показало, що коефіцієнт кореляції доволі високий ($r = \pm 0,853$). Таким чином, метод тетраполярної церебральної імпедансоплетизмографії дає змогу досить точно визначити кількість крові, що надходить в судини головного мозку (Віничук, 1984).

Звичайно, поліпшення патрунування хворих, які перенесли мозковий інсульт, потребує оцінки стану ішемізованої тканини мозку. Таке дослідження включає визначення регіонарного мозкового кровотоку, **регіонарного** засвоєння кисню, регіонарної фракції екстракції кисню та регіонарного метаболізму глюкози. Користь таких досліджень досить висока, але вони потребують складних діагностичних процедур з використанням методики по-зитронної емісійної томографії.

9.3. Ультразвукова доплерографія в діагностиці ішемічних порушень мозкового кровообігу

Ультразвукова доплерографія (УЗД) — принципово новий неінвазивний метод дослідження мозкової гемодинаміки і діагностики судинних захворювань головного мозку. Вона дає змогу вивчати функціональний стан магістральних судин голови в екстракраніальному відділі, а також інтракраніальних артерій вілізієвого кола, які безпосередньо постачають головний мозок кров'ю.

Метод ґрунтується на тому, що спрямована на судину ультразвукова хвиля відбивається від формених елементів крові, переважно еритроцитів. Залежно від швидкості та напрямку руху останніх довжина ультразвукової хвилі змінюється, що реєструється приладом у вигляді сонограми. Математично обробивши сигнал, визначаємо напрямок кровотоку, його максимальну (МШК) та середню швидкість (СШК), індекс пульсації (ІП).

УЗД магістральних судин здійснюють за допомогою датчика з частотою 5—8 МГц у постійному режимі роботи. Досліджуючи сонні артерії, датчик спрямовують уздовж судини по передній поверхні груднино-ключично-соскоподібного м'яза (*m. sternocleido-mastoideus*) у напрямку голови. На рівні щитоподібного хряща сонна артерія (СА) утворює біфуркацію і розподіляється на внут-

рішню та зовнішню сонну артерії (ЗСА), які досліджують на рівні кута нижньої щелепи. ЗСА розташована медіально, а ВСА — латерально. Під час діастолі кровотік у ЗСА та СА значно знижується, що обумовлює підвищення ІП до 2—2,5, а у ВСА зберігається досить значним.

Хребтові артерії в екстракраніальному відділі досліджують під мастоїдальним відростком, спрямовуючи датчик у напрямку голови. Глибше розташування ХА ускладнює пошук, сонограма порівняно із такою судин каротидного басейну має меншу амплітуду, досить часто під час діастолі кровотік не реєструється.

Порушення нормальної форми сонограми та (або) напрямку кровотоку свідчить про морфологічні зміни судин. Помірний стеноз (у межах 50—75 % діаметра судини) сонної артерії супроводжується зниженням швидкості кровотоку, а в разі значного стенозу (понад 75 % діаметра) кровотік під час діастолі зникає. За наявності стенозів ХА може реєструватися зменшення швидкості кровотоку і під час систоли. Двобічний кровотік свідчить про звивистість судини. Слід зазначити, що зміни показників МШК та СШК виникають також на тлі порушень загальної гемодинаміки (аритмії, зниження серцевого викиду). Важливим

додатковим діагностичним критерієм є асиметрія швидкості кровотоку в симетричних судинах.

Сучасна діагностична апаратура дає можливість досліджувати судини чутливішим методом ультразвукового обстеження — *дуплексного доплерівського сканування* (ДДС). За його допомогою можна отримати зображення стінки судини, провести її ідентифікацію та помістити доплерівський об'єм у потрібну ділянку судини (рис. 33, див. вклейку). Отримане зображення судини дає важливу інформацію про розміщення та хід сонних і хребтових артерій, природу патологічних змін, тип і розміри бляшки, ступінь стенозу. В окремих випадках виразкування бляшки візуалізується як дефект поверхні (рис. 34, див. вклейку). Кольорове доплерівське дослідження дає інформацію про напрямок, швидкість, турбулентність кровотоку, дає можливість відрізнити стеноз високого ступеня (>90 %) від оклюзії.

У клінічній практиці важливим є розподіл усіх хворих на чотири групи залежно від стану артерій: 1) артерії нормальні (сонограми СА та ХА здорової особи зображені на рис. 35, див. вклейку); 2) легка і гемодинамічно несуттєва патологія артерій — діаметр звужений менше ніж на 50 %, а бляшки ехогенні; 3) суттєва патологія артерій — діаметр звужений на понад 50 %; 4) клінічно та гемодинамічно значна патологія артерій — діаметр звужений на понад 75 % або

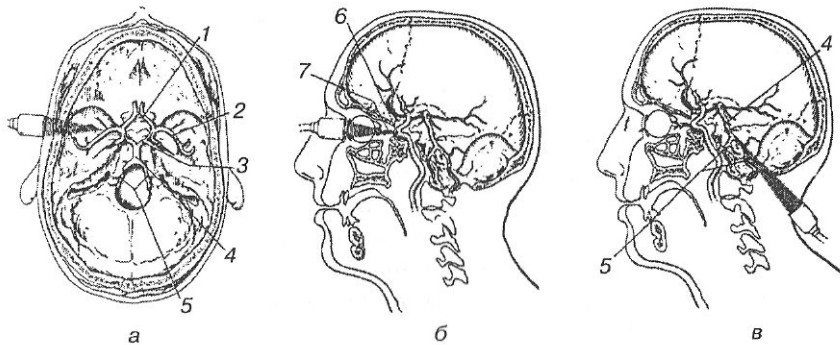


Рис. 36. «Ультразвукові вікна» для інсонації судин ізлізієвого кола:

а — темпоральне; б — орбітальне; в — окципітальне; 1 — ПМА; 2 — СМА; 3 — ЗМА; 4 — основна артерія; 5 — ХА; 6 — сифон ВСА; 7 — очна артерія

чітко видно виразку на бляшці. Хворим четвертої групи через високий ризик виникнення ішемічного інсульту показано проведення ендартеректомії. Встановлено, що дуплексний доплерівський метод має загальну чутливість 96 %, специфічність 86 % і точність 91 % для виявлення звужень діаметра судин понад 50 %.

Дослідження функціонального стану інтракраніальних судин та мозкової гемодинаміки проводиться методом *транскраніальної доплерографії* (ТКД). Методика вперше описана у працях R. Aaslid (1982), дослідження проводиться за допомогою датчика з частотою 2 МГц у пульсуючому режимі роботи, що дає можливість задавати потрібну глибину дослідження для кожної судини. Ультразвуковий пошук здійснюють через «ультразвукові вікна»: темпоральне, орбітальне, окципітальне, зображені на рис. 36.

Через темпоральне вікно, що знаходиться між зовнішнім краєм орбіти і вушною раковиною вище рівня виличної кістки, на глибині 50—55 мм реєструють середню мозкову артерію, в нормі її кровотік спрямований до датчика. На глибині 60—65 мм є біфуркація інтракраніального відділу внутрішньої сонної артерії, кровотік у ній двонаправлений. Дещо попереду, на глибині 70—75 мм, знаходиться передня мозкова артерія, кровотік у ній спрямований від датчика. Позаду і вниз на глибині 65—70 мм знаходиться задня мозкова артерія, кровотік у якій спрямований до датчика.

Через орбітальне вікно на глибині 45—50 мм інсонує очну артерію; кровотік у ній спрямований до датчика. На глибині 55—65 мм визначають сифон ВСА, де кровотік частіше двонаправлений.

Окципітальне вікно знаходиться між краєм великого потиличного отвору і атлантом.

Пошук ХА проводять на глибині 65—70 мм, відхиляючи датчик латерально від середньої лінії. На глибині 80—100 мм знаходиться основна артерія. В цих судинах кровотік у нормі спрямований від датчика.

Характер кровотоку в інтракраніальних судинах суттєво відрізняється від такого в екстракраніальних. В інтракраніальних артеріях кровотік має постійний характер, не припиняється навіть під час діастолі. Швидкість діастолічного кровотоку доволі значна і становить близько половини систолічної, ІП дорівнює 0,8—1,2 (рис. 37, див. вклейку).

За зміною швидкості кровотоку та його напрямку можна визначити як структурно-морфологічні, так і функціональні зміни інтракраніальних судин. За допомогою ТКД можна виявити стеноз або оклюзію мозкових судин, ознаки колатерального кровотоку в межах вілізівського кола, ступінь його компенсаторних можливостей, вазоспастичні та вазопаретичні зміни судинної системи мозку. В гострому періоді захворювання ТКД дає можливість простежити за динамікою змін кровотоку, уточнити характер судинного процесу, оцінити ефективність лікувальних заходів, а також реактивність церебральних судин. Метод ТКД у поєднанні з церебральною ангіографією дає можливість визначити об'ємний мозковий кровотік.

За даними ТКД, незначні стенози внутрішньочерепних судин збільшують МШК. Помірний стеноз ще більше підвищує систолічну та діастолічну швидкість, з'являються ознаки турбулентного току, ІП знижується до 0,5—0,6. Коли стеноз перевищує 75 %, доволі часто спостерігається падіння швидкості кровотоку дистальніше місця стенозу.

Інтракраніальні стенози супроводжуються появою колатерального кровотоку, який виникає у судинах вілізівського кола. Найчастіше спостерігається стеноз інтракраніального відділу ВСА у ділянці сифона. У таких випадках виникає компенсаторне перетікання крові з протилежної півкулі через передню сполучну та передню мозкову артерії. Напрямок кровотоку в останній змінюється. Спостерігається також компенсаторний кровотік із ЗСА через очну артерію на боці стенозу, що також супроводжується зміною напрямку кровотоку. Інколи наявне збільшення швидкості кровотоку у хребтовій та основній артеріях. Проте досить часто стенозувальні ураження виникають одночасно у декількох судинах. Сонограми судин вілізівського кола хворого з комбінованим стенозом наведені на рис. 38 (див. вклейку).

Гострі та хронічні ішемічні ПМК супроводжуються різними розладами, які виявляються під час ТКД-дослідження. У хворих з минулими ПМК частіше спостерігається локальне зниження, рідше — підвищення швидкості кровотоку. За даними наших досліджень, близько 33 % хворих мають ознаки стенозувальних інтракраніальних уражень. У хворих на ішемічний інсульт виникають різні гемодинамічні порушення (рис. 39, див. вклейку). Спостерігається зниження або підвищення швидкості кровотоку не лише в ураженому басейні, а й в інших судинах вілізівського кола. Майже у 50 % хворих виявляються ознаки стенозу інтракраніальних артерій.

Повторне дослідження на фоні лікування засвідчує, що у переважній більшості хворих через 10—14 діб покращується церебральна перфузія з нормалізацією швидкості кровотоку.

У хворих з лакунарним інфарктом мозку порушення гемодинаміки, за даними ТКД, залежить від переважної локалізації осередків ураження. ЛП в глибоких відділах головного мозку, зокрема в семіовальному центрі, підкіркових вузлах, таламусі, внутрішній капсулі, характеризуються зниженням середньої швидкості кровотоку у СМА і в інтракраніальному відділі ВСА. У разі локалізації ЛП в ділянці мосту, мозочка у більшості хворих спостерігається зниження СШК в одній або двох ХА.

Метод ТКД використовують для оцінки церебрального перфузійного і внутрішньочерепного тиску (Сарибек'ян, 1994). Як відомо, перфузійний тиск у артеріальній системі мозку дорівнює різниці між $AT_{сер}$ і ВЧТ. Для обчислення ВЧТ автор запропонував формулу

$$ВЧТ = AT_{сер} \cdot K / СШК,$$

де K — коефіцієнт, що дорівнює 0,873.

Одним із найсучасніших методів ультразвукового дослідження інтракраніальних судин є

транскраніальне дуплексне сканування (ТДС) із кольоровим доплерівським картуванням потоку. Дослідження проводять секторним датчиком з частотою 2 МГц, використовуючи відомі три стандартних доступи: темпоральний, орбітальний та окципітальний. Спочатку в В-режимі отримують зображення структур мозку на рівні вілізієвого кола. Отримавши зображення артерій, коректують кут між ультразвуковим променем та напрямком потоку в артерії, що робить дослідження швидкості кровотоку найбільш точним. ТДС дає змогу визначити діаметр судин, максимальну (систоличну) та середню швидкість кровотоку, а також розрахувати об'ємний МК. Труднощі у визначенні

діаметра інтракраніальних судин не дають можливості широко використовувати показник об'ємного кровотоку в клінічній практиці. Стенозувальні зміни артерій вілізієвого кола супроводжуються підвищенням швидкості кровотоку в них.

Нові діагностичні доплерографічні методики, зокрема транс-краніальна перфузійна доплерографія, інформативніші, оскільки дають змогу виявляти тканину з нормальною перфузією, оборотною ішемією (ішемічну напівтінь) і необоротним ураженням тканини мозку.

Феномен дозрівання ішемічного інфаркту у разі фокальної церебральної ішемії, динамічна природа патофізіологічних змін потребують тривалих досліджень із застосуванням спеціальних методик нейровізуалізації.

9.4. Візуалізація мозкових структур і системи кровообігу головного мозку

Якісно новим рівнем діагностики мозкового інсульту є впровадження в клінічну практику нових нейрорентгенологічних методів. Застосування методів візуалізації у перші критичні години після розвитку інфаркту мозку дає змогу виявити локалізацію осередку ураження, його розміри, наявність набряку тканини мозку, допомагає оцінити тяжкість ішемічного інсульту, що має вирішальне значення для визначення програми лікування та його прогнозу.

Комп'ютерна томографія є «золотим стандартом» у ранній діагностиці мозкового інсульту (Уордлоу, 2000; Kummer et al., 2000; Lawrence, 2002). КТ допомагає швидко діагностувати внутрішньо-мозковий крововилив, тобто за допомогою цієї методики вирішує питання стосовно диференціальної діагностики виду інсульту: ішемічний чи геморагічний. Наявність осередку зниженої щільності (гіподенсивного) на КТ вважається прямою ознакою гострого ішемічного інсульту. Ранніми ознаками ішемічного ураження на КТ є також згладженість півкульних борозен, нечіткість острівко-вої звивини, лентиформного ядра, головки хвостатого ядра, а також наявність зони ледь зниженої щільності паренхіми мозку без чітких контурів та/або мас-ефекту.

У разі кіркового інфаркту ранніми ознаками ішемічного ураження на КТ є неможливість диференціювати сіру та білу речовину і згладженість кіркових звивин. Ішемічний характер інсульту, за даними КТ, можна припустити, якщо візуалізується симптом

підвищеної щільності артерій (частіше середньої мозкової артерії), однак надійність цього симптому сумнівна, особливо у людей похилого віку. Ознаки ішемії можуть виявлятися протягом перших 3—6 год.

Водночас відома також мала чутливість традиційної КТ у гострому періоді ішемічного інсульту. За допомогою КТ не завжди вдається надійно виявити інфаркт протягом кількох годин після початку ішемії головного мозку (Barber et al., 1999; Denis, 2000; Laansberg et al., 2000; Fiebach et al., 2001). За даними деяких авторів (Ворлоу и др., 1998), КТ визначає ішемічний інфаркт лише у 50—60 % випадків. КТ-ангіографія в модифікації «спіральної КТ» дає можливість за короткий термін виявити оклюзії великих мозкових артерій. Повну картину каротидного басейну в екстракраніальному відділі та басейну середньої мозкової артерії можна отримати через 25—30 с після болюсної ін'єкції 50—100 мл контрастної речовини. За допомогою КТ-ангіографії виявляють стеноз артерії, емболію, аневризми інтракраніальних судин великого та середнього калібру. Одна із сучасних комп'ютерних методик — перфузійна КТ (ПКТ) на відміну від традиційної КТ чутливіша і на 90 % прогностично цінніша у разі супратенторіальної локалізації інсульту навіть на ранніх стадіях захворювання. Вона дає можливість проводити перфузійні дослідження з визначенням відповідних гемодинамічних параметрів (Koenig et al., 1998). За допомогою ПКТ можна виявити тканину з нормальною

перфузією, оборотною ішемією і необоротним ураженням тканини мозку, тобто точно передбачити кінцевий обсяг інфаркту (Mayer et al., 2000).

Магніторезонансна томографія у режимі T_2 інформативніша, ніж КТ, особливо на ранніх стадіях розвитку ішемічного інфаркту мозку (протягом перших 6—12 год). Комп'ютерна томограма не виявляє інфаркти стовбура головного мозку та мозочка. Водночас на стандартних МР-томограмах у T_2 -зваженому зображенні уже в перші 24 год після інсульту в 95 % випадків візуалізується осередок ішемії у вигляді гіперінтенсивної ділянки або ізо-, гіпоінтенсивної ділянки на T_2 -зважених зображеннях.

МРТ широко використовується в клінічній практиці з початку 80-х років минулого століття. Незважаючи на труднощі візуалізації «свіжого» інсульту (за наявності множинних осередків), введення контрастної речовини під час виконання МРТ-дослідження у всіх випадках допомагає оцінити давність ураження, а в гострому періоді інсульту — виявити ділянку некрозу, для якої характерне накопичення контрасту через порушення гематоенцефалічного бар'єра (Ананьева, 2001). Наявність внутрішньосудинного і/або обо-

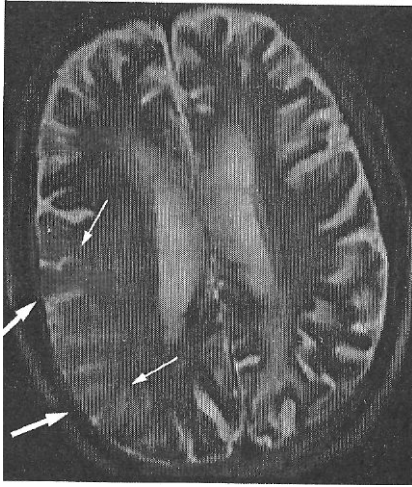


Рис. 40. МРТ головного мозку хворого Б., 52 років, через 28 год від початку інсульту. T_2 -зважене зображення, аксіальна площина, зріз на рівні даху тіл бокових шлуночків. У правій півкулі реєструються непрямі ознаки гострого ішемічного інфаркту: згладжування звивин та борозен півкуль мозку (тонкі стрілки), звуження підпау-тинного простору (товсті стрілки) як прояв набряку тканини мозку

лонкового накопичення контрасту у ділянці ішемії кори головного мозку відображає повільний кровотік у розширених судинах. Співвідношення різних видів контрастування (паренхіматозного, внутрішньосудинного, оболонкового) допомагає оцінити ступінь порушення мікроциркуляції в тканині мозку, а отже, й визначити прогноз захворювання.

Згладжування звивин та борозен півкуль великого мозку, звуження підпау-тинного простору на МР-томограмах в усіх режимах сканування — це ранні непрямі ознаки гострого ішемічного інфаркту, які є проявом набряку перинфарктної ділянки мозкової тканини (рис. 40).

Застосування контрастної речовини допомагає в діагностиці гострого інфаркту мозку. Однак додаткові витрати на дослідження пацієнтів за рахунок вартості контрастної речовини, часті помилкові результати (особливо у разі неповного порушення проникності ГЕБ) обмежують використання МРТ з контрастним посиленням у таких хворих (Augustin et al., 2000).

Слід зазначити, що на звичайних магніторезонансних зображеннях не завжди можна візуалізувати гострий лакунарний інфаркт або інфаркт стовбура головного мозку (Мунис и др., 2001; Copen et al., 2001; Arboix et al., 2005). Для їх верифікації інформативнішою є методика дифузійно-зваженої МРТ.

Дифузійно-зважена МРТ була вперше описана Сагг і Purcell у 1954 р. У 1975 р. Р.

Mansfield розвинув ехо-планарні зображення, що стали підставою для впровадження у клінічну практику дифузійно-зважених зображень. Сучасні магніторезонансні томографи

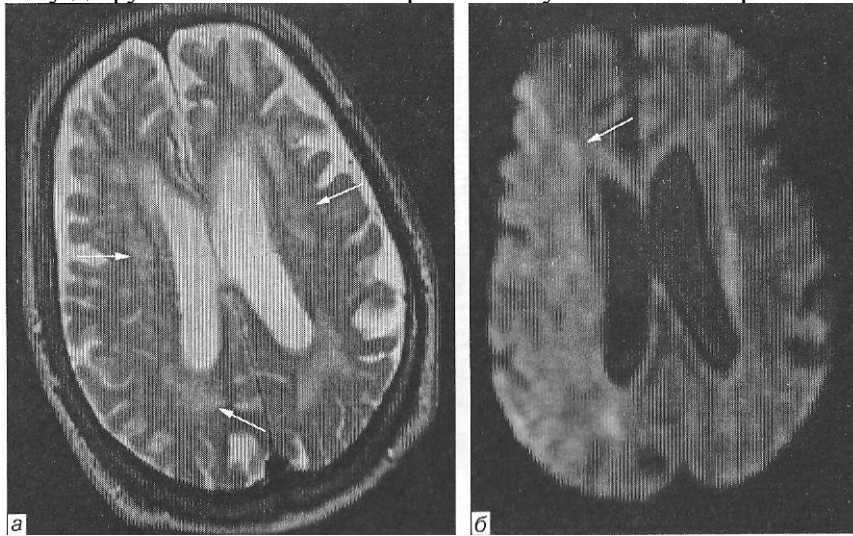


Рис. 41. МРТ головного мозку хворого К., 90 років, через 10 год від початку захворювання. Аксіальна площина, зрізи на рівні тіл бокових шлуночків: *а* — T_2 -зважене зображення. Множинні осередки перенесених лакунарних інфарктів з обох боків (стрілки); *б* — дифузійно-зважене зображення. В правій півкулі головного мозку візуалізується неправильної форми великий гіперінтенсивний осередок інфаркту неоднорідної структури з чіткими контурами (стрілка)

з ехо-планарними можливостями мають набір відповідних пакетів програми (Debatin et al., 1998). Методика дифузійно-зваженої МРТ ґрунтується на випадковому русі водяних молекул, який зумовлює контраст зображення. Молекули внутрішньоклітинної води в тканинах рухаються безладно, зіштовхуючись одна з одною, та проходять крізь клітинні мембрани. Такий тип руху молекул відомий як дифузія (швидкість близько $10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$). Дифузія характеризується коефіцієнтом дифузії (D) — середнім квадратом відстані, яку проходять молекули за одиницю часу (Bihan, 1995; Bammer, 2002). На практиці коефіцієнт дифузії точніше визначається як вимірювальний коефіцієнт дифузії — ВКД. Його величина менша за величину дифузійного коефіцієнта в необмеженому середовищі (Wilson et al., 2002).

Дослідження на тваринах і клінічний досвід з 1990 р. показали, що МРТ з можливістю отримання дифузійно-зваженого зображення — це найсучасніша техніка для виявлення ішемії головного мозку людини протягом перших годин після її виникнення і до патологічної зміни сигналу на T_2 -зважених зображеннях (рис. 41)

(Copen et al., 2001; Ahlhelm et al., 2002; Fiebach et al., 2002; Proven-zale et al., 2003).

Точні патофізіологічні механізми, які відображаються на дифузійно-зваженому МР-зображенні під час ішемізації тканини мозку, дотепер є предметом суперечок і обговорень (Augustin, 2000; Fiebach et al., 2001). Припускають, що ці зміни відображають дифузію води з внутрішньоклітинного простору (за умови цитотоксичного набряку) в екстрацелюлярний (позаклітинний) простір (Albers et al., 2000; Fiebach et al., 2001; Ahlhelm et al., 2002; Yamada et al., 2002).

Гостра ішемія головного мозку викликає зменшення дифузії рідини в ішемізованій тканині головного мозку. Обмеження дифузії води спричинюється недостатністю енергії, пов'язаної з втратою тканинної АТФ, зниженням активності $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$, ослабленням функції натрій-калієвого насоса і виникненням цитотоксичного набряку ішемізованої тканини мозку (Mintorovich et al., 1994; Neumann-Haefelin et al., 1999). Надалі це призводить до акумуляції внутрішньоклітинної води та зменшення її кількості в позаклітинному просторі. Тканина, в якій дифузія води зменшується, може бути швидко виявлена (як гіперінтенсивна зона) на дифузійно-зважених магніторезонансних зображеннях (Мунис и др., 2001; Ahlhelm et al., 2002; Fiebach et al., 2002). Ці зміни сигналу відображають зниження ВКД води в

ішемізованій тканині головного мозку, зумовлені цитотоксичним набряком.

Таким чином, візуалізація інфарктного ядра на ехо-планарно-му дифузійно-зваженому МРТ-зображенні ґрунтується на надлишковому накопиченні ішемізованою тканиною мозку внутрішньоклітинної води (через обмеження дифузії), що проявляється гіперінтенсивним МР-сигналом на ДЗ-зображенні та гіпоінтенсивним сигналом ВКД на картах (через зниження коефіцієнта дифузії) (рис. 42). ВКД дифузії відображає тонкі структурні та функціональні зміни в головному мозку (Elkoussy et al., 2002). Обчисливши його, можна визначити початок інфаркту мозку точніше, ніж використавши лише дифузійно-зважене МРТ-зображення. ВКД швидко зменшується в період від кількох хвилин до годин (Ahlhelm et al., 2002; Fiebach et al., 2002). Високий МР-сигнал на дифузійно-зваженому МРТ-зображенні з'являється раніше змін, які виявляються на КТ і МРТ у T_2 -зваженому зображенні. В подальшому ВКД після інфаркту мозку повільно збільшується до значень, які дорівнюють ВКД на неушкодженій контрлатеральній півкулі мозку (так звана псевдонормалізація), а його найбільші показники виявля-

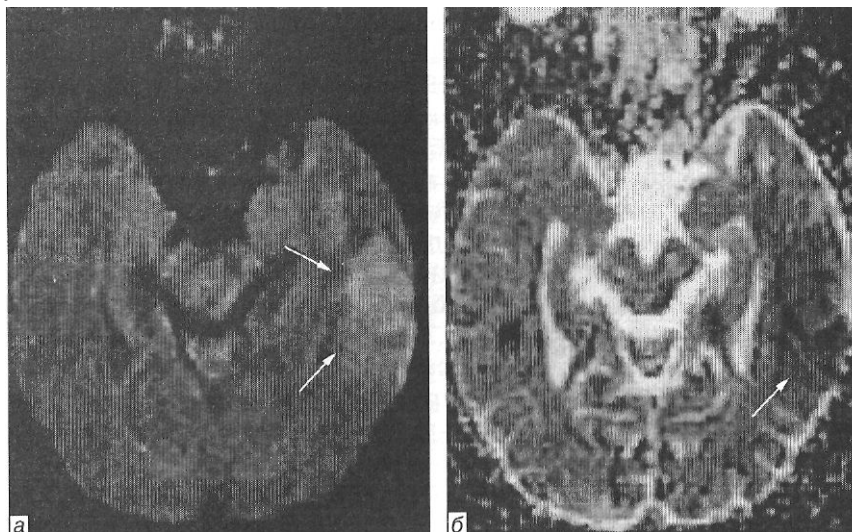


Рис. 42. На дифузійно-зваженій МРТ чітко визначається осередок підвищеного МР-сигналу (стрілки) (а), якому відповідає знижений МР-сигнал на карті дифузії (стрілка) (б)

ються у «старих» ішемічних ураженнях (>7 діб) (Ahlhelm et al., 2002).

Інфаркти мозку, зумовлені ураженням дрібних судин головного мозку, часто мають множинний характер і різний «вік», тому можуть виникати утруднення у диференціації нових осередків ішемії на фоні «старих» (Fiebach et al., 2002; Geijer et al., 2002). Зниження ВКД дає можливість розрізнити множинні інфаркти та визначити нові осередки прогресуючого інфаркту мозку (див. рис. 18).

Друга сучасна чутлива методика нейровізуалізації головного мозку — *перфузійно-зважена (ПЗ) МРТ*, яка дає інформацію про гемодинамічний стан тканини мозку і може виявити порушення перфузії в ділянці інфарктного ядра та в оточуючих колатеральних ділянках. Тому протягом перших 1—6 год після розвитку інсульту розлади перфузії на перфузійно-зваженому зображенні, як правило, ширші, ніж на дифузійно-зваженому.

Перфузійно-зважені зображення (ПЗ-МРТ або КТ) дають можливість виявляти гіпоперфузійні ділянки головного мозку під час спостереження транзиту швидко введеної контрастної речовини чи магнітного маркера водяних молекул через артеріальну кров го-

ловного мозку. У ділянках, розташованих дистальніше артеріальної оклюзії, контрастна речовина чи маркіровані водяні молекули можуть надходити уповільнено. Результована крива «сигнал—час» може перетворитися на криву «концентрація—час», за якою визначатимуть функції, що відображають регіональну перфузію (Sorensen et al., 2000; Griffiths et al., 2001).

Динамічна чутливість (сприйнятливості) контрасту МРТ-зоб-ражень — це найчастіше використовувана перфузійно-зважена методика для виявлення порушень перфузії у пацієнтів з інфарктом головного мозку. Методика базується на аналізі транзиту контрастної речовини (з

розрахунку 2 мл/кг маси тіла), введеної внутрішньовенно за допомогою болюсного інжектора. В результаті визначаються відносні значення регіонального мозкового об'єму крові, середнього часу транзиту і часового параметра (Kluytmans et al., 2000; Sorensen et al., 2000).

Для отримання перфузійно-зваженого МРТ-зображення використовують різні контрасти, що містять хелати гадолінію. Зокрема, найчастіше застосовують гадоліній, враховуючи ефект сприйнятливості, який виникає в сусідніх тканинах і знижує час T_2 -зваженого зображення, що визначається низьким сигналом за відповідних послідовностей. Підсумкова зміна сигналу залежить від кількох чинників, серед яких кількість гадолінію в ділянці зацікавленості.

Заданими літератури (Keir et al., 2000), найчастіше використовують тільки ДЗ-зображення, значно рідше — комбінацію ДЗ- і ПЗ-зображень, ще рідше — тільки ПЗ-зображення. Перфузійно-зважені та дифузійно-зважені зображення відображають ішемічні зміни в перші 1—6 год після розвитку ішемічного інсульту, тобто до появи структурно-морфологічних змін тканини мозку (Keir et al., 2000; Arrenillas et al., 2002). Припускають, що ПЗ- та ДЗ-МРТ є корисними методиками для прогнозування клінічних наслідків гострого інфаркту в пацієнтів, а дифузійно-перфузійні невідповідності ДЗ/ПЗ відображають обсяг життєздатної тканини ішемічної напівтіні, тобто тканини з ризиком розвитку інфаркту (Barber et al., 1998; Neumann-Haefelin et al., 2000; Fink et al., 2002).

Отже, так звана дифузійно-перфузійна невідповідність визначається як різниця між великими змінами на картах ПЗ-МРТ і меншими ділянками змін на ДЗ-МРТ. Дифузійно-зважена МРТ у поєднанні з перфузійно-зваженою МРТ доволі інформативна для раннього виявлення ураженої ділянки мозку і пенумбри, вона має важливе значення для вирішення питання доцільності проведення тромболізу після гострого ішемічного інсульту.

Патологічно змінена ділянка тканини на ПЗ-МРТ може бути більших, ідентичних або менших розмірів ніж на ДЗ-зображенні. Якщо розміри патологічних змін на ПЗ-зображенні значно більші, ніж на ДЗ-МРТ, страждає басейн великої судини і доцільною може бути тромболітична терапія. Дослідження показали, що у най-гострішому періоді інфаркту мозку ділянка зниженого МОК на ПЗ-МРТ значно більша за ішемічну ділянку, виявлену на ДЗ-зображенні (Barber et al., 1998; Kluytmans et al., 2000). Інші автори (Petrella et al., 2000; Rose et al., 2001; Schaefer et al., 2003) обґрунтовували, що ділянка подовженого СЧТ значно корелює з розміром інфаркту на заключних сканах, обсягом неврологічного дефіциту у гострому періоді та наслідками інсульту. У деяких випадках патологічні зміни на ПЗ-зображенні виявляються, а на ДЗ-МРТ — відсутні. У такому разі ПЗ-МРТ відображає ділянку зниженої перфузії з додатковим ризиком розвитку інфаркту.

У ранньому періоді інфаркту мозку додатково використовують *магніторезонансну ангіографію* (МРА). У клінічній практиці ця методика широко застосовується для дослідження магістральних артерій в зстра- та інтракраніальному відділах. МРА доволі інформативна для візуалізації сонних, хребтових і внутрішньомозкових артерій. Зіставлення діагностичних можливостей МРА і традиційних методів дослідження (ультразвукової доплерографії (УЗДГ) та рентгенівської контрастної ангіографії (РКА)) свідчать про достатню інформативність методики і перевагу проведення МРА для виявлення стенозуювальних і оклюзивних процесів в артеріях (Sunshine, 2004). МРА дає можливість, не застосовуючи контрастного підсилення, без ризику для пацієнта візуалізувати більшість судинних уражень головного мозку та магістральних судин голови в екстракраніальному відділі.

На МР-ангіограмах судини візуалізуються як трубчасті структури з підвищеною інтенсивністю сигналу на тлі низькоінтенсивних навколишніх тканин. Сигнал від кровотоку в них однорідний, визначається чіткістю контурів артерій, вен і венозних синусів. МР-ангіографія, проведена на рівні вілізієвого кола, дає змогу візуалізувати внутрішні сонні артерії, середні мозкові артерії, проксимальні відділи передніх мозкових артерій, основну та задні мозкові артерії. Передні та задні сполучні артерії, а також дистальні відділи мозкових артерій не визначаються через їхній малий діаметр. МРА виявляє патологічні зміни магістральних судин головного мозку: звивистість з петлеутворенням та збіднення периферичного судинного рисунку ПМА, СМА, ЗМА з обох боків

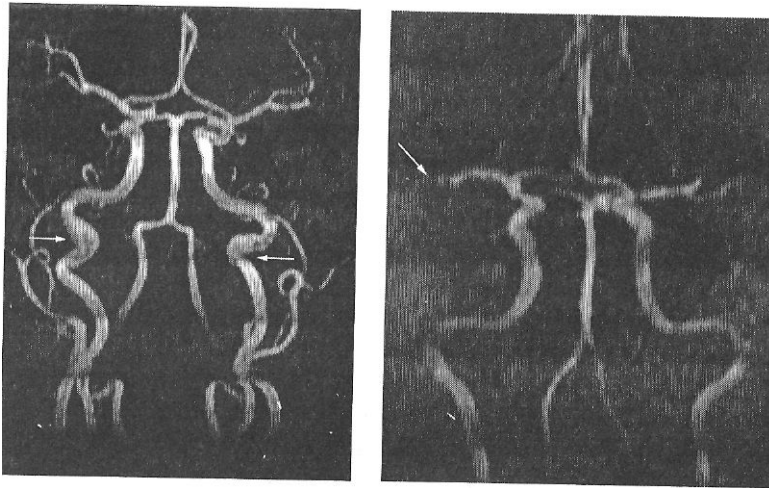


Рис. 43. МРА хворої Т., 54 років. МР-реконструкція, коронарна площина. Атеросклеротичні зміни ВСА, їх звивистість та петлеутворення з обох боків (стрілки)

Рис. 44. МРА хворої Р., 51 року. МР-реконструкція, коронарна площина. Оклюзія правої СМА у ділянці її біфуркації (стрілка)

(рис. 43). У разі тромбозу на МРА визначається «обрив» судини і не візуалізуються гілки судини, розташовані дистальніше оклюзії (рис. 44).

У разі стенозу артерії на МРА виявляється рівномірне або нерівномірне звуження судини у певному сегменті, водночас при гіпоплазії артерії здебільшого визначається рівномірне звуження судини на всьому протязі.

Удосконалення моделей МР-томографів з великою напруженістю магнітного поля (1,5 Т і більше), високими градієнтами магнітного поля (до 25 мТ/хв) протягом короткого часу (в межах 600 мкс) дало можливість розробити методику *магніторезонансної спектроскопії* (МРС), що активно розвивається і застосовується в клінічній практиці, зокрема в діагностиці гострої церебральної ішемії (Wardlaw et al., 1998; Parsons et al., 2000).

Особливість МРС полягає в її здатності виявляти в різних ділянках головного мозку хімічні сполуки, що є ключовими показниками метаболічних перетворень. Церебральні метаболіти, які визначаються у спектрах (при проведенні протонної МРС) у разі гострої церебральної ішемії, обмежуються такими сполуками: N-ацетал-аспарат — NAA (маркер функціональної активності

нейронів, що міститься переважно всередині нейронів і практично відсутній в екстрацелюлярному просторі) і лактат (індикатор анаеробного гліколізу) (Fiehler et al., 2004).

У найгострішому періоді ішемічного інфаркту первинний рівень NAA знижується (Liu et al., 2003), особливо у разі територіальних інфарктів: приблизно наполовину протягом перших 2 діб від початку клінічних симптомів, і його пік повністю зникає протягом 4 діб після початку захворювання. Впродовж 30 діб від початку інфаркту пік NAA у спектрограмі відновлювався. Пік лактату залежить від ступеня некрозу (загибелі) нейронів, тому найвищий його рівень (другий пік) спостерігається у найгострішому та гострому періодах інфаркту. Високий рівень лактату зберігається приблизно до 7 діб від початку інфаркту, потім значно знижується. Ця закономірність найхарактерніша для великих територіальних інфарктів за значного обсягу ураження. У разі розвитку невеликого межового інфаркту (так званого інфаркту «водорозділу») в спектрограмі у найгострішому періоді й до 2 діб переважають пік NAA і незначне підвищення лактату. В період до 30-ї доби піків лактату не виявляється.

Перфузію тканини можна оцінювати, використовуючи різні радіологічні методики: позитронно-емісійну томографію, однофо-тонну емісійну КТ, ксенонову КТ, МРТ, транскраніальну перфузійну доплерографію.

Впровадження в медичну практику *емісійної комп'ютерної томографії* сприяло значному прогресу ядерної медицини саме у дослідженні функції головного мозку. Вона дає можливість

здійснювати тривимірну візуалізацію розподілу радіофармпрепарату в об'ємі, що дозволяє уникнути маскувального впливу оточуючих тканин на досліджуваний об'єкт та чіткіше аналізувати глибинно розташовані утворення головного мозку. Існують два види емісійної томографії — *однофотонна емісійна комп'ютерна томографія* (ОФЕКТ) та *двофотонна, або позитронна, емісійна томографія* (ПЕТ).

У діагностиці цереброваскулярних захворювань ОФЕКТ — один із найефективніших методів діагностики. Найвищу цінність вона має у діагностиці ТІА та гострих інфарктів на ранніх стадіях; її інформативність у такому разі становить 100 %. Подібною діагностична інформативність ОФЕКТ є й при сформованому інфаркті мозку.

Як правило, «давній» інфаркт на ОФЕКТ має чіткі контури. Проте наявність гіперперфузії в перифокальній ділянці такого інфаркту свідчить про можливість прогресування нових гострих по-

рушень мозкового кровообігу, що потребує негайного адекватного лікування. Тому комплексне застосування цих методів дослідження сприяє реалістичній оцінці стану мозкового кровообігу та прогнозуванню подальшого перебігу захворювання у хворих з цереброваскулярною патологією.

На особливу увагу заслуговує ОФЕКТ з використанням проб з вазодилататорами (ацетазоламідом, нітроглицерином та ін.), які дають можливість оцінити перфузійний резерв головного мозку. За допомогою такого тесту завжди можна виявити хворих з необоротними змінами у системі церебрального кровопостачання. Зокрема, введення вазодилататорів дає змогу виявити додаткові ділянки зниженої перфузії навколо осередків ішемії з «гемодинамічно скомпроментованою» мозковою тканиною і своєчасно змінювати тактику лікування хворих.

Позитронна емісійна томографія є високоефективним, мінімально інвазивним радіоізотопним методом функціональної нейро-візуалізації. З кожним роком вона все більше застосовується в клінічній практиці. ПЕТ дає змогу одночасно досліджувати показники мозкової гемодинаміки і метаболізму, оцінювати патофізіологічні механізми розвитку гострих цереброваскулярних подій, ефективність медикаментозного та хірургічного лікування. Цей метод все ширше використовується як в експериментальних дослідженнях, так і в клінічній неврології, нейрохірургії та психіатрії,

Проводячи дослідження з використанням ПЕТ, застосовують короткоіснуючі ізотопи тих хімічних елементів, які є в живих біологічних системах у великій кількості. Для мічення таких радіо-фармпрепаратів (РФП) при ПЕТ найчастіше використовують вуглець, азот, кисень та фтор, які можуть замінювати стабільні ізотопи, наявні у біологічних молекулах, не змінюючи їх фізіологічних характеристик. Такі РФП є або міченими природними речовинами, притаманними організму, або хімічними аналогами таких речовин (Макеєв, 2003).

Унікальність методики ПЕТ полягає в тому, що з її допомогою можна кількісно оцінити мозковий кровотік, об'єм крові в судинах мозку (ОКМ), фракцію екстракції (витягу) кисню, рівень ре-гіонарного метаболізму кисню та глюкози. З допомогою ПЕТ-дослідження на стадії розвитку фокальної ішемії можна вивчати такі феномени, як ішемічна напівтінь, «мізерна» перфузія, «розкішна» перфузія та діашиз.

Кількісна характеристика МК і ОКМ дає змогу оцінювати їх співвідношення (МК/ОКМ за 1 хв), яке змінюється пропорційно

церебральному перфузійному тиску (ЦПТ) і відображає авторегуляторну реакцію, тобто здатність мозкових судин розширюватися у відповідь на зниження ЦПТ. Зниження рівня МК/ОКМ < 4 за 1 хв і прогресивне зменшення ФЕК свідчать про формування ішемії.

Як відомо, термін «мізерна» перфузія характеризує стан невідповідності мозкового кровотоку нейрональному метаболізму, за якого зниження МК не супроводжується пропорційним зменшенням ФЕК, порушенням засвоєння кисню. Якщо синхронно зменшуються МК і засвоєння кисню, прогнозується розвиток інфаркту.

Термін «розкішна» перфузія відображає стан диспропорції між мозковим кровотоком і нейрональним метаболізмом, за якого кисень надходить до осередку ішемії в кількості, що перевищує реальні потреби. У такому разі зменшується ФЕК з артеріальної крові. «Розкішна»

перфузія свідчить про відновлення кровотоку і церебрального перфузійного тиску в раніше ішемізованій ділянці мозку; в ділянці гіперлерфузії збільшується ОКМ.

Діагноз відображає депресію метаболізму в інтактних ділянках мозку, розташованих на відстані від осередку ішемії, але функціонально зв'язаних з ними, і характеризується пропорційним зниженням МК, ОКМ, ФЕК та обміну глюкози (Baron, 1991).

Таким чином, застосування сучасних методів нейровізуалізації дає можливість надійно верифікувати діагноз гострого ішемічного інсульту. Динамічне обстеження хворих з використанням нейровізуалізації має важливе значення для оптимізації та індивідуалізації стратегії лікування. Безумовно, для визначення прогнозу гострого ішемічного Інсульту важливіше визначати не кінцевий обсяг інфаркту, а початковий розмір потенційно життєздатної тканини ішемічної напівтіні.

СУЧАСНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ІШЕМІЧНИХ ПОРУШЕНЬ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

З метою корекції циркуляторних, метаболічних, патобіохімічних розладів у разі гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу застосовують лікарські засоби різних фармакологічних груп. Крім тих, що давно використовуються в клініці, призначають фібринолітичні засоби, антикоагулянти, нейропротектори, антиагреганти, антиоксиданти, антигіпоксанти, препарати з нейротрофічною та нейромодуляторною дією, нейромедіаторними властивостями, лротивабрякові препарати.

Безумовно, арсенал фармакологічних препаратів і тактика їх застосування мають бути різними залежно від клінічної форми гострого ПМК, підтипу ішемічного інсульту, а також періоду після його розвитку (гострий, ранній або пізній відновний).

Відомо, що гострі ішемічні ПМК зумовлюються синергічним впливом на організм різних патофізіологічних механізмів: судинних, гематологічних, кардіологічних, які спричинюють дефіцит локального МК, а отже, й визначають розвиток фокальної церебральної ішемії, функція нейронів якої може відновитися за умови своєчасного й адекватного лікування. Тому специфіка цієї патології диктує необхідність застосовувати комплекси терапевтичних засобів. Такий підхід обґрунтовується тим, що вираженість та поширеність циркуляторно-метаболічних, патобіохімічних розладів неоднакові у кожному конкретному випадку і послідовність виникнення у разі того чи іншого підтипу ішемічного інсульту не завжди жорстко витримана. До того ж неможливо надійно передбачити внесок кожного з етапів ішемічного каскаду в запрограмовану смерть клітини. Нарешті, у рекомендаціях експертів ВООЗ повідомляється про неефективність усіх лікарських засобів, що застосовуються у лікуванні мозкових інсультів як монотерапія (Recommendations in Stroke, 1989).

Для своєчасного відновлення МК і реперфузії ішемізованої тканини у випадку тромботичного або емболічного інфаркту мозку в перші 3 год від його початку, тобто у вузьких межах «терапевтич-

ного вікна», рекомендують проводити *тромболізис з використанням фібринолітичних засобів*. Це найефективніший спосіб лікування ішемічного інсульту, схвалений у 2002 р. в європейських країнах,

У клінічній неврології фібринолітичні препарати застосовуються з початку 80-х років ХХ ст. у двох варіантах — системний та локальний інтраартеріальний фібриноліз. Однак за наявності ішемічного інсульту системний фібриноліз, що ґрунтувався на використанні стрептокінази, себе не виправдав через часті геморагічні ускладнення та відсутність позитивного впливу на функціональні наслідки захворювання, збільшення частоти фатальних інсультів.

В останні роки з'явилися повідомлення про ефективність системного фібринолізу, що здійснюється призначенням актилізе — рекомбінованого тканинного активатора плазміногену (rt-PA — англ. *tissue plasminogen activator*). Ця речовина утворюється в організмі клітинами

ендотелію судин. Бельгійські дослідники Д. Коллен зі співавторами у 1980 р. синтезували rt-PA у кількостях, достатніх для оцінки його терапевтичної ефективності. Було визначено, що препарат зберігає фармакологічну активність у кров'яному руслі лише протягом 10 хв, тому імовірність геморагічних ускладнень значно менша, ніж у стрептокінази та урокінази. Водночас актилізе забезпечує ефективний тромболізис протягом 7 год.

Фармакологічний ефект rt-PA ґрунтується на спроможності розчиняти тромб перетворенням плазміногену, що входить до його складу, на активний ензим — плазмін. Останній має властивість розчиняти фібрин, який формується у разі тромбозу та емболії.

Дані стосовно ефективності та безпечності застосування rt-PA у лікуванні гострого ішемічного інсульту ґрунтуються на результатах великих мультицентрових випробувань — американського дослідження NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group, 1997), проведеного Національним інститутом неврологічних порушень та інсульту США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) у 1995 р., та Європейських досліджень — ECASS-I, ECASS-II (European Cooperative Acute Stroke Study I, II) (Hacke et al., 1995).

До дослідження NINDS були залучені 624 пацієнти, яким у межах 3 год від початку ішемічного інсульту рандомізовано призначали rt-PA — 0,9 мг/кг або плацебо. На 90-ту добу у 11 — 13 % хворих неврологічний і функціональний статуси достовірно покращувалися. Однак у 6,4 % обстежених виникали симптомні інтрацеребральні крововиливи впродовж 36 год від початку введення препарату (у групі плацебо — 0,6 %). Водночас 90-добова смертність у групі пацієнтів, які отримували rt-PA, становила 17 %, а в

групі плацебо — 21 %. Додатковий аналіз показав, що предикторами несприятливих наслідків інсульту було раннє виявлення з використанням комп'ютерної томографії поширеного набряку тканини мозку або ділянок низької щільності, цукрового діабету в анамнезі, високого (понад 15 балів) вихідного балу неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS (Fisher, 1999). Подальші великі клінічні дослідження показали, що ризик інтрацеребральних крововиливів у разі застосування rt-PA можна знизити, дотримуючись основних принципів підбору пацієнтів для терапії.

За результатами дослідження NINDS, покращувався стан пацієнтів, яких лікували активаторами тканинного плазміногену, порівняно з хворими, яким вводили плацебо. Сприятливий прогноз через 3 міс також був вищим у групі хворих, яких лікували rt-PA, ніж у групі плацебо. Спостерігали зниження ранньої (перші

2 тиж) і віддаленої летальності та інвалідності у хворих на ішемічний інсульт.

Перше Європейське дослідження — ECASS-I — було присвячене оцінці неврологічних наслідків у 620 хворих на гострий ішемічний інсульт. Вивчали клінічну ефективність актилізе в перші 6 год від початку захворювання. Пацієнтам рандомізовано сліпо призначали актилізе внутрішньовенно в дозі 1,1 мг/кг або плацебо. Результати терапії залежали від строків початку лікування та розмірів осередку ураження. Вони були кращими у хворих з початковими ознаками ішемії в перші 90 хв. У пацієнтів з великовогнищевими інфарктами, коли осередок ішемії займав понад 1/3 території кровопостачання СМА, виявлявся високий ризик розвитку симптомного, а нерідко й фатального інтрацеребрального крововиливу. При аналізі результатів не було виявлено ніякої різниці між двома групами за середнім значенням модифікованої шкали Ренкіна (mRs). Водночас аналіз прицільно вибраної групи хворих виявив значну перевагу лікування активаторами плазміногену на 90-ту добу.

У другому Європейському дослідженні ішемічного інсульту (ECASS-II) ставилася мета знизити дозу rt-PA до 0,9 мг/кг, ретельніше підбирати пацієнтів і оцінити неврологічні наслідки через

3 міс. Препарат також призначали у перші 6 год від початку захворювання з середнім вихідним рівнем неврологічного дефіциту пацієнтів 12 балів, тобто нижчим, ніж у дослідженні ECASS-I і NINDS. Значне відновлення неврологічних функцій на 90-ту добу після інсульту (0—2 бали за модифікованою шкалою Ренкіна) спостерігали у 54,3 % обстежених, при використанні плацебо — у 10,7 %. Згідно з отриманими даними, абсолютна

різниця на користь

лікування активаторами плазміногену становила 8,3 %. Однак аналіз виявив загальну тенденцію підвищення рівня симптомної геморагічної трансформації інфаркту від 3,0 до 3,5 разів.

Хоч результати великих Американських і Європейських випробувань rt-PA засвідчують поліпшення стану хворих на ішемічний інсульт після внутрішньовенного тромболізу, інтракраніальний крововилив залишається найнебезпечнішим ускладненням тромболітичної терапії. Зокрема, в багатоцентровому випробуванні інсульту в Італії (Multicenter Acute Stroke Trial-Italy-MAST-I, 1995) та в Європі (Multicenter Acute Stroke Trial-Europe-MAST-E, 1994), Європейському кооперативному дослідженні rt-PA (European Cooperative Acute Stroke Study — ECASS-I) проведення тромболізу супроводжувалося збільшенням частоти фатальних інсультів, здебільшого внаслідок розвитку вторинного крововиливу (Davalos et al., 1999). Тромболізис статистично достовірно, майже в 4 рази (68 додаткових внутрішньочерепних крововиливів на 1000 лікованих хворих), підвищував частоту симптомної геморагічної трансформації інфаркту, а фатальних внутрішньочерепних геморагій — майже у 5 разів (Уордлоу і др., 1997).

Ще в одному подвійно сліпому, плацебоконтрольованому ран-домізованому дослідженні Alteplase Trombolysis for Acute Noninter-ventional Therapy in Ischemic Stroke (ATLANTIS) оцінювали ефективність rt-PA у лікуванні 547 пацієнтів (Clark et al., 1999). Актилізе призначали в дозі 0,9 мг/кг у період від 3 до 5 год від початку виникнення перших симптомів інсульту. Середній вихідний рівень неврологічного дефіциту, за шкалою NIHSS, дорівнював 11 балів. Відновлення неврологічних функцій на 90-ту добу після інсульту до середнього значення 0—1 бал за модифікованою шкалою Ренкіна у групі rt-PA було 42 %, у групі плацебо — 40 %, тобто значимої переваги від лікування активаторами плазміногену порівняно з плацебо не виявлено.

Аналіз результатів дослідження ATLANTIS і ECASS-II свідчить, що симптомний інтрацеребральний крововилив у пацієнтів досліджуваних груп виникав відповідно у 8,8 і 7,0 % випадків, тобто був дещо вищим, ніж у дослідженні rt-PA у межах 3-годинного «терапевтичного вікна». Зважаючи на позитивне співвідношення ризик/переваги, схвалено використання актилізе в межах 3 год від початку гострого ішемічного інсульту.

Згідно з даними аналізу досліджень, проведених NINDS, ECASS-I та ECASS-II та ATLANTIS, лікування хворих протягом перших 90 хв з використанням рекомбінантного активатора тканинного плазміногену дає втричі кращий результат, ніж без його

застосування. Міжнародна інсультна дослідницька Група III ран-домізує пацієнтів, яким проводили тромболізис у межах 6 год після атаки інсульту.

Тепер проводиться мультицентрове, рандомізоване подвійно сліпе плацебоконтрольоване третє тромболітичне дослідження гострого інсульту (ECASS-III) у 110 лікарнях 15 європейських країн, метою якого є розширення на 1 год діапазону «терапевтичного вікна», тобто до 4 год після розвитку інсульту. Це дасть змогу більшій кількості пацієнтів отримати переваги від лікування з використанням тканинного активатора плазміногену. Дослідження сплановане на 3 роки, воно буде відповідати SITS-registry. SITS (The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke — безпечне застосування тромболізу при інсульті) — міжнародна мережа медичних професіоналів, спрямована на безпечне застосування тромболізу в лікуванні гострого ішемічного інсульту. The SITS international Stroke Thrombolysis Register (SiTS-tSTR) — моніторингова система, що використовує базу даних з Інтернету для оцінки ефективності та безпечності застосування тромболізу при гострому ішемічному інсульті. SITS-MOST — це оглядове дослідження, спрямоване на моніторинг безпечності проведення тромболітичної терапії в рутинній клінічній практиці медичних центрів Європи, засноване на SITS-iSTR, що здійснюється компанією Boehringer Ingelheim на вимоги Європейського Союзу.

Для верифікації безпечності та ефективності використання тромболітичної терапії високоінформативними можуть бути нові дифузно- та перфузійно-зважені методики МРТ, які дають змогу визначити дифузійно-перфузійну невідповідність, тобто розміри життєздатної

тканини ішемічної напівтіні. Якщо ця тканина ризику (гіперперфузії) трансформувалася в інфаркт, то не слід очікувати позитивного ефекту від тромболізу.

Розширення «терапевтичного вікна» для проведення тромболізу в гострому періоді ішемічного інсульту можна досягти також призначенням нейропротективної терапії до, під час введення і після внутрішньовенного введення rt-PA (Фишер, Шебитц, 2001). Такі дослідження активно проводяться на стадії експериментального випробування. Вивчається також можливість комбінованого використання rt-PA разом із лікарськими засобами, здатними захистити тканину мозку від можливого реперфузійного пошкодження, спричиненого фібринолізом.

3-поміж країн Європи Фінляндія була серед держав, у яких клінічні випробування, що проводили в рамках ECASS-I, показали найбільшу ефективність тромболізу. Із 1000 хворих на ін-

сульт, яким проводили таке лікування, у 57 вдалося запобігти смерті й тяжкій інвалідності у разі давності захворювання <6 год і у 140 осіб — за давності <3 год (Wardlaw, 2001). Результати дослідження показали, що тромболізис у гострому періоді інсульту ефективніший за тромболізис, проведений в гострому періоді інфаркту міокарда (Lindsberg, Kaste, 2003).

Альтернативою тромболізу вважають використання препарату *abciximab* — тривалодіючого агрегату глікопротеїну Пв/Ша — антагоніста (Le et al., 2001). Друга фаза дослідження 400 пацієнтів, яких рандомізували в терапевтичне вікно до 6 год з початку інсульту, показала безпечність препарату стосовно симптомної внутрішньомозкової геморагії (відповідний показник — 3,6 %, у групі плацебо — 1 %). Сприятливі наслідки за модифікованою шкалою Ре-нкіна: 0—1 бал у групі *abciximab* — 48,5 %, у групі плацебо — 40 %; $p = 0,087$ (Marcus, 2005). Проводиться випробування іншого тромболітичного препарату — *десмотеплази*, який згідно з даними контрольних досліджень фази II може бути ефективним і безпечним у межах 9-годинного терапевтичного вікна (Наске, 2004).

Цікавими є повідомлення про використання так званого *соно-тромболізу* — інсонації ураженої судини низькочастотним ультразвуком, який поєднується з системним тромболізисом. Ці дані доповідалися на Міжнародній конференції з інсульту в 2004 р. у Сан-Дієго (США), на Європейській конференції з інсульту (Ман-гейм—Гельдерберг, Німеччина, 2004) і тепер оцінюються в клінічних дослідженнях. Попередні дані свідчать, що збільшується частота реканалізації (>55 %), однак зростає й частота церебральних геморагічних ускладнень (до 25 %).

Інший фібринолітичний препарат — *анкрод*, створений на основі отрути малайзійських земних гадюк, за попередніми даними, також покращує наслідки ішемічного інсульту після застосування його в перші 3 год від початку захворювання і в подальшому впродовж 5 діб. Однак у Європейському дослідженні така оцінка анк-рода визнана передчасною (Recommendations for Stroke Management: Urdete, 2003).

Для полегшення спонтанного лізису тромбу, запобігання його місцевому поширенню, ранній реемболізації та тромбоемболії віддалених судин у лікуванні ішемічного інсульту застосовують *анти-тромботичні засоби*: прямі антикоагулянти і антиагреганти (аспірин, дипіридамо, агренокс, клопидогрель).

З *прямих антикоагулянтів* найчастіше призначають нефракційований гепарин і низькомолекулярні гепарини — фраксипарин, клексан, фрагмін і гепариноїди. Низькомолекулярні гепари-

ни отримують з нефракційних за допомогою ферментативної або хімічної обробки. Вони відрізняються за способом фармакологічної дії. Нефракційний гепарин має антикоагулянтний ефект, активуючи антитромбін III і в такий спосіб посилюючи інгібування тромбіну та деякою мірою вже активованого фактора Ха. Натомість механізм дії низькомолекулярних гепаринів характеризується вираженим інгібуванням фактора Ха та незначним пригніченням фактора Па. Враховуючи високу анти-Ха-активність (тобто антиагрегантну дію) та нижчу, ніж у гепарину, анти-коагулянтну дію, застосування низькомолекулярних гепаринів дає змогу досягти тривалого антитромботичного ефекту без значних змін властивостей системи згортання крові

та збільшення судинної проникності.

Низькомолекулярні гепариноїди є глікозаміногліканами і відрізняються від гепарину антикоагулянти то активністю завдяки наявності таких компонентів, як гепарин сульфат, дерматансульфат і хондроїтинсульфат. Ці компоненти посилюють інгібіторну дію Ко-фактора II гепарину на тромбін і забезпечують вищий анти-Ха/анти-IIa рівень активності, ніж низькомолекулярні гепарини (Bath et al., 2000).

У літературі наводяться суперечливі дані щодо терапевтичної ефективності та доцільності застосування прямих антикоагулянтів у гострому періоді ішемічного інсульту. У системному огляді (Gu-bitz et al., 2000), який узагальнює результати застосування гепарину у 1000 хворих на ішемічний інсульт, повідомляється, що гепарин у 9 разів зменшує частоту розвитку повторної церебральної ішемії, але одночасно призводить до 9-разового збільшення кількості симптомних інтракраніальних крововиливів. Дані IST-дослідження (The international Stroke Trial Collaborative Group), проведеного у 1997 р., також свідчать, що використання гепарину у лікуванні гострого ішемічного інсульту збільшує ризик симптомної інтракраніальної геморагії й не поліпшує функціональні наслідки інсульту. Натомість у публікаціях інших авторів повідомляється, що використання антикоагулянтів у гострому періоді ішемічного інсульту суттєво не впливає на частоту виникнення вторинної геморагії (Sloan et al., 1995).

Призначення гепарину вважають доцільним у разі кардіоембо-лічного підтипу ішемічного інсульту (внаслідок миготливої аритмії), оскільки імовірність повторної емболії у цьому разі в 4—5 разів перевищує ризик геморагічної трансформації інфаркту (Moulin et al., 1994). У деяких публікаціях (Pessin et al., 1993) повідомляється про безпечність гепаринотерапії навіть у разі виявлення гемора-

гічної трансформації інфаркту, оскільки у жодному випадку не спостерігалось формування інтраінфарктної гематоми.

Аналіз лікувальної тактики неврологів США засвідчив, що деякі клініцисти для лікування гострого ішемічного інсульту застосовували внутрішньовенне введення гепарину практично у всіх пацієнтів, натомість інші лікарі його не використовували (Marsh et al., 1989). Узагальнення поглядів неврологів Великої Британії показало, що, лікуючи гострий ішемічний інсульт, лише близько 10 % лікарів призначали підшкірне введення малих доз гепарину і менше 1 % лікарів — внутрішньовенне. Натомість у Німеччині гепаринізація у малих дозах вважається елементом обов'язкової стандартної терапії ішемічного інсульту (Ворлоу и др., 1998).

Для лікування гострого ішемічного інсульту широко використовуються низькомолекулярні гепарини. Проте, зважаючи на отримані результати випробувань, доречно поставити таку практику під сумнів (Bath et al., 2000). Завершені випробування TOAST (The Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment, 1998) і FIST bis (Fraxiparine in ischaemic Stroke Study, 1998) показали відсутність значимого впливу низькомолекулярних гепаринів на функціональні наслідки після гострого ішемічного інсульту. Ці дані узгоджуються з результатами випробування M.W. Bath і співавторів (2000), яке охоплювало 3048 пацієнтів. Автори показали, що низькомолекулярні гепарини знижують частоту венозної тромбоемболії у хворих на ішемічний інсульт, але збільшують ризик екстракраніального крововиливу та частоту симптомної інтракраніальної геморагії, що призводило до незначного підвищення летальності. На підставі наведених даних не рекомендується використовувати низькомолекулярні гепарини для лікування гострого ішемічного інсульту. Водночас на підставі мета-аналізу дослідження автори стверджують, що низькомолекулярні гепарини можуть застосовуватися у практиці лікування ішемічного інсульту, оскільки вони знижують рівень інвалідності (особливо, якщо лікування розпочато через 24 год після розвитку інсульту), зменшують ризик розвитку тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) і часто запобігають смерті. Вони вважають, що ці переваги перевищують побічні дії, зумовлені виразним збільшенням екстра- та інтракраніальних крововиливів. Відсутність порівняння ефективності різних низькомолекулярних гепаринів не дає змоги зробити висновок стосовно переваги того чи іншого препарату цього класу.

У світлі сучасних концепцій патогенезу ішемічного інсульту заслуговують на увагу

повідомлення стосовно протизапальних ефектів гепаринотерапії. Провідне місце у цьому процесі відво-

диться участі у зв'язуванні молекул адгезії, зменшенні синтезу оксиду азоту (NO) та прозапальних цитокінів, інгібуванні міграції поліморфноядерних лейкоцитів із судинного русла у ділянку ішемічного вогнища (Pernestoreo et al., 1999). Наведені ефекти більш виражені у разі застосування нефракційованого гепарину. Застосування його у гострому періоді ішемічного інсульту зменшує про-коагулянтну активність крові (Gori et al., 1999) і забезпечує суттєвіше відновлення неврологічних функцій порівняно з антиагрегантними засобами (Chamorro et al., 1999; Vila et al., 2000).

Сприятливий вплив на клінічний перебіг і наслідки ішемічного інсульту справляють антиагреганти. Механізм дії антитромбоцитарних препаратів такий. Відомо, що на поверхні тромбоцитів є численні рецептори до про-агрегаційних подразників, включаючи колаген, АДФ чи тромбін. Зв'язування лігандів з цими рецепторами запускає каскад внутрішньоклітинних реакцій і призводить до трансформації глікопротеїнового комплексу ІІb/ІІІа (GPIIb/IIIa) у ділянку зв'язування для фібриногену, фактора Вілленбранда та інших молекул адгезії, що скріплюють суміжні тромбоцити в конгломерат.

Антитромбоцитарні речовини діють на різні ланки цих перетворень. Зокрема, *ацетилсаліцилова кислота* інгібує циклооксигеназу і тим самим запобігає перетворенню арахідонової кислоти на тромбоксан А₂ (ТД); цей ефект проявляється в інгібуванні ТД-залежної агрегації та вазоконстрикції.

Міжнародна експериментальна IST-група дослідження інсульту (The international Stroke Trial Collaborative Group) 1997 р. рандомізувала 19 435 пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які в період до 48 год з початку розвитку захворювання приймали або аспірин (150 мг), або плацебо чи гепарин (5000 ОД), або плацебо. Зазначено, що прийом аспірину знизив ризик розвитку повторного інсульту протягом наступних 14 діб на 2,8 % (у групі плацебо — на 3,9 %). Одночасно з IST-випробуванням подібне дослідження провела Китайська група CAST (Chinese Acute Stroke Trial) у 1997 р. і підтвердила наведені вище результати. Мета-аналіз результатів дослідження обох груп показав, що аспірин запобіг 10 смертям або повторним інсультам на 1000 пролікованих пацієнтів. Натомість застосування гепарину не супроводжувалося такими позитивними результатами. Ризик повторного інсульту протягом наступних 14 діб був знижений менше — на 2,9 % (у групі плацебо — на 3,9 %). І одночасно на 1,2 % зростає ризик геморагічних ускладнень (у групі плацебо — 0,4 %). Чистота смертності або по-

вторного інсульту у групах пацієнтів, які приймали гепарин або плацебо, суттєво не відрізнялася (відповідно 11,7 і 12 %).

Результати проведення IST- і CAST-випробувань свідчать, що *саме аспірин, а не гепарин рекомендується використовувати для лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом*.

На інші ланки антитромбоцитарного каскаду впливає *дипіридамон*. Він інгібує використання клітинами (еритроцитами, тромбоцитами, ендотеліальними клітинами) аденозину і збільшує його місцеву концентрацію в мікросередовищі тромбу, пригнічуючи тромбоцитарну агрегацію. Крім того, дипіридамон позитивно діє на судинну стінку, здійснюючи вазодилатаційний, антипроліферативний, протизапальний і антиоксидантний ефекти, які сприяють ремоделюванню судин, руйнуванню атеросклеротичної бляшки та підвищенню мозкової перфузії.

Агренокс (дипіридамон + аспірин) має інший механізм терапевтичної дії: крім антитромбоцитарного впливу, він інгібує прозапальні ефекти тромбоцитів, безпосередньо впливає на судинну стінку, знижуючи рівень холестерину крові,

Медикаментозна нейропротекція є важливою складовою лікування гострого ішемічного інсульту. За даними експериментальних і клінічних досліджень, раннє використання нейропротекторних препаратів дає змогу збільшити частку транзиторних ішемічних атак і малих інсультів у структурі гострих ішемічних ПМК, значно зменшити розміри інфарктного ядра, збільшити «терапевтичне вікно», захистити тканини мозку від реперфузійного

пошкодження, яке може виникати після внутрішньовенного тромбо-лілізу (Fisher, 1997; Гусев, Скворцова, 2002).

Застосування нейропротекторних засобів у неврологічній клініці дотепер не обмежується вузькими рамками 6-годинного «терапевтичного вікна». Водночас для полегшення наслідків ішемічного інсульту їх необхідно призначати одразу після появи перших неврологічних симптомів, тобто на догоспітальному етапі та в умовах стаціонару впродовж 7—14 діб.

Розрізняють *первинну* та *вторинну нейропротекцію*. *Первинна нейропротекція* спрямована на переривання або зменшення вираженості ранніх патобіохімічних реакцій глутамат-кальцієвої ней-ротоксичності в межах 6-годинного терапевтичного вікна, коли виникають функціональні, а не структурно-морфологічні зміни нервових клітин, тобто зміни нейронів мають оборотний характер. Первинну нейропротекцію доцільно призначати у перші години і проводити протягом перших 5—7 діб після розвитку ішемічного інсульту.

Вторинна нейропротекція передбачає корекцію віддалених наслідків ішемії: нормалізацію функції ендогенних залежних клітинних мембран, запобігання розвитку оксидантного стресу нейронів, інгібіцію утворення вільних радикалів і прозапальних цитокінів, експресії адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, лейкоцитах, тромбоцитах, посилення трофічного забезпечення, переривання апоптозу. Тому засоби вторинної нейропротекції необхідно застосовувати через 3—4 год після виникнення інсульту й особливо інтенсивно — протягом 7—14 діб. Принагідно зауважимо, що метою вторинної нейропротекції є не лише корекція віддалених наслідків ішемічного каскаду, а й профілактика прогресування цереброваскулярного процесу — сповільнення розвитку дисциркуляторної енцефалопатії в післяінсультний період.

Нейропротекторна терапія має складніший механізм лікувальної дії порівняно з реканалізаційною. Вона має бути спрямована на різні етапи ішемічного та запального каскаду в ішемізованій тканині мозку. Тому понад 30 міжнародних медичних центрів на сьогодні проводять експериментальні та клінічні дослідження щодо ефективності різних засобів з потенційними нейропротекторними властивостями. Проте в мультицентрових дослідженнях понад двадцять препаратів, застосованих для первинної нейропротекції, встановлено, що більшість із них ефективними були лише в експерименті, в клінічних випробуваннях виявляли їх виражені побічні дії або неефективність (Hickenbottom, Grotta, 1998).

Слід зазначити, що для зменшення розміру зони інфаркту мозку та покращання наслідків інсульту засоби з нейропротекторними властивостями доцільно призначати, якщо в ділянці ішемічної напівтілі збережена тканина з функціональними, а не структурно-морфологічними змінами, тобто за наявності життєздатної тканини в потенційно відновній ділянці мозку. Тому для визначення доцільності проведення нейропротекторної терапії важливу роль мають відігравати методи нейровізуалізації, зокрема дифузійно- та перфузійно-зважена магніторезонансна томографія, з допомогою якої можна виявити наявність потенційно відновної ділянки пенумбри, що може сприймати застосований терапевтичний вплив.

Тривалий пошук ефективних нейропротекторів не забезпечив однозначних позитивних результатів. Тому значення самого терміна *нейропротекція* стало розмитим, а ефективність багатьох препаратів із заявленою нейропротекторною активністю сумнівна.

Термін *нейропрошекіфі* почали використовувати у 80-х роках ХХ ст.¹, коли Оуло дот-де-по, що і рачі імеулі-ту до загибелі нерво-

вих клітин призводить надмірне накопичення в клітинах кальцію, тобто після відкриття Ca^{2+} -індукованої екзайтотоксичності. З метою первинної нейропротекції почали використовувати блокатори кальцієвих каналів. Проте в численних клінічних випробуваннях найкраще вивченого німодипіну з використанням його в перші години та через 24—48 год після розвитку ішемічного інсульту не доведено його ефективності. Більше того, у разі його використання виявлено дозозалежне зниження артеріального тиску, що прямо корелювало з частотою несприятливих наслідків інсульту і підвищенням летальності (Wahlgren et al., 1995). Вивчали ефективність й інших препаратів цієї фармакологічної групи — дародипіну, із-радипіну, цереброкрасту. Аналіз їх застосування у хворих з ішемічним інсультом свідчить про

відсутність значної нейропротекторної дії цих препаратів, а побічні дії, пов'язані з вазодилатаційними властивостями та минущою артеріальною гіпотонією, вважають обмеженням для їх призначення в перші години після розвитку ішемічного інсульту (The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC), 2000).

Досліджували також терапевтичний вплив *антагоністів глута-матних NMDA, AMPA-рецепторів* на зменшення потоку іонів Ca^{2+} у клітини через агоністзалежні кальцієві канали, інгібування преси-наптичного вивільнення глутамату. Проте результати подальших клінічних випробувань засвідчили, що препарати цього класу (ди-золципін, ремацемід, антиганел та сельфотел) недоцільно використовувати при ішемічному інсульті, зокрема через виражений неф-ротоксичний ефект та інші побічні дії (Muir, Less, 1997).

До антагоністів глутаматних рецепторів належить *магнію сульфат* як неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Це безпечний препарат, його введення не викликає особливих побічних дій. Іони магнію мають антиекзайтотоксичний ефект, здатні пригнічувати вивільнення глутамату, а також вступати з ним в неконкурентний антагонізм на рівні NMDA-рецепторів. Магній також вступає в антагонізм з іонами кальцію на рівні мембранних каналів, крім того покращує мозковий кровотік завдяки безпосередньому впливу на тонус судин шляхом конкурентної дії до ендоте-ліну-1. Він забезпечує протисудомну активність, а також системний гіпотензивний ефект. Описана антиагрегантна активність препарату, його здатність потенціювати ефекти ацетилсаліцилової кислоти та тромболітиків (Верткий и др., 2003). У дослідженні I MAGES (intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial, 2004), методологією якого було використання внутрішньовенного введення магнію сульфату у період до 24 год після розвитку інсульту у 2589

пацієнтів і візуалізація, показано значну користь препарату в підгрупі обстежених з лакунарним інфарктом (Muir et al., 2004). Клінічні дослідження щодо ефективності магнію у разі ішемічного інсульту тривають.

Перспективним вважалося застосування *антагоністів глута-матних рецепторів та модуляторів азотноокислювальних шляхів*, зокрема лубелузолу. Водночас численні клінічні дослідження не підтверджують їхньої позитивної дії при ішемічному інсульті (Diener, 2000).

Для усунення або зменшення нейротрансмітерного дисбалансу у хворих з ішемічним інсультом та зменшенням глутаматної ек-зайтотоксичності досліджували дію *агоністів рецепторів гамма-аміномасляної кислоти* — /уШЛГ(клометіазолу), ГАМК — головний гальмівний нейротрансмітер ЦНС, рецептори якого містяться у різних структурах головного мозку. Активация постсинаптичних ГАМК-рецепторів зумовлює гіперполяризацію клітинних мембран та гальмування збуджувальних імпульсів, спричинених деполяризацією. Тому основна фізіологічна роль ГАМК — модуляція активності глутамату, створення стійкої рівноваги між збуджувальними та гальмівними нейротрансмітерними системами. Застосування агоністів ГАМК-рецепторів сприяє збільшенню різниці потенціалів між внутрішньоклітинним і позаклітинним середовищем, тобто зумовлює гіперполяризацію постсинаптичних мембран нейронів, стабілізує потенціал спокою мембрани і тим самим блокує періінфарктну деполяризацію. В експериментальних умовах агоністи ГАМК-рецепторів зменшують розмір зони інфаркту мозку. Проте результати клінічних досліджень виявилися менш обнадійливими (Wilby, Hutchinson, 2004).

З-поміж усіх нейропротекторних препаратів, які широко використовують у клініці, найвивченішими є *ноотропні засоби*, які виділили як окрему групу лікарських засобів на початку 80-х років XX ст. До цього класу належать лікарські засоби, здатні здійснювати прямий активуючий вплив на поліпшення пам'яті та розумової діяльності, а також підвищувати стійкість мозку до агресивних чинників. Ноотропи покращують когнітивні функції мозку (це здійснюється шляхом модуляції швидкості запам'ятовування і тривалості зберігання отриманої інформації — пам'яті), а також захищають мозок від ураження у разі гіпоксії чи дії інших несприятливих чинників (Giurgea, 1972; Беленичев и др., 2004).

Для ноотропних засобів характерна здатність нормалізувати енергетичний потенціал тканини мозку, запобігати енергетичному виснаженню нейронів. Препарати цієї групи

посилюють синтез і

метаболічний обіг макроергів, активують ферменти обміну вуглеводів, білків, фосфоліпідів, прискорюють утилізацію глюкози, синтез білка та РИК, поліпшують кругообіг фосфатидів, інгібують пероксидне окиснення ліпідів, стабілізують функцію цитоплазматичних мембран (Ковалев, 1990; Кресюн, Рожковский, 1990; Во-ронина, 1991).

До ноотропів-«довгожителів» відносять ноотропіл (пірацетам), який вважають базовим рацетамом. Препарат виробництва «UCB PJaarma» (Бельгія) під торговою назвою «ноотропіл» — похідний ГАМК (у-амінобутирату). Застосовується у клінічній практиці з 1971 р. як перший лікарський засіб ноотропного ряду. Він не спричиняє седативного або психостимулювального ефекту. Результати дослідження свідчать, що ноотропіл чинить комбіновану фармакологічну дію на судинні й клітинні механізми ушкодження ішемізованої тканини мозку, тобто забезпечує нейрональний та судинний ефекти (детально терапевтичну дію ноотропілу висвітлено у підрозділі 11.2.2. Нейропротекція ішемічної напівтіні).

Доцільність використання ноотропілу як нейропротекторного засобу підтверджена численними експериментальними та клінічними дослідженнями (Enderby et al., 1994; Абрамець и др., 1996; Бурд и др., 1997; Смеянович и др., 1998; Kessler et al., 2000). Дані Європейського мультицентрового плацебо-контрольованого дослідження PASS I (Piracetam in Acute Stroke Study I) свідчать, що застосування пірацетаму позитивно впливає на початковому етапі ішемічного каскаду і коригує його наслідки (Deyn et al., 1997).

На початкових етапах ішемічного каскаду ноотропіл в анаеробних умовах змінює шлях утилізації глюкози без збільшення утворення молочної кислоти (лактату) за рахунок активації альтернативних шляхів продукції енергії (пентозо- і гексозофосфатного). Препарат сприяє збільшенню екстракції кисню і підтримує його метаболічний рівень (Heiss et al., 1988), завдяки чому запобігає розвитку необоротних змін нейронів у разі ішемії.

Важливе значення для запобігання розвитку необоротних змін клітин у ділянці ішемічної напівтіні в перші 6 год після виникнення інфаркту має відновлення адекватної церебральної перфузії. Її посилення дає змогу відновити нормальне функціонування нервових клітин, а послаблення спричиняє загибель не лише нейронів, а й клітин нейроглії. Ноотропіл ефективно впливає на судинну ланку ішемічного каскаду: нормалізує функцію судинного ендотелію, зменшує адгезію еритроцитів, поліпшує їхню здатність до деформації, перешкоджає склеюванню еритроцитів, протидіє

агрегації тромбоцитів, знижує рівень фібриногену, нормалізує в'язкість крові, стимулює синтез простагліцину, запобігає розвитку церебрального вазоспазму, не спричиняючи вазодилатації, синдрому обкрадання та зниження системного АТ (Murayama, 1979; Reuse-Blom, 1979; Fleischman, 1982; Moriau et al., 1993; Stockmans et al., 1998). Завдяки такій дії ноотропіл покращує церебральну мікроциркуляцію та церебральну перфузію ішемізованої тканини мозку.

Препарат також відновлює синаптичну передачу нервових імпульсів у тканині ішемічної напівтіні за рахунок прискорення звільнення та зворотного захоплення нейромедіаторів пресинаптичними мембранами нейронів, а також відновлює функцію пост-синаптичних мембран (Pilch, Muller, 1988; Cohen, Muller, 1993).

Ноотропіл також корегує наслідки ішемічного каскаду: відновлює знижену пластичність і функціонування енергозалежних клітинних мембран, активує ферментні системи та метаболізм у мітохондріях, прискорює перетворення АДФ на АТФ, інгібуює продукцію вільних радикалів і сприяє їх елімінації (Benzi et al., 1985). В експериментах і клінічних умовах доведено, що пірацетам сприяє передачі інформації між півкулями головного мозку. Встановлено його модулюючий вплив на серотонін-, дофамін-, норадреналін- та глутамінергічну системи головного мозку (Muller et al., 1994).

Таким чином, лікування гострого ішемічного інсульту з використанням у ранні строки після його розвитку ноотропілу забезпечує два важливих напрями терапії: *нейропротекцію* — відновлення структури і функції нейронів та зв'язків між ними, профілактику механізмів, що призводять до загибелі нейронів ішемічної напівтіні, та *судинні ефекти*, завдяки яким

поліпшуються реологічні властивості крові, мікрогемодинаміка та церебральна перфузія ішемізованої тканини мозку, знижується вірогідність розвитку повторного тромбоутворення в судинах. Тому слід погодитися з думкою, що ноотропні засоби не лише нормалізують енергетичний обмін у структурах мозку, а й діють як нейропротектори, нейро-трансмітери та нейромодулятори.

Ноотропіл доцільно призначати в ранні строки після розвитку інфаркту мозку, якщо немає набряку мозкової тканини (Гусев и др., 1997). Найефективнішим є внутрішньовенне крапельне введення препарату у високих дозах (Смеянович и др., 1998). Результати Європейського мультицентрового плацебо-контрольованого дослідження PASS I, які ґрунтуються на лікуванні 927 хворих з використанням ноотропілу в перші 7 год від початку захворювання,

свідчать про достовірне зменшення неврологічного дефіциту за шкалою Оргогозо на 4-й тиждень лікування, зниження ступеня ін-валідизації, поліпшення реабілітації, підвищення показників повсякденної життєвої активності за шкалою Бартеля, повне одужання — у 18,8 % пацієнтів (у групі плацебо — 13,6 %).

Ноотропіл проникає крізь ГЕБ, добре дифундує у всі тканини за винятком жирової та проходить крізь плацентарний бар'єр. Він не метаболізується в печінці, не зв'язується з білками плазми крові, не взаємодіє з іншими лікарськими засобами навіть у великих дозах. Препарат добре переносять хворі, він не має токсичної дії (Reuck, Vleymen, 1999). Побічні ефекти проявляються рідко. Його недоцільно застосовувати у разі внутрішньомозкового крововиливу, а також за умови непереносності.

Дані багаторічних клінічних досліджень, проведених у клініці нервових хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, та аналіз ефективності застосування різних нейропротекторних засобів у лікуванні 568 хворих з гострим ішемічним Інсультом, свідчать, що ноотропіл (пірацетам) є важливою складовою терапії з приводу різних підтипів ішемічного інсульту (Виничук, Ілляш, Прокопів, 2005). За результатами нашого дослідження, препарат прискорює відновлення неврологічних функцій за шкалою NIHSS, забезпечує достовірно значущий приріст мозкової перфузії у гострий період захворювання. Він позитивно впливає на біоелектричну активність нейронів ішемічної напівтілі та суміжних ділянок мозку, активує міжпівкульні зв'язки через мозолисте тіло, нейтралізуючи таким чином негативні рефлекторні впливи на судинну систему протилежної півкулі головного мозку, а також розвиток пов'язаного з ним трансгемісферального діашизу. Ноотропіл доцільно призначати у ранній строк після розвитку гострого ішемічного інсульту, тобто на догоспітальному етапі, а також продовжувати його прийом у ранній відновний період (Виничук, Ілляш, Прокопів, 2005).

Із засобів вторинної нейропротекції використовують *антиоксиданти*. До цієї групи належать унітіол, токоферолі, каротиноїди, а також актовегін, солкосерил, мілдронат, емоксипін, мексидол.

До антиоксидантних засобів із нейропротекторними властивостями, що ефективно впливають на вміст циклічних нуклеотидів (АТФ) у клітині, тобто на підтримку адекватного нейронального метаболізму та нормалізацію інтегративної діяльності нервової системи у разі гострого ішемічного інсульту, належать *актовегін* і *солкосерил*. Вони є депротейнізованим, неантигенним,

апірогенним гемодіалізатом крові здорових молочних телят, які, крім неорганічних електролітів та основних мікроелементів (натрій, калій, фосфор, магній), містять 30 % органічних речовин: низькомолекулярні пептиди, амінокислоти, нуклеозиди, проміжні продукти вуглеводного і жирового обміну, ліпіди та олігосахариди, нейромедіатори (Афанасьев и др., 2000; Пирадов и др., 2005). Молекулярна маса органічних сполук препаратів становить менше 5000 Да.

Фармакологічні ефекти актовегіну, солкосерилу забезпечують такі механізми: ресинтез глюкози, поліпшення її транспорту, поглинання кисню та стимуляція їх обміну; утилізація лактату і фосфоліпаз; синтез нуклеїнових кислот; елімінація вільних радикалів; збереження І

ресинтез енергії (АТФ) (Віничук, 2004; Пирадов и др., 2005). Вважають, що препарати покращують церебральну мікроциркуляцію, мають імуностимулювальну активність, певною мірою потенціюють дію ноотропів. Вони поліпшують також механізми синаптичної передачі, які порушуються після розвитку гострої церебральної ішемії (Румянцева, 1993).

Описані фармакологічні ефекти дають підставу віднести актовегін і солкосерил до класу антиоксидантів з нейро- та ангіопротекторними властивостями і застосовувати їх у комплексному лікуванні гострого ішемічного інсульту та у разі хронічних повільно прогресуючих ПМК, післягіпоксичної енцефалопатії тощо. Із застосованих препаратів крові найчастіше призначається актовегін. Препарат вводять по 400—800 мг (10—20 мл) внутрішньовенно крапельно в 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду впродовж 10—14 діб. Максимальна добова доза актовегіну — 4000 мг. Інфузії його протипоказані при серцево-судинній недостатності в стадії декомпенсації, набряку легень та олігурії.

До лікарських засобів із антиоксидантною дією і нейропротекторними властивостями належить *мілдронат* — структурний аналог гамма-бутиробетаїну, який пригнічує перетворення його на корнітин, інгібуючи активність гамма-бутиробетаїн гідроксил ази (Fujisawa et al., 1992; Дамброва и др., 2004).

Механізм фармакологічної дії мілдронату полягає у зменшенні синтезу й концентрації корнітину, внаслідок чого посилено синтезується гамма-бутиробетаїн, який справляє вазодилатаційний ефект. В умовах ішемії препарат відновлює баланс між доставкою кисню та його споживанням у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ, водночас активує гліколіз, який відбувається без додаткового споживання кисню. В умовах енергодефіциту це перешкоджає накопиченню в клітинах активованих форм недоокис-

нених жирних кислот, сприяє нормалізації процесів пероксидного окиснення ліпідів (Дамброва и др., 2004).

Результати експериментальних досліджень підтверджують також церебропротекторну дію мілдронату шляхом безпосереднього впливу на енергетичний обмін у тканині мозку, поліпшення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції та транспілярного обміну, послаблення гіпоксії, ацидозу та нормалізації водно-електролітних порушень (Бекетов и др., 2000; Маметова, 2003).

Клінічні дослідження підтверджують ефективність мілдронату у лікуванні серцево-судинних захворювань: ішемічної хвороби серця, серцевої недостатності (Амосова, 2000; Сергиенко и др., 2005). Антиангінальну і антиішемічну дію мілдронату пояснюють тим, що він зменшує зумовлене ішемією зниження концентрації АТФ, АДФ, креатинфосфату і запобігає значному підвищенню вмісту ацетил-КоА. Крім того, препарат позитивно впливає на окисно-відновні процеси, сприяє підвищенню ефективності системи антиоксидантного захисту, що підтверджується зниженням рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду і підвищенням активності супероксиддисмутази (Погорелов, Датогуз, 2003).

Ми досліджували клінічну ефективність та антиоксидантну дію мілдронату в гострому періоді ішемічного інсульту середнього ступеня тяжкості з тяжким перебігом (Віничук, 1991; Віничук та ін., 2006). Вивченню антиоксидантної дії мілдронату у лікуванні хворих з лакунарним інсультом у гострому періоді захворювання і дисциркуляторною енцефалопатією присвячена недавно опублікована праця В.А. Сусліної та співавторів (2003). Застосування препарату прискорює відновлення неврологічних функцій, посилює систему антиоксидантного захисту у хворих на ішемічний інсульт, що підтверджується зниженням рівня дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду і підвищенням активності супероксиддисмутази в крові.

Емоксипін — це структурний аналог вітаміну В₆, він гальмує пероксидне окиснення ліпідів, активує систему антиоксидантного захисту, нормалізує функції клітинних мембран. Його призначають по 15 мл 1 %-го розчину внутрішньовенно крапельно протягом 10 діб, а потім по 5 мл внутрішньом'язово протягом 2 тиж. Подібну терапевтичну дію має *мексидол* — сіль емоксипіну та бурштинової кислоти. Препарат також гальмує вільнорадикальні процеси, підвищує активність резервів ендогенної антиоксидантної системи, нормалізує стан мембранних структур клітин, реологічні властивості крові, інгібуючи агрегацію тромбоцитів.

Його призначають по 200—300 мг внутрішньовенно крапельно 2 рази на добу

протягом 10 діб, а потім перорально по 200 мг 2—3 рази на добу впродовж 20 діб. Клінічні випробування, проведені у нашій клініці, підтверджують терапевтичну ефективність препарату і доцільність його застосування в гострому періоді ішемічного інсульту.

Досліджували також терапевтичну дію нейротрансмітера *гліцину*. Препарат має загальнометаболічний та антиоксидантний ефект. Його застосовують по 1—2 г на добу сублінгвально в перші 5 діб після розвитку інсульту. За даними деяких авторів (Скворцо-ва, 2000; Гусев, Скворцова, 2002), гліцин забезпечує проти ішемічний захист мозку у хворих з різною локалізацією судинного ураження та тяжкістю інсульту, позитивно впливає на його наслідки. За іншими даними, ефективність гліцину потребує уточнення.

До віддалених наслідків інсульту належить також каскад запальних реакцій. З метою його гальмування рекомендують застосовувати антагоністи прозапальних цитокінів, а також антитіла до внутрішньоклітинних молекул адгезії, зокрема до рецептора ICAM-1 судинного ендотелію, що запобігають адгезії лейкоцитів, порушенню мікроциркуляції. Однак використання *анти-ICAM-1-антитіл* поліпшує наслідки лише минущої, а не тривалої фокальної ішемії (Zhang et al., 1994).

Доцільність призначення *антигіпоксантів* у гострому періоді ішемічного інсульту визначається необхідністю пом'якшення ушкоджувальної дії фокальної церебральної ішемії, необхідністю тимчасового зменшення енергетичних потреб мозку в умовах дезорганізації метаболізму і тим самим певною мірою підвищення резистентності нейронів до функціонування в умовах гіпоксії—ішемії. З цією метою у разі виникнення лихоманки призначають жарознижувальні препарати (парацетамол), а також легку регіонарну гіпотермію голови, яку застосовують у спеціалізованих центрах.

Антигіпоксичний ефект має також натрію оксibuтират, який призначається внутрішньовенно повільно — 1—2 мл препарату у 10 мл 20%-го водного розчину. Щодо барбітуратів (фенобарбіталу), які використовувались у 80-ті роки ХХ ст., то їхня антигіпоксична ефективність не доведена. Крім того, вони зумовлюють ге-нералізоване пригнічення функціональної активності головного мозку, мають снодійний ефект. У такому випадку лікарю досить важко з'ясувати, якими чинниками визначається загальний стан хворого: дією препарату чи порушенням свідомості (сопор, кома).

Отже, антигіпоксанти пом'якшують ушкоджувальну дію гострих ішемічних порушень мозкового кровообігу, гальмують нейро-нальний метаболізм та сприяють пристосуванню мозкових структур до функціонування в умовах гіпоксії—ішемії.

З метою корекції метаболічного дисбалансу ішемізованої тканини мозку використовують препарати з *нейротрофічною* та *нейро-модуляторною дією*. До них належить *концентрат церебролізину* (КЦ). Його одержують з речовини мозку молодих свиней. Препарат містить 85 % вільних амінокислот і 15 % активних низькомолекулярних пептидів. Саме метаболічна регуляція забезпечується високою активністю пептидів, що входять до його складу і впливають на всі види обміну нервових клітин — амінокислотний, вуглеводний, білковий, ліпідний, електролітний. Це сприяє нормалізації функціонування нейронів, клітин нейроглії, відновленню синаптичної провідності між ними. Препарат стимулює функціональну активність мозку, доставляючи глюкозу, інтенсифікуючи споживання кисню та анаеробний метаболізм, а також послаблюючи ушкоджувальну дію лактацидозу та надлишку вільних радикалів (Виленский, 1995).

Нейротрофічний ефект КЦ полягає у стимуляції регенерації нервових клітин уражених ділянок мозку, підвищенні їхнього «виживання» в умовах гіпоксії. Нейромодуляторна дія препарату реалізується завдяки високому вмісту в ньому попередників нейро-трансмітерів — пептичних гормонів і коензимів.

Концентрат церебролізину рекомендується вводити щодобово у гострому періоді ішемічного інсульту внутрішньовенно крапельно — 10—20 мл (залежно від тяжкості інсульту) у 100—150 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Препарат призначають також у ранньому відновному періоді мозкового інсульту. У такому випадку оптимальна добова доза становить

5—10 мл КЦ, що вводиться внутрішньовенно крапельно. Тривалість лікування визначається характером перебігу інсульту. Побічні явища (головний біль, психомоторне збудження, судомні напади, алергічні реакції) спостерігаються рідко.

Гострі ішемічні порушення мозкового кровообігу у судинах вертебрально-базиллярного басейну часто супроводжуються активацією викликаної імпульсації від гістамінових пресинаптичних H_3 -рецепторів центральної вестибулярної системи, які забезпечують функціональний зв'язок між вестибулярними ядрами і центром блювання. Тому, якщо уражені центральні вестибулярні системи, виникає вестибулярне, або системне, запаморочення, яке доволі часто поєднується з вегетативними порушеннями, нудотою, блюванням. З урахуванням вищенаведеного у лікуванні хворих з гострими ішемічними ПМК у ВББ використовують препарати з *нейромедіаторними* властивостями, що пригнічують спонтанну активність центральних і периферичних вестибулярних сис-

тем. До фармакологічних засобів з такою дією належить бетастин дигідрохлорид — *бетасерк* виробництва компанії Solvay Pharmaceuticals (Нідерланди) (Class et al., 2000).

Бетасерк є структурним аналогом гістаміну, його терапевтична дія реалізується через різні патогенетичні механізми розвитку запаморочення. Зокрема, препарат діє на гістамінові рецептори різних типів: H_1 - і H_2 -рецептори — постсинаптичні і H_3 -рецептори — пресинаптичні. Доведено, що бетасерк має слабку аго містичну активність щодо H_1 -рецепторів внутрішнього вуха і вестибулярних ядер, не впливає на H_3 -рецептори, водночас є вираженим антагоністом, тобто блокує H_3 -рецептори нейронів вестибулярних ядер (Lacouret et al., 2000). Заданими авторів, препарат також підвищує у стовбурі мозку рівень іншого нейромедіатора — серотоніну, який знижує активність вестибулярних ядер.

Терапевтичні ефекти бетасерку у хворих з гострим ішемічним ПМК у судинах ВББ і наявністю запаморочення пояснюють здатністю препарату інгібувати спонтанну та викликану імпульсацію від H_3 -рецепторів внутрішнього вуха і вестибулярних ядер стовбура головного мозку (Лавров, 2001).

Бетасерк діє також як вазоактиватор: активує мікроциркуляцію, викликає вазодилатацію артерій і капілярів внутрішнього вуха, що приводить до вибіркового збільшення кровотоку шляхом безпосереднього впливу через H_1 -рецептори і опосередковано — через H_2 і H_3 -рецептори (Fisher, 1991); покращує мозковий крово-тік (МК) у вертебрально-базиллярному басейні у хворих з церебро-васкуляторною недостатністю (Laurikainen et al., 1993; Гусев и др., 1998; Верещагин, 2003). Є повідомлення (Fischer, 1991; Віничук, Ілляш, 2004), що бетасерк посилює також інтенсивність кровопостачання у судинах каротидного басейну, поліпшуючи тим самим когнітивні функції у хворих з цереброваскулярною патологією. Позитивні ефекти препарату у лікуванні запаморочення деякі автори пов'язують з покращанням венозного відтоку з порожнини черепа (Горбачева и др., 2001).

Наведений аналіз свідчить, що включення бетасерку до програми комплексного лікування хворих з гострими ішемічними ПМК у вертебрально-базиллярному басейні є обґрунтованим і доцільним.

Широке застосування в клініці у лікуванні ішемічних ПМК знайшли *низькомолекулярні декстрини*. Вони підвищують колоїдно-осмотичний тиск крові, нормалізують рівень гематокриту та в'язкість крові. Найефективнішими препаратами цієї групи є рео-поліглюкін, реосорбілакт. Вони збільшують серцевий викид, нор-

малізують системну гемодинаміку, поліпшують церебральну мікроциркуляцію, знижують периферичний опір мозкових судин (Віничук, 1996).

Пентоксифілін (трентал) — найефективніший у гострій стадії ішемічного інсульту (Віничук та ін., 1989; Дроздов, 1997). Внутрішньовенне повільне введення від 100 до 300 мг препарату позитивно впливає на центральний, регіонарний та мікроциркуляторний рівні системи кровообігу. Найпомітніші зрушення регіонарного кровотоку прослідковуються в зоні осередку ішемії. Описані протизапальні ефекти пентоксифіліну: він пригнічує адгезію поліморфноядерних лейкоцитів до ендотелію судин, блокує дію прозапальних цитокінів (Bernard et al., 1995). Препарат нормалізує функцію механізмів авторегуляції МК, не викликає

синдром внутрішньомозкового «обкрадання». Все це зумовлює доцільність призначення його хворим на ішемічний інсульт з гіпо- та гіперперфузією тканини головного мозку. Завдяки фармакологічним властивостям пентоксифіліну має чітку терапевтичну ефективність, особливо у разі раннього призначення, сприяє регресу загально-мозкової та осередкової неврологічної симптоматики, зниженню частоти летальних випадків.

Побічні ефекти пентоксифіліну незначні: може знижуватись АТ, виникати нудота. Препарат протипоказаний за наявності гострого інфаркту міокарда, його не слід вводити натще, поєднувати з іншими препаратами аналогічної дії, треба з обережністю вводити з гепарином (можливий розвиток геморагічної трансформації інфаркту).

Серміон (ніцерголін) використовується у клініці для підвищення рівня церебральної перфузії та оксигенації структур мозку. Механізм дії препарату полягає у гальмуванні негативного впливу надлишкової активності катехоламінів на адренергічні рецептори (Nadyiev et al., 1993; Віденський, 1995). Під впливом серміону зменшується мозковий судинний опір, збільшується МК, постачання мозку енергетичним субстратом (глюкозою), доставка кисню в уражені ділянки мозку. Крім антиагрегантного, вазоактивного і метаболічного ефекту, препарат має також нейропротекторну активність щодо оксидантного стресу (Iwata et al., 1998), запобігає апоптозу нейронів і клітин нейроглії (Canonico et al., 1995). Ефективність застосування серміону у разі ішемічного інсульту підтверджується регресом загально-мозкової та осередкової неврологічної симптоматики, нормалізацією показників біоелектричної активності мозку та викликаних потенціалів (Еніня та ін., 1994).

Серміон призначають внутрішньовенно крапельно — 4 мг у 100 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Якщо це дає позитивний клінічний ефект, інфузії проводять 2 рази на добу протягом 5—7 діб. У подальшому препарат призначають перорально — 1 таблетка (30 мг) 2 рази на добу, постійно контролюючи рівень АТ. Із побічних дій можливі зниження системного АТ, незначний головний біль, запаморочення, загальна слабкість тощо.

Сучасна концепція терапії гострого ішемічного інсульту (Рекомендації Європейської ініціативи з профілактики та лікування інсульту — EUSI, 2003) не передбачає застосування у лікуванні хворих *вазоактивних препаратів*, які поліпшують кровопостачання головного мозку (еуфіліну, кавінтону). Доцільність їх використання є предметом жвавої дискусії.

Неоднозначне ставлення у літературі до застосування *еуфіліну* при гострих ішемічних ПМК. Згідно з даними Комітету експертів ВООЗ з судинної патології (1995), еуфілін, що широко застосовується в європейських країнах, не дає будь-якої користі хворим, котрі перенесли гострий ішемічний інсульт. Разом із тим клінічний досвід показує, що однозначно заперечувати ефективність застосування еуфіліну в лікуванні гострих ПМК передчасно. Наявна достатня кількість спостережень, коли повільне внутрішньовенне введення препарату хворим на ішемічний інсульт викликає частковий або повний регрес осередків неврологічної симптоматики.

Проведений нами фармакологічний тест із внутрішньовенним введенням еуфіліну хворим у гострому періоді ішемічного інсульту виявив двофазну дію препарату на МК: короточасна початкова вазодилатація та підвищення кровопостачання мозку змінюється вазоконстрикцією та зниженням ІВіК. Зважаючи на ці дані, насправді виникають сумніви стосовно доцільності призначення препарату хворим на інфаркт мозку з післяішемічною гіперперфузією тканини мозку. Разом із тим еуфілін нормалізує МК у хворих на ішемічний інсульт з надлишковою перфузією тканини мозку. Тому препарат навряд чи можна відносити до істинних церебральних вазодилаторів. Очевидно, і його позитивний терапевтичний ефект зумовлюється не спазмолітичною, а вазоконстрикторною дією. Поза сумнівом, треба враховувати, що еуфіліну властивий вейотонічний ефект, він зменшує венозну гіперволемію та набряк мозку. Отже, призначаючи еуфілін, слід враховувати вихідний ге-модинамічний фон системи мозку.

Для лікування ішемічних ПМК протягом тривалого періоду використовують *кавінтон* (вінпоцетин) — етилаповінкамін. У нього широкий спектр позитивних терапевтичних ефектів: він вибір-

ково покращує кровопостачання мозку, особливо у кіркових гілках каротидного та вертебрально-базиллярного судинних басейнів, зменшуючи цереброваскулярний опір та збільшуючи фракцію МК у серцевому викиді, й суттєво не зменшуючи при цьому системний АТ. Вважають, що кавінтон у дозах 10—20 мг викликає перерозподіл крові в артеріях дрібного та середнього калібру на користь підвищення рівня церебральної перфузії у зоні осередку ішемії, тобто зворотний синдром обкрадання. Препарат має також певну анти-агрегантну дію. Крім гемодинамічного ефекту кавінтон збільшує поглинання кисню тканиною мозку та аеробний гліколіз. Вазоак-тивна та метаболічна дії препарату зростають в умовах гіпоксії — ішемії структур головного мозку. Тому найбільший приріст МК спостерігають у разі його зниженого вихідного рівня за легкого ступеня тяжкості Інсульту.

Разом із тим призначення кавінтону хворим на ішемічний інсульт з великим осередком розм'якшення підвищує внутрішньочерепний тиск, зменшує перфузію ішемічної напівтіні, погіршує відтік крові у вени мозку, нерідко викликає прямий синдром обкрадання. Тому застосування його у цьому разі недоцільне. Препарат має небажані побічні дії. Зокрема, внутрішньовенне введення кавінтону (20 мг) хворим з ІХС, післяінфарктним кардіосклерозом може спричинити погіршення коронарного кровообігу, брадикардію, порушення серцевого ритму.

У хворих на мозковий інсульт у разі розвитку набряку головного мозку застосовують *проти набрякові препарати: манітол, L-лізіну есцинат, еуфілін*. Необхідність їхнього призначення вирішується в стаціонарі за результатами клініко-неврологічного, офтальмологічного обстеження пацієнта, визначення осмолярності плазми. Застосовують також підвищення положення голови, гіпервентиля-цію, гіпотермію.

Отже, у лікуванні гострих ішемічних ПМК застосовуються препарати різних фармакологічних груп. Звичайно, лікар має враховувати встановлену терапевтичну ефективність препаратів, оцінювати, як вони співвідносяться з кінцевими результатами терапії, зважати на економічні витрати на лікування хворого на інсульт, уникати поліпрогмазії. Тактика застосування різних лікарських засобів, поетапність їх призначення будуть розглянуті в наступному розділі.

ЛІКУВАННЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Сучасні підходи до лікування гострого ішемічного інсульту передбачають максимально швидку госпіталізацію хворих, ранні терміни терапевтичного втручання після його розвитку, коли у пошкоджених клітинах починається регенерація уражених ділянок, а інші нейрони утворюють нові синаптичні зв'язки для компенсації втрачених. Успіх лікування мозкового інсульту значною мірою визначається чинником часу. Більшість хворих на ішемічний інсульт підлягають госпіталізації у спеціалізоване нейросудинне відділення лікарні. Якщо порушуються життєво важливі функції пацієнтів, їх госпіталізують у реанімаційне відділення. Транспортують на носилках у положенні лежачи. Якщо пацієнт знаходиться у стані глибокої коми, його госпіталізують лише після виведення з неї. По дорозі до стаціонару вживають терапевтичних заходів, спрямованих на нормалізацію життєво важливих функцій організму.

Мозковий інсульт — це критичний стан, подібний до гострого інфаркту міокарда. Концепція того, що інсульт — це гострий стан, є вирішальною для успішного лікування. Терапевтичне вікно для надання невідкладної допомоги хворому є вузьким; особливо важливі перші хвилини та перші 6 год після початку інсульту.

Для своєчасного відновлення функціонування нейронів у ділянці ішемічної напівтіні необхідно терміново здійснити такі заходи;

- швидке розпізнавання і запобігання розвитку перших симптомів інсульту (контакт з дільничним лікарем може спричинити затримку раннього початку адекватної терапії);
- застосування засобів інтенсивної медичної допомоги на до-госпітальному етапі;
- швидке транспортування і госпіталізація хворого у відповідно оснащену лікарню, в палату інтенсивного лікування;
- швидке визначення клінічного діагнозу, підтипу інсульту, програми лікування і ранній початок адекватної терапії; важливо уникати внутрішньолікарняної затримки лікування.

Напрямки терапії у разі ішемічного інсульту впливають з основних рекомендацій Європейської ініціативи з профілактики та лікування інсульту (EUSI Recommendations for Stroke Management: Urdade, 2003) (Hacke et al, 2003):

- корекція і стабілізація життєво важливих функцій;
- специфічна терапія; *реканалізація закупореної судини* або профілактика механізмів, що ведуть до нейрональної «смерті» в ішемізованій тканині головного мозку (*нейропротекція*);
- профілактика та лікування ускладнень: неврологічних (вторинна геморагія, набряк мозку, судоми) або терапевтичних (аспірація, інфекції, пролежні, тромбоз глибоких вен кінцівок, тромбоемболія легеневої артерії);
- вторинна профілактика раннього повторного інфаркту;
- рання реабілітація.

11.1. Базисна недиференційована терапія

Базисна терапія передбачає комплекс лікувальних заходів невідкладної допомоги хворим, спрямованих на стабілізацію життєво-важливих функцій незалежно від характеру інсульту.

Комплекс містить заходи, що передбачають моніторинг респіраторної та серцево-судинної системи та їх лікування, регуляцію АТ, підтримку балансу рідини та електролітів, управління метаболізмом глюкози, підтримання нормальної температури тіла та лікування лихоманки, лікування дисфагії та забезпечення відповідного харчування.

Підтримання та лікування респіраторної дисфункції:

- моніторинг оксигенації крові з пульсовою оксигенацією, повторними аналізами газового складу крові;
- призначення O_2 у випадках гіпоксемії (насичення $O_2 < 92\%$);
- ендотрахеальна інтубація у разі гострої недостатності дихання II—III ступеня, порушення свідомості з ризиком аспірації, втрати стовбурових рефлексів;
- підтримання вентиляції легенів особливо протягом сну, коли можливі епізоди апное або гіпопное;
- постійний моніторинг ЕКГ, пульсу; у разі порушення серцевого ритму призначають антиаритмічні препарати.

Регуляція артеріального тиску:

- зниження АТ необхідне у перші години та дні лише у випадках, якщо систолічний тиск >200 мм або діастолічний $120—140$ мм рт. ст., або середній >130 мм рт. ст. (під час повторних вимірів).

Цільовий рівень АТ для пацієнтів з вираженою артеріальною гіпертензією в анамнезі має становити $180/100—105$ мм рт. ст., для пацієнтів без артеріальної гіпертензії в анамнезі бажано підтримувати м'яку артеріальну гіпертензію — $160—180/90$ мм рт. ст. Підвищений рівень АТ захищає ішемізовану тканину мозку лише в найгострішому періоді інсульту. Через 2—3 доби або тиждень після інсульту високий рівень АТ діє ушкоджувально (посилює вазогенний набряк, збільшує проникність ГЕБ), тому слід розпочати планову гіпотензивну терапію; рекомендовані препарати: перин-доприл (престаріум) — 2 мг, згодом 4 мг щодобово, каптоприл — 25—50 мг, індапамід — 2,5 мг. Звичайно, такі рекомендації не слід вважати універсальними для всіх хворих, які перенесли ішемічний інсульт. Зниження АТ у першу добу за умови розвитку лакунарного інфаркту навряд чи вплине на його розміри, оскільки ділянка ішемічної напівтілі у такому разі мала;

- термінова антигіпертензивна терапія у разі серцевої недостатності, розшарування аорти, гострого Інфаркту міокарда, гострої ниркової недостатності, необхідності проведення тромболітичного або внутрішньовенного лікування гепарином;

- уникати різкого зниження АТ, підтримувати його на оптимальному для кожного хворого рівні;

- уникати сублінгвального прийому антагоністів кальцію;
- гіпотензія лікується використанням допаміну та достатньої кількості рідини у загальному лікуванні.

J. Castillo та співавтори (2004) проаналізували взаємозв'язок між рівнем систолічного АТ і

наслідками ішемічного інсульту в перші 24 год після його розвитку, результати представлено в табл. 9.

Таблиця 9. Взаємозв'язок між змінами рівня систолічного АТ і наслідками ішемічного інсульту в перші 24 год після його розвитку

Клінічний параметр	Зниження систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. нижче 180 мм рт. ст.	Підвищення систолічного АТ на кожні 10 мм рт. ст. вище 180 мм рт. ст.
Ризик раннього погіршення неврологічного статусу	Збільшується на 6 %	Збільшується на 40 %
Вірогідність несприятливих наслідків інсульту	Збільшується на 25 %	Збільшується на 23 %
Середній обсяг ділянки ішемії	Збільшується на 7,3 см ³	Збільшується на 5,5 см ³
Смертність через 3 міс	Збільшується на 7 %	Не впливає

Як видно з наведених даних, ризик погіршення неврологічного статусу в перші 24 год після виникнення ішемічного Інсульту зростає значніше у разі підняття АТ вище 180 мм рт. ст., ніж його зниження. Водночас смертність через 3 міс збільшується, якщо систолічний АТ падає нижче 180 мм рт. ст. Щодо несприятливих наслідків інсульту і середнього обсягу ділянки ішемії, то їх динаміка ідентична у разі як зниження, так і підвищення систолічного АТ. Подібний взаємозв'язок виявлено й стосовно змін діастолічного АТ вище і нижче 100 мм рт. ст. Такі ефекти зникали після призначення антигіпертензивних засобів у першу добу після розвитку інсульту і зниження діастолічного АТ на 20 мм рт. ст.

J. Castillo та співавтори (2004) виявили U-подібну залежність між рівнем системного АТ і прогнозом ішемічного інсульту, а також показали, що рівень систолічного АТ 180 мм рт. ст. у першу добу захворювання є оптимальним. Така ж U-подібна залежність була описана у дослідженні International Stroke Trial (1ST), але оптимальним виявився рівень систолічного тиску 150 мм рт. ст. Водночас, згідно з результатами досліджень інших авторів, залежність між рівнем систолічного АТ і прогнозом існує лише у разі прогресуючого ішемічного інсульту (Jorgensen et al., 1994). У разі завершеного інсульту рівень АТ суттєво не впливав на прогноз захворювання. Тому навряд чи можуть бути впроваджені єдині принципи регуляції АТ для всіх пацієнтів на ішемічний інсульт. Доцільність проведення гіпотензивної терапії пацієнтам, які перенесли гострий ішемічний інсульт, слід визначати індивідуально у кожному конкретному випадку.

Регуляція водно-сольового та електролітного балансу:

- для корекції цих порушень необхідно вводити 2000—2500 мл рідини парентерально протягом доби за 2—3 прийоми;
- уникати надмірного позитивного рідинно-електролітного балансу, що може призвести до набряку легень, збільшення набряку мозку;
- у пацієнтів з набряком мозку необхідно підтримувати 300—350 мл негативного балансу рідини (мінус 300—350 мл рідини на день);
- гіпотонічні розчини 45%-го NaCl або 8%-ї глюкози протипоказані у разі виникнення або поглиблення набряку мозку, вони перерозподіляють рідину, що призводить до збільшення набряку мозку за рахунок зменшення осмолярності плазми;
- розчини глюкози протипоказані через можливий шкідливий ефект гіперглікемії, яка асоціюється зі збільшенням осередку інфаркту і несприятливими наслідками;
- інфузійну терапію необхідно проводити під контролем показників електролітного складу, кислотно-лужного стану, вмісту білків плазми, цукру та інших біохімічних показників.

Управління метаболізмом глюкози:

- контроль за рівнем глюкози в крові, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом в

анамнезі, а також у разі виявлення стресової гіперглікемії;

- рівень глюкози в крові вище 7 ммоль/л потребує агресивної інсулінотерапії; ефективним є введення людського рекомбінант-ного інсуліну короткої дії — фармасуліну Н за такою схемою: якщо рівень глюкози у цільній крові становить 7,0—9,9 ммоль/л, призначати 4 ОД фармасуліну Н; 10,0—12,9 — 6 ОД; 13,0—15,9 ммоль/л — 8 ОД; вище 16,0 ммоль/л — додавати 10 ОД фармасуліну Н до інфузату — 400 мл 0,9 %-го NaCl + 40 мл 3 %-го KCl + + 10 мл 25 %-го магнію сульфату і вводити внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 100 мл/год, тобто протягом 4 год. Якщо у крові зберігається рівень глюкози вище 7,0 ммоль/л, інфузію знову повторювати за наведеною схемою (Vinychuk, Melnyk, Margt-tich, 2005);

- пацієнту з Інсультом не можна вводити жодні глюкозні розчини до тих пір, поки не буде визначений рівень цукру в крові;

- у алкогользалежних або кахектичних пацієнтів треба терміново коректувати гіпоглікемію з додатковим введенням 100 мг тіаміну;

- гіпоглікемію лікують, вводячи внутрішньовенно болюсно або краплинно 10—20 %-ну глюкозу, а кахектичним особам та алкоголікам — разом із 100 г тіаміну.

Температура тіла та лікування лихоманки:

- рекомендується лікування лихоманки при температурі тіла >37,5 °C;

- інфекція є чинником ризику для розвитку інсульту, але вона є одним із ускладнень інсульту; від 60 до 85 % випадків лихоманок пов'язані з приєднанням інфекції після виникнення інсульту;

- лікування проводиться з урахуванням етіології можливої інфекції;

- пацієнтам з нескроментованою імунною системою призначають антибіотики, лікування протівірусними препаратами не рекомендується.

Лікування дисфагії та забезпечення відповідного харчування:

- обов'язковою є перевірка ковтальної функції у всіх пацієнтів з інсультом, які госпіталізуються;

- дисфагія спостерігається у понад 50 % випадків інсульту не лише у пацієнтів з вертебрально-базиллярною локалізацією ішемічного осередку, а й у разі ураження півкуль головного мозку;

- дисфагія є також чинником ризику аспірації та дегідратації;

- у випадках тяжкої дисфагії рекомендується ентеральне харчування, якщо воно неможливе — переходять на зондове харчування.

Звичайно, методи базисної терапії передбачають хороший медичний догляд за пацієнтом.

11.2. Специфічна диференційована терапія

На сьогодні визначено два основних підходи до лікування пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які діють синергічно:

- відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці мозку шляхом тромболізу;

- нейропротекція ішемічної напівтіні.

Безумовно, для відновлення функціонування нейронів у ділянці пенумбри найуспішнішим є відновлення мозкової перфузії в ішемізованій ділянці за допомогою тромболізу.

11.2.1. Відновлення адекватної перфузії ішемізованої ділянки мозку

Найуспішнішим способом відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці мозку є тромболізис з використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA). Внутрішньовенне введення rt-PA стало першим медикаментозним способом лікування гострого ішемічного інсульту з давністю до 3 год, який був визнаний ефективним у рандомізованих клінічних випробуваннях.

Фібринолітик актилізе вперше було використано у 1987 р. для лікування гострого інфаркту міокарда. Після цього з 1994 р. препарат почали широко застосовувати для лікування тромбоемболії легеневої артерії, а в 1996 р. інший препарат цього класу alteplase (rt-PA) був зареєстрований у США для лікування гострого ішемічного інсульту. Після двох Європейських

рандомізованих контрольованих досліджень (ECASS-1 і ECASS-II) були розроблені показання до застосування актилізе у більшості країн Європейського союзу (з січня 2003 р.). Щоправда, його впровадження обмежується через ризик симптомного інтрацеребрального крововиливу і жорстке коротке 3-годинне терапевтичне вікно.

З урахуванням результатів великої кількості багатих центрових досліджень, Європейська «Інсульт-ініціатива» (EUSI, 2003) *розробила рекомендації* їхня, центрів, що використовують тромболізис у лікуванні гострого ішемічного інсульту:

- рекомбінантний тканинний активатор плазміногену (rt-PA) слід застосовувати в межах 3-годинного терапевтичного вікна в дозі 0,9 мг/кг, максимальна доза — 90 мг, з якої 10 % вводиться внутрішньовенно болюсно за 1—2 хв з наступною внутрішньовенною інфузією протягом 60 хв;

- внутрішньовенне введення актилізе поза межами 3-годинного терапевтичного вікна має менше переваг, проте його позитивний вплив усе-таки спостерігається в окремих пацієнтів;

- використання рекомбінантного тканинного активатора плазміногену не рекомендується, коли чітко не визначений проміжок часу, що минув від початку перших симптомів Інсульту;

- у разі гострої базилярної оклюзії рекомендується використовувати урокіназу внутрішньоартеріально до 1,5 млн МО або 50 мг rt-PA у перші 6—12 год терапевтичного вікна;

- у разі гострого ішемічного інсульту не рекомендується використовувати для тромболізису внутрішньовенне введення стрепто-кінази через високий ризик кровотечі.

Звичайно, ці рекомендації з часом будуть переглядатися, але для застосування rt-PA надзвичайно важливим залишається врахування проміжку часу після розвитку інсульту.

На особливу увагу заслуговують розроблені *критерії застосування тромболізису* у разі гострого ішемічного інсульту:

- стаціонарні хворі віком від 18 до 80 років з клінічним діагнозом Ішемічного інсульту, наявністю мовних, рухових, когнітивних, окорухових, зорових і/або гностичних порушень;

- давність інсульту менше 3 год, неврологічні симптоми зберігаються не менше 30 хв, не зумовлені непритомністю, епілептичним нападом або мігренозними розладами;

- хворі дають згоду на лікування тромболізисом.

Локальний внутрішньоартеріальний фібриноліз з використанням актилізе проводиться балон-катетером. Перед цим необхідно за допомогою ангіографії точно визначити локалізацію тромба.

Препарат випускається в ампулах, які містять по 20 або 50 мг актилізе і відповідно по 20 або 50 мл інфузійного розчину (води). Актилізе вводять одразу після розведення. Тромболітична терапія ефективна лише для лікування хворих з тромботичним ураженням судин дрібного та середнього калібру.

Основні протипоказання до проведення тромболізису:

- наявність внутрішньочерепного крововиливу за даними КТ або МРТ;

- мінімальний неврологічний дефіцит, що регресує до початку лікування;

- тяжкий інсульт, рівень неврологічного дефіциту якого за шкалою NTHSS дорівнює 25 балам і більше, тобто у разі розвитку великовогнищового інсульту, верифікованого за даними КТ або МРТ;

- епілептичний напад на початку розвитку інсульту;

- перенесений раніше інсульт, а також наявність супутнього цукрового діабету;

- перенесений раніше інсульт упродовж останніх 3 міс; інсульт, який виявляється після пробудження;

- систолічний АТ вище 185 мм рт. ст., або діастолічний вище 110 мм рт. ст., рівень глюкози в крові нижче 3 або вище 22 ммоль/л;

- високий ризик геморагічних ускладнень;

- тяжкі супутні захворювання;

- лікування гепарином протягом попередніх 48 год.

Найнебезпечнішим ускладненням тромболітичної терапії у разі гострого інсульту є

розвиток фатальної інтрацеребральної геморагії або симптомної геморагічної трансформації інфаркту мозку. Мета-аналіз досліджень ефективності тромболізу показує загальну тенденцію підвищення рівня симптомної геморагічної трансформації від 3 до 3,5 разів. Натомість асимптомну геморагічну трансформацію вважають маркером реперфузії і вона може асоціюватися зі сприятливими клінічними наслідками (Kummer, 2002). Тромболізис має також хороший прогноз у разі персистуючої оклюзії артерії, тобто за наявності переметуючої ішемічної пенумбри. Якщо ішемічна напівтінь трансформувалася в інфаркт, не варто очікувати позитивного ефекту від тромболізу (Marcus, 2005).

Аналіз результатів проведення тромболізу в деяких країнах Європи (Данія) показав, що лише невелика частка госпіталізованих з приводу інсульту хворих (5 %) мають показання до його застосування. Проведення його обмежено вузькими рамками 3-годинного терапевтичного вікна, необхідністю надійної верифікації тромботичного характеру інсульту, жорсткими протипоказаннями до застосування. Не випадково деякі автори справедливо припускають, що кількість пацієнтів, у яких можна отримати достовірно

позитивний ефект від тромболітичної терапії, залишається невеликою (Scot et al., 1999). Фактично лише 2—3 % пацієнтів з гострим ішемічним інсультом лікуються тромболітичними препаратами у громадських лікарнях (Muir et al., 1999; Szoeki et al., 2003).

У світлі наведених даних *тромболізис не можна вважати стандартом лікування хворих, які перенесли гострий ішемічний інсульт.*

Для поліпшення мозкової перфузії в ішемізованій ділянці мозку використовують також *антитромботичні засоби* — прямі антикоагулянти і антиагреганти. І хоча вони не мають помітного реперфузійного впливу, ці засоби покращують мікроциркуляцію, ефективно запобігають розвитку повторних інсультів та віддалених васкулярних подій.

У разі гострого ішемічного інсульту доволі часто проводять ранню терапевтичну *антикоагуляцію*. На жаль, дотепер не проведено жодних досліджень, які могли б підтвердити ефективний вплив гепаринотерапії на наслідки ішемічного інсульту або на частоту розвитку повторних інсультів, але немає також даних рандомізованих досліджень, які могли б це заперечити. Загальноприйняті показання для проведення гепаринотерапії в повній дозі після розвитку гострого Ішемічного Інсульту такі:

- кардіоемболічний ішемічний інсульт з високим ризиком ре-емболізації, ретромбозом (миготлива аритмія, фібриляція передсердь, штучні клапани) після виключення геморагічної трансформації (повторення КТ-дослідження через 3—5 діб);
- церебральний венозний і синусовий тромбоз;
- набуті або спадкові коагуляції (дефіцит протеїнів C і S, анти-фосфоліпідний синдром);
- симптомні екстра- або інтракраніальні стенозуювальні процеси (каротидний стеноз, повторні ТІА або прогресуючий інсульт);
- симптомне розшарування екстракраніальних артерій.

В інших випадках гепарин, низькомолекулярні гепарини або гепариноїди не можуть бути стандартом у лікуванні різних підтипів ішемічного інсульту. Водночас призначення гепарину або низькомолекулярних гепаринів рекомендується лежачим хворим для профілактики тромбозу глибоких вен (ТГВ) або ТЕЛА і тільки через 24 год після проведення тромболізу. У таких випадках можливе використання підшкірної гепаринізації у малих дозах. Зауважимо, що підшкірне введення нефракційного або низькомолекулярних гепаринів не зменшує прогресування або наслідки ішемічного інсульту (Ferro, 2003).

Зважаючи на наведені дані, а також результати IST і CAST-досліджень, у схему термінових терапевтичних заходів при гострому ішемічному інсульті некардіальної етіології слід включати не гепарин, а *інгібітори тромбоцитів*. З лікарських засобів цієї групи найкраще вивченим є *аспірин*. Препарат призначають у дозі 160—320 мг протягом перших 48 год відразу після виникнення перших симптомів інсульту. Він не використовується, якщо планується проведення тромболізу; у такому разі аспірин призначається лише через 24 год після проведення тромболізу.

У лікуванні хворих на гострий ішемічний інсульт застосовується також *агрегнокс* —

аспірин (25 мг) у поєднанні з дипіридамо-лом (200 мг) у капсулах 2 рази на добу (вранці та ввечері). З використанням низьких доз аспірину та дипіридамолу пов'язаний найнижчий рівень виникнення вторинних геморагій. Пацієнтам, які не переносять аспірин, треба призначати альтернативні антиагреганті засоби (клопідогрель у дозі 75 мг раз на добу). Щоправда, застосування клопідогреля більшою мірою зменшує ризик розвитку інфаркту міокарда.

Отже, якщо гострий ішемічний інсульт розвивається на тлі атеросклеротичних змін судин (мікро-, макроангіопатії), треба призначати антиагреганти: аспірин, агренокс або клопідогрель. При кардіоемболічному ішемічному інсульті з високим ризиком реемболізації, прогресуючому інсульті, церебральному венозному і синусовому тромбозі проводять гепаринотерапію в повній дозі: 10 000 ОД внутрішньовенно крапельно, а з другої доби підшкірно в припупкову ділянку 5000 ОД 4 рази на добу протягом 4—5 діб, потім по 2500 ОД 4 рази на добу протягом 3—4 діб, з контролем часу згортання крові за Лі-Уайтом. Оптимальною вважають тривалість згортання в межах 12—14 хв. Анти коагулянтну терапію не слід призначати хворим із завершеним інсультом з великим осередком ураження та набряком мозку, у разі високого систолічного тиску (понад 180—200 мм рт. ст.), схильності до геморагії тощо. Для профілактики ТГВ і ТЕЛА у лежачих пацієнтів здійснюють підшкірну гепаринізацію у малих дозах.

11.2.2. Нейропротекція ішемічної напівтіні

Другий основний шлях лікування гострого ішемічного інсульту — запобігання розвитку фокальної ішемії на клітинному й молекулярному рівнях або корекція її наслідків (Fisher et al., 1994). Такий підхід до лікування називають *нейропротекцією* — збільшення часу виживання нейронів в умовах токсичного і/або ішемічного ура-

ження. Своєчасне втручання в етапи ішемічного каскаду із застосуванням нейропротекторних засобів може запобігти або загальмувати механізми, що призводять до загибелі нейронів у ділянці ішемізованої тканини мозку.

Нейропротекторну терапію можна використовувати на догос-пітальному етапі після появи перших симптомів інсульту та в умовах стаціонару. Питання щодо доцільності її застосування у разі розвитку гострого ішемічного інсульту є предметом жвавої дискусії. Приводом для цього були такі факти. По-перше, у проведених за останнє десятиліття численних дослідженнях великої кількості препаратів нейропротекторної дії встановлена ефективність більшості з них лише в експерименті на тваринах, натомість у клінічних випробуваннях виявляли виражені неприємні побічні дії або неефективність. По-друге, аналіз неефективності більшості застосованих нейропротекторних засобів свідчить, що екстраполяція результатів з експериментальних тварин з моделями закупорки СМА на неоднорідні популяції пацієнтів, які перенесли мозковий інсульт, не є коректною (Gladstone et al., 2002).

Негативні результати клінічних випробувань нейропротекторних засобів значною мірою визначалися неоднорідністю популяції включених у дослідження пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. До випробування здебільшого залучалися хворі з різною локалізацією інфаркту (півкулі мозку, ураження білої речовини, стовбур мозку та мозочок), різними підтипами ішемічного інсульту, неоднаковою тяжкістю захворювання, різним режимом дозування та різною тривалістю часу від перших проявів інсульту до початку лікування (Muir et al., 2005).

Для вивчення доцільності нейропротекторної терапії важливе значення мають методи нейровізуалізації, зокрема дифузійно-перфузійні МРТ-до слідження, з допомогою яких можна виявити наявність потенційно відновної ділянки ішемічної пенумбри, що може сприймати застосований нейропротекторний препарат. Неважко передбачити, що нейровізуалізація відіграватиме важливу роль у клінічних випробуваннях ефективності нейропротекторної терапії ішемічного інсульту.

З-поміж існуючих лікарських засобів із заявленою нейропротекторною активністю найбільшу кількість клінічних випробувань пройшов *ноотроніл* (пірацетам) виробництва «UCB Pharma» (Бельгія). Результати Європейського мультицентрового плацебо-контрольованого дослідження PASS I (Piracetam in Acute Stroke Study I) свідчать, що

застосування пірацетаму в перші 7 год від початку ішемічного інсульту викликало достовірний регрес невроло-

гічного дефіциту за шкалою Оргогозо на 4-й тиждень лікування на 5,5 бала, підтвердженням цього є зростання загальної суми балів до $60,4 \pm 32,0$ (у групі плацебо - $54,9 \pm 32,4$) ($p = 0,07$). Інший параметр функціонального стану пацієнта — середній індекс Бартеля на 12-й тиждень лікування також був достовірно вищий у групі активного лікування пірацетамом ($58,6 \pm 42,8$ %), ніж у разі прийому плацебо ($49,4 \pm 43,2$) ($p = 0,02$). Відповідно з повним відновленням неврологічних функцій було більше пацієнтів у групі, лікованих пірацетамом (18,8 %) порівняно з групою, яка приймала плацебо (13,6 %). Отримані дані свідчать про те, що ноотропіл (пірацетам) необхідно якомога швидше вводити пацієнтам з клінічними ознаками гострого ішемічного інсульту (Deyn et al., 1997).

Згідно з рекомендаціями PASS I-дослідження, для лікування ішемічного інсульту пірацетам доцільно призначати в дозі 12 г/добу внутрішньовенно крапельно впродовж 4 діб (3 г через кожні 6 год), потім по 12 г/добу перорально (4 г 3 рази на день протягом 4 тижнів, а з 5-го по 12-й тиждень — по 4,8 г/добу перорально (2,4 г 2 рази на день) (Deyn et al., 1997).

Дослідження дозозалежної ефективності пірацетаму показало, що його оптимальні дози в перші 10—14 діб після розвитку ішемічного інсульту становлять 9—12 г/добу внутрішньовенно крапельно з переходом на пероральний прийом — 4,8 г/добу, впродовж 1 — 1,5 міс (Віничук, 1999; Скворцова, 2001). Препарат безпечний, добре сприймається хворими, не має побічної дії.

Із засобів первинної нейропротекції доволі часто використовують *магнію сульфат* внутрішньовенно по 10—20 мл як неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Багато центрове дослідження IMAGES, під час якого магнізій вводили внутрішньовенно в перші 12 год після розвитку ішемічного інсульту із наступною 24-годинною інфузією препарату, не дало позитивного клінічного ефекту, за винятком пацієнтів із лакунарним інфарктом (Muir et al., 2004). Тепер виконується друге, двічі сліпе, рандомізоване випробування «Польове застосування терапії інсульту — введення магнію (FAST- MAG — The Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium)», яке передбачає внутрішньовенне болюсне введення 4 г магнію через 2 год після появи перших симптомів Інсульту з наступною 24-годинною інфузією препарату (Saver et al., 2002).

Одним із перспективних напрямів вторинної нейропротекції ішемічного інсульту вважають застосування *антиоксидантів*, механізм дії яких спрямований на послаблення і/або нейтралізацію окисного стресу, активацію ендогенної антиоксидантної системи, нор-

малізацію імунних зрушень, інгібування ознак локального запалення та інших віддалених наслідків гострої церебральної ішемії.

Як відомо, до антиоксидантів з нейропротекторними властивостями належать: *актовегін, солкосерил, токоферол ацетат (вітамін E), мілдронат, мексидол, емоксипін*. Вони ефективно застосовуються для лікування цереброваскулярних захворювань в Україні; найчастіше призначають актовегін і мілдронат.

Для лікування ішемічного інсульту використовують також гліатилін, який має виражену холінергічну та нейротрофічну дії, та концентрат церебралізіну, основними властивостями якого є нейромодуляторний і нейротрофічний ефекти. Антиоксиданти впродовж тривалого часу використовуються в лікувальних закладах країн СНД, хоча деякі з них (церебралізін, гліатилін) не застосовуються у країнах-виробниках, а лише імпортуються в інші країни (Виленський, 2004).

11.2.3. Особливості терапії гострого ішемічного інсульту залежно від його підтипу

Безумовно, особливості лікування гострого ішемічного інсульту визначаються його підтипом. З арсеналу лікарських засобів, зареєстрованих в Україні, у комплексному лікуванні гострого ішемічного інсульту найчастіше використовують препарати, наведені нижче.

Фармакологічна група

Лікарські препарати

Атеротромботичний підтип

<i>Інсульту</i>	
Тромболітики	Актилізе, урокіназа
Антикоагулянти	Гепарин (у малих дозах), фраксипа-рин, клексан
Антиагреганти	Аспірин, агренокс (аспірин + дипіри-дадол), клопідогрель
Нейропротектори	Ноотропіл (пірацетам), магнія сульфат
Антиоксиданти	Актовегін, солкосерил, мілдронат, ме-ксидол, вітамін Е
Нейротрофічні препарати	Церебrolізін
Гіполіпідемічні засоби	Статини
<i>Кардіоемболічний підтип інсульту</i>	
Тромболітики	Актилізе
Антикоагулянти	Гепарин (у повній дозі), фраксипарин, клексан з переходом на тривалу під-тримувальну терапію варфарином
Нейропротектори	Ноотропіл (пірацетам), магнію сульфат
Антиоксиданти	Актовегін, солкосерил, мілдронат, ме-ксидол, вітамін Е
Нейротрофічні препарати	Церебrolізін
Антиаритмічні засоби	Кордарон, аритміл, нітрати
<i>Лакунарний підтип Інсульту</i>	
Гіпотензивні:	
інгібітори АПФ	Каптоприл, каптопрес, престаріум (периндоприл)
бета-адренорецепторні блокатори	Метопролол, пропранолол
діуретики	Індопамід (арифон), індопрес
Антиагреганти	Аспірин, агренокс, пентоксифілін
Нейропротектори	Магнію сульфат, ноотропіл (пірацетам)
Антиоксиданти	Актовегін, солкосерил, мілдронат, ме-ксидол
<i>Гемодинамічний підтип інсульту</i>	
Препарати гемодинамічної дії:	
декстрини	Реосорбілакт, реополіглюкін
вазопресори	Мезаток, дофамін, кофеїн-бензоат натрію
Антиагреганти	Аспірин, клопідогрель
Кардіотоніки	Строфантин, коргліконт, кордіамін
Антиангіопатичні засоби	Кордарон, аритміл
Нейропротектори	Ноотропіл (пірацетам)
<i>Гемореологічний підтип інсульту</i>	
Антиагреганти	Аспірин, агренокс, клопідогрель, пентоксифілін
Нейропротектори	Ноотропіл (пірацетам), магнію сульфат
Антіпротектори	Актовегін, солкосерил
Антиоксиданти	Мілдронат, мексидол
Антикоагулянти (у разі розвитку синдрому ДВЗ)	Гепарин (у повній дозі), фраксипарин, клексан

Таким чином, лікування гострого ішемічного інсульту передбачає використання лікарських препаратів різних фармакологічних груп, які збільшують резерв церебральної перфузії, подовжують час виживання нервових клітин в умовах ішемічного ураження, запобігають механізмам, що призводять до загибелі нейронів у ділянці ішемізованої тканини мозку. Водночас слід мати на увазі, що патобіохімічні процеси в ішемічній напівтіні не обов'язково виникають у жорсткій послідовності, а тому неможливо передбачити внесок кожного з компонентів ішемічного каскаду у виникненні запрограмованої смерті клітини.

Визначаючи програму лікування гострого ішемічного Інсульту, лікар повинен керуватися загальноприйнятими принципами доказової медицини (evidence based medicine), поетапно призначати лише ті медикаменти, ефективність яких доведена рандомізованими клінічними випробуваннями з групою контролю. В процесі лікування хворих важливо уникати поліпрогмазії.

Слід пам'ятати, що інсульт — це не окремий синдром, а сукупність різноманітних пошкоджень, які є наслідком гострого порушення мозкового кровообігу і розвитку фокальної церебральної ішемії (Marcus, 2005). Тому терапія його має бути спрямована на лікування пацієнта в гострому періоді та на вторинну профілактику розвитку повторного інсульту. Проводячи невідкладну терапію, слід враховувати причину, що викликала гостру церебральну подію, підтип інсульту, лікування його ускладнень і наявних супутніх захворювань. Після перенесеного інсульту інфузійну терапію треба проводити впродовж 7—10 діб. Обґрунтованим є також призначення антидепресантів у гострому та відновному періодах інсульту.

Щодо проблеми клітинної терапії гострого ішемічного інсульту, то вона поки що знаходиться в стадії експериментальних досліджень.

11,2,4. Особливості терапії ішемічного інсульту у вертебрально-базиллярному басейні

Інтенсивна терапія гострого ішемічного інсульту незалежно від басейну дис циркуляції (кар от ид ного або вертебрально-базилляр-ного), в цілому ідентична і передбачає реалізацію основних рекомендацій Європейської ініціативи з профілактики та лікування інсульту (EUSI Recommendation for Stroke Management: Urdate 2003) '. Разом із тим невідкладна допомога при інсульті повинна передбачати діагностику та лікування клінічних проявів, які у разі порушення кровообігу у ВББ виявляються частіше, ніж при ураженні передньої каротидної системи, і можуть загрожувати життю хворого.

У понад 50 % випадків задньо циркулярні інсульти супроводжуються дисфагією, яка є фактором ризику аспірації та дегідратації. Важливою складовою базисної терапії таких пацієнтів є орга-

нізація ентерального або зондового харчування. Загальна схема лікування включає моніторинг функції респіраторної та серцевої систем та їх лікування у разі порушення.

Гострі ішемічні інсульти у ВББ часто супроводжуються системним запамороченням. Поєднання цього симптому у пацієнтів з осередковою стовбуровою неврологічною симптоматикою підтверджує факт ураження центральних вестибулярних систем (вестибулярних ядер, їх зв'язків) на рівні стовбура головного мозку. В окремих випадках запаморочення поєднується з односторонньою глухотою і буває наслідком закупорки внутрішньої слухової (лабіринт-ної) артерії, оскільки її гілки — кохлеарна, вестибулярна та кохлео-вестибулярна — в ас куля ризу ють структури внутрішнього вуха: завиток кортієвого органа, присінок півколових каналів, отолітовий апарат, які відповідають за аналіз положення тіла у просторі (Вор-лоуидр., 1998).

Зважаючи на вищенаведене, до комплексу лікарських засобів у лікуванні хворих з ішемічним інфарктом у вертебрально-базиллярному басейні з проявами кохлеовестибулярного і вестибуляр-но-атактичного синдромів доцільно включати препарати, що пригнічують спонтанну активність Н₃-рецепторів нейронів центральної вестибулярної системи. До фармакологічних засобів з такою дією належить бетасерк (Aataa, 1991).

Бетасерк призначають з перших годин після розвитку гострого ішемічного ПМК в дозі 48

мг/добу протягом 1—3 міс. Оптимальним є застосування препарату в дозі 1 таблетка 24 мг двічі на добу (48 мг/добу) впродовж 1—3 міс. Використання бетасерку у комплексній терапії хворих має важливе значення для підвищення ефективності лікування, відновлення неврологічних функцій у пацієнтів. Лікування з використанням бетасерку в поєднанні з базисною терапією прискорювало відновлення неврологічних функцій у пацієнтів з $11,9 \pm 0,08$ до $8,6 \pm 0,05$ балів ($p < 0,001$). Динаміка середнього балу неврологічного дефіциту у пацієнтів, яким не призначали бетасерк, була менш значною (з $11,2 \pm 0,11$ до $9,03 \pm 0,05$ балів; ($p < 0,05$). Препарат безпечний, побічні дії практично відсутні (Віничук, Ілляш, 2004).

Безумовно, обсяг застосованої терапії у лікуванні задньощир-кулярного інфаркту має ґрунтуватися також на визначенні його підтипу: мікроциркуляторний лакунарний або нелакунарний, спричинений кардіоемболією або оклюзивним ураженням великих (хребтові, основна) артерій (макроангіопатії).

11.2.5. Лікування церебрального венозного і синусового тромбозу

Окремо слід зупинитися на лікуванні церебрального венозного і синусового тромбозу. Більшість авторів рекомендують одразу призначати внутрішньовенно крапельно нефракційований гепарин у повній дозі щонайменше впродовж 10 діб (Peter et al, 1996; Brujin et al., 1999; Strupp et al., 2002). Після курсу гепаринотерапії ефективним і безпечним є тривале (до 6 міс) застосування пероральних антикоагулянтів навіть за наявності церебральної геморагії (Strupp et al., 2002; Bretean et al., 2003). Оральну анти коагуляцію пацієнтам з попередніми екстрацеребральними венозними тромбозами, спадковою тромбофілією, наявністю S-протеїн- і C-протеїн-де-фіциту слід продовжувати довше — від 6 до 12 міс (Urban et al., 2005). Після курсу лікування гепарином з наступним переходом на оральну антикоагуляцію у 82 % пацієнтів спостерігалися повна або часткова реканалізація вен і низький ризик рецидиву їх тромбозу (Strupp et al., 2002). Натомість за відсутності реканалізації вен тривало зберігаються головний біль, неврологічні розлади. Симптоматичне лікування включає застосування анальгетиків, антиепілептичних, дегідратаційних засобів (Masuhr et al., 2004 ; Urban et al., 2005). Більшість хворих (80 %) через 3 роки після лікування не потребують сторонньої допомоги у повсякденному житті. Однак 3/4 пацієнтів, які виживають, мають резидуальну неврологічну симптоматику (Bretean et al., 2003). Тому, незважаючи на невисокий рівень смертності (приблизно 5—10 %), ЦВТ залишаються актуальною проблемою клінічної неврології.

11.3. Лікування ускладнень ішемічного інсульту

Серед ускладнень інсульту найчастіше виникають набряк головного мозку, бронхопневмонія, епілептичні напади, інфекції сечовивідних шляхів, пролежні, тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневої артерій.

Набряк головного мозку найчастіше утворюється впродовж перших 24—72 год після розвитку ішемічного інсульту. Він може бути фатальним ускладненням, особливо у пацієнтів з великовогнищевим інфарктом у басейні СМА (понад 1/3 території кровопостачання СМА). Це так звана злаякісна ішемія в басейні СМА, яку диференціюють за клінічними ознаками, а також з використанням методів нейровізуалізації головного мозку (КТ або МРТ-обстеження). У такому разі набряк головного мозку є причиною як ран-

нього, так і відстроченого прогресування Ішемічного інсульту. Набряк мозку може поглиблюватися на тлі високого АТ, лихоманки, гіперглікемії.

Терапія набряку головного мозку включає загальні заходи: положення голови з підйомом до 30°, знеболення та седація, контроль АТ, рівня глюкози в крові, температури тіла, підтримання відповідної оксигенації. Медикаментозне лікування передбачає проведення осмотерапії: внутрішньовенне крапельне введення 7%-го гіпертонічного розчину манітолу (25—50 г кожні 3—6 год). Ефективним є застосування /-,лізину есцинату — одного з нових фармакологічних засобів вітчизняного виробництва. Його рекомендується вводити по 5—10 мл/добу внутрішньовенно. У разі вираженої внутрішньочерепної гіпертензії дозу збільшують

до 10 мл 2 рази на добу. Курс лікування триває до досягнення стійкого клінічного ефекту, здебільшого це становить 6—10 діб (Черній та ін., 2004). Гіпотонічні, глюкозовмісні розчини, а також кортикостероїди не рекомендується застосовувати, якщо розвивається післяішемічний набряк мозку.

Після виникнення ішемічного інсульту важливо вживати профілактичних заходів, спрямованих на профілактику *bronhopnevmonii*: догляд, ранню мобілізацію пацієнта, у разі необхідності — тренування ковтальної функції, запобігання потраплянню їжі в дихальні шляхи при ентеральному харчуванні. Навіть при підозрі на бронхопневмонію слід починати антибактеріальну терапію. Заданими Американської академії неврології, Інфекції дихальних шляхів є причиною смерті у 22 % хворих протягом перших 30 діб після розвитку ішемічного інсульту.

Епілептичні напади бувають першим проявом інсульту, а в подальшому вони змінюються симптомами випадіння неврологічних функцій. Оскільки частота виникнення епілептичних нападів низька (10—12 %), ні профілактику, ні постійну терапію окремих нападів проводити недоцільно. Натомість антиепілептичну терапію (карбамазепін) рекомендується проводити у разі розвитку повторних судомних нападів. Лікування епілептичного статусу таке саме, як і при інших випадках його виникнення.

Інфекція сечовивідних шляхів — одне з найчастіших ускладнень у пацієнтів з інсультом. У більшості хворих (80 %) виникає внаслідок катетеризації сечового міхура та тривалості останньої. Тому постійний катетер рекомендується ставити лише у випадках тяжких інсультів. Пацієнтам проводять відповідну гідратацію, у разі виникнення пієлонефриту призначають антибактеріальну терапію.

Для профілактики *пролежнів* використовують проти пролежневі матраци, періодично змінюють положення пацієнта, здійснюють догляд за шкірою, підтримуючи її сухою, з розвитком сепсису призначають антибіотикотерапію, проводять хірургічне лікування великих пролежнів.

Для запобігання таким васкулярним ускладненням, як *тромбоз глибоких вен і тромбоемболія легеневої артерії* застосовуються спеціальні профілактичні стиснювальні панчохи, а також превентивне лікування гепарином у малих дозах підшкірно. У повній дозі гепарин доцільно застосовувати за наявності ТГВ або ТЕЛА. Гепаринотерапія усуває ризик розвитку васкулярних ускладнень, водночас вона асоціюється з підвищеним ризиком виникнення вторинної геморагії.

Звичайно, хворі на гострий ішемічний інсульт повинні лікуватися у відділенні гострого мозкового інсульту «stroke units». Основні показання для лікування в інсультному відділенні:

- гострий ішемічний інсульт, що виник менше ніж за 24 год від початку перших симптомів захворювання;
- нестійкий або прогресуючий неврологічний дефіцит (усі пацієнти);
- необхідність застосування специфічної терапії;
- необхідність проведення ранньої активної або пасивної реабілітації.

11.4. Хірургічні втручання при ішемічному інсульті

Консервативні методи лікування були і залишаються провідними у лікуванні гострого ішемічного інсульту та його профілактиці. Водночас застосування лише консервативної терапії не поліпшує прогноз інсульту за умови загрозливого для життя стану. Про це свідчать результати недавно проведеного відкритого контрольованого нерандомізованого дослідження з вивчення ефективності ге-мікраніектомії при великих півкульних ішемічних інсультах, які супроводжувалися набряком мозку, зміщенням серединних структур, компресією базальної цистерни або скронево-тенторіальним вклиненням. Хірургічну декомпресію шляхом гемікраніектомії — одностороннього видалення кісток склепіння черепа з наступним широким розтинанням твердої мозкової оболони (дуротомія) було здійснено 32 пацієнтам із 53 обстежених. Смертність у досліджуваній групі становила 34,4 %, у групі контролю — 76,2 %. Ступінь ін-валідації також був нижче у хворих, яким проводилося хірургічне-

не лікування (Rieke et al., 1995). Коли хірургічна декомпресія здійснювалася в перші 24 год після розвитку інсульту, вдавалось знизити летальність до 20 %.

Успішно проводиться хірургічна декомпресія задньої черепної ямки у пацієнтів з великим інфарктом мозочка, що запобігає необоротному пошкодженню стовбура мозку (Nacke et al., 2002).

Неоднозначним залишається оцінка хірургічних втручань на сонних артеріях при гострому Ішемічному інсульті: енергійні прихильники хірургічних втручань (нейрохірурги) посиляються на низькі показники смертності після оперативного втручання, виконаного у перші 2 доби після розвитку інсульту; натомість неврологи дають стриманішу оцінку оперативним втручанням через високі показники смертності (Ворлоу и др., 1998). Докази з одного та іншого боку не вносять ясності у це питання, оскільки ґрунтуються на нерандомізованих контрольованих дослідженнях.

Безумовно, хірургічне втручання на сонних артеріях, відновлення прохідності артерії й відповідно кровотоку по ВСА може поліпшити результати лікування у пацієнтів без вираженого неврологічного дефіциту за умови прогресуючого інсульту на стадії його розвитку. Стосовно завершеного ішемічного інсульту з великим осередком ураження, то хірургічне відновлення кровотоку поза межами 6-годинного терапевтичного вікна може бути не корисним, а навіть шкідливим, оскільки відновлення перфузії в такій ситуації збільшує концентрацію токсичних для ендотеліальних клітин речовин, вільних радикалів — продуктів перекисного окиснення ліпідів, призводить до реперфузійного пошкодження Ішемізованої тканини мозку та симптомної геморагічної трансформації інфаркту.

У доповіді на 13-й Європейській конференції з інсульту (Ман-гейм—Гейдельберг, Німеччина, 2004) швейцарські автори (Nedelchev et al., 2004) повідомляли, що каротидне стентування і через-шкірна транс катетер на тромбоаспірація є альтернативою тромболізу у разі гострої оклюзії ВСА.

Згідно з рекомендаціями Європейської ініціативи з профілактики та лікування інсульту каротидна ендартеректомія (КЕА) показана пацієнтам зі стенозом сонної артерії понад 70 % у межах 180 діб після перенесеного Інсульту без вираженого неврологічного дефіциту. КЕА може бути доцільною також деяким пацієнтам зі стенозом сонної артерії від 50 до 69 % без вираженого неврологічного дефіциту. Оперативні втручання не рекомендується проводити пацієнтам зі стенозом сонної артерії понад 50 %. Операції можуть виконуватися лише у спеціалізованих центрах, в яких

частота післяопераційних ускладнень (інсульт, смерть) не перевищує 6 %.

Оперативні втручання на сонних артеріях проводять з метою профілактики ішемічного інсульту. За даними Європейського хірургічного каротидного випробування — ECST (European Carotid Surgery Trialists — Collaborative Group) і Північного американського випробування ендартеректомії (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators), проведених у 1998, оперативні втручання на ВСА знижують ризик повторного порушення мозкового кровообігу у пацієнтів, які перенесли ТІА або неінвалідизуючий інсульт басейні судин стенозу ВСА. Водночас у цих дослідженнях цілком обґрунтовано зазначається, що у більшості пацієнтів з атеросклеротичним стенозом ВСА виявляється поширений атеросклероз артерій, якого неможливо позбутися оперативним шляхом (Каррелл, 2002). До того ж у ECST-випробуванні вираженість стенозу ВСА не корелювала з ризиком іпсилатерального інсульту.

Мета-аналіз п'яти клінічних досліджень, присвячених вивченню результативності КЕА у разі асимптомного стенозу ВСА, показав, що операція знижує ризик розвитку іпсилатерального інсульту, але її абсолютні переваги невеликі, враховуючи низьку частоту інсультів у групах медикаментозного лікування (Benevent et al., 1998; Billeret al., 1998).

У літературі немає однозначної оцінки доцільності операції КЕА не лише при асимптомних, а й симптомних стенозах ВСА. Порівняльне вивчення ефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з явними показаннями до КЕА показало, що лише у 20 % з них розвивався завершений ішемічний інсульт. Таким чином, широко розрекламована

нейрохірургами у всіх випадках сим-птомного стенозу ВСА операція КЕА завдала 80 % пацієнтів зайвого дискомфорту, ризику і витрат на ангіографію та інтервенцію, пов'язану з операцією (КарреПе, 2002). Мабуть, має значення не лише ступінь стенозу ВСА, а й інші чинники, з якими пов'язаний ризик подальших ускладнень медикаментозної терапії або ризик оперативних ускладнень.

Для виявлення хворих з високим ризиком розвитку ішемічного інсульту, яким може бути корисним проведення КЕА, особливе значення має дослідження морфології каротидної атеросклеротичної бляшки. Нерівні, нестабільні бляшки частіше, ніж гладенькі, схильні до розриву, продукуванню емболів, а отже, призводять до розвитку ішемічного інсульту. Такі атеросклеротичні бляшки називають *бляшками-вбивцями*.

У разі симптомних і асимптомних стенозів ВСА застосовується також каротидне стентування. Мета-аналіз даних чотирьох досліджень, проведених з метою з'ясування профілактичної ефективності стентування сонних артерій при симптомних і асимптомних стенозах, показав відсутність переваг цього методу лікування перед КЕА (Hacke et al., 2002).

Операція екстраінтракраніального анастомозу між поверхневою скроневою артерією та гілками СМА у разі стенозу СМА і ВСА не запобігає розвитку інсульту (EUSI Recommendations, 2003).

Слід зазначити, що хірургічне відновлення кровотоку по ВСА або хребтових артеріях при ішемічному інсульті є одна із компонент диференційованої терапії. Тому тісне співробітництво неврологів і нейрохірургів є важливою умовою підвищення ефективності лікування хворих на мозковий інсульт. Бажано, щоб основну роль у цій співпраці відігравав невролог, оскільки саме неврологи здебільшого прагнуть до мультидисциплінарного підходу стосовно патрунування хворих на мозковий інсульт. Рішення щодо хірургічного втручання треба приймати у кожному конкретному випадку індивідуально, керуючись показником «витрати-ефективність лікування».

* * *

Медична допомога хворим на ішемічний інсульт в Україні за останні роки дещо поліпшилася, але, безумовно, порівняно з іншими країнами Європи, результати потребують суттєвого підняття її рівня. Це стосується насамперед показників смертності та захворюваності.

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

Відомо, що розвиток мозкового інсульту зумовлюється багатьма чинниками. Тому для досягнення повнішого відновлення втрачених функцій у хворих необхідні спільні дії багато профільної реабілітаційної бригади. У країнах Західної Європи такі пацієнти обслуговуються міждисциплінарною бригадою (Langhorne, Denis, 1998). До її складу обов'язково повинні входити лікар-невролог, медсестра, яка одержала належну підготовку з питань реабілітації після інсульту, фізіотерапевт, працетерапевт, фахівець з корекції порушень мови (логопед), соціальний працівник і психолог. Економічна ситуація в країні, обмеженість фінансових ресурсів змушують, щоб ці функції у наших умовах виконували лікар-невролог і медсестра. До проведення реабілітаційних заходів необхідно ширше залучати членів сім'ї та родичів хворого.

Неврологічна реабілітація (ге — знову, *habilitation* — спроможність) — це галузь, що потребує неврологічних знань та досвіду, а також набуття додаткових навичок з реабілітаційної медицини. Метою реабілітації є зменшення кількості ускладнень інсульту, досягнення повного або часткового відновлення втрачених неврологічних функцій, максимальної здатності хворого вести нормальний спосіб життя.

Розрізняють ранню та пізню реабілітацію. Рання реабілітація здійснюється в гострому періоді захворювання та протягом перших 3—6 міс після інсульту. Пізні реабілітаційні заходи проводяться через 6 міс після інсульту. Тривалість їх досягає 2—3 років і більше.

Рання реабілітація, або реабілітація на першому етапі, проводиться одразу після розвитку інсульту. Вона передбачає заходи фармакологічної корекції порушень функцій дихальної,

серцево-судинної систем, нормалізацію в одно-електролітного, кислотно-основного балансів та психоемоційного стану хворого. Використовуються інші заходи медичної реабілітації: боротьба з набряком мозку, усунення гіпертермії, нормалізація гіпер-, гіпоглікемії, від-

новлення кровопостачання у ділянці ішемічної напівтіні, корекція реологічних і коагуляційних властивостей крові. Проводяться заходи, спрямовані на відновлення втраченої свідомості, запобігання ускладненням інсульту (пролежням, контрактурам, пневмонії). Обов'язковим обсягом реабілітаційних заходів у гострому періоді інсульту є: лікування положенням; дихальні вправи, лікувальна гімнастика (пасивна і активна); рання мобілізація та сприяння активності щодо самообслуговування; реабілітація мовних порушень; психоемоційна підтримка пацієнта, у разі необхідності застосування антидепресивних засобів (Лисенкж, 2001). Важливим у цей період є сестринське обслуговування.

ПРОГРАМА РЕАБІЛІТАЦІЇ ХВОРИХ У НЕВРОЛОГІЧНОМУ ВІДДІЛЕННІ В РАНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТУ

Перший етап

Реабілітація в палаті для хворих у гострому періоді (або і палаті інтенсивної терапії)	Комплексне лікування хворих Лікувальна фізкультура (1-й та 2-й режими) Лікувальні положенням, дихальні вправи Пасивні рухи кінцівок Нормалізація психоемоційного стану хворого, у разі депресії — призначення антидепресантів
--	---

Другий етап

Відновне лікування у відділенні реабілітації	Лікувальна фізкультура (3-й та 4-й режими) Фізіотерапія: електростимуляція, масаж Реабілітація рухового та сенсорного дефіциту Трудотерапія: навчання навичкам самообслуговування, робота на тренувальних стендах Психотерапія, призначення антидепресантів Голкорексфлексотерапія Логопедичні заняття Соціальна допомога
--	---

У перші дні після інсульту проводять лікування положенням, застосовують пасивні рухи кінцівками. За необхідності хворим треба надавати соціальну та психологічну допомогу, якщо є розлади мови — заняття з логопедом.

Сучасні підходи до реабілітації ішемічного інсульту передбачають ранню активізацію хворих. Зокрема, якщо осередок ураження локалізується у півкулях великого мозку, пацієнтів активізують на 2—4-ту, а при стовбуровій локалізації — на 5—7-му добу після виникнення інсульту. Звичайно, треба врахувати стан серцево-судинної системи.

Комплекс реабілітаційних заходів на другому етапі проводиться у відділенні реабілітації. Продовжують здійснювати загально-

зміцнювальні та дихальні вправи, лікування положенням, розширюють методи розгальмувальної терапії: пасивні та активні рухи, масаж, рефлексотерапія, електростимуляція, фізіотерапія, психотерапія, логопедичне, трудотерапія. Продовжується реабілітація рухового та сенсорного дефіциту. Інфузійна терапія відсувається на другий план. Хворі отримують лікування з використанням ноо-тропних (ноотропіл) та антиагрегантних препаратів (пентоксифілін, аспірин). Для зняття спастичного стану м'язів призначають сирдалуд по 2 мг 3 рази на добу, вітаміни групи В.

На третьому, поліклінічному, етапі реабілітації проводяться заходи для підтримки досягнутого рівня працездатності, адаптації до навколишніх умов, профілактики можливого

розвитку повторного інсульту.

Призначають лікувальну фізкультуру, масаж, фізіотерапевтичні процедури, розширюється руховий режим. Надається логопедична, психологічна допомога. Ці заходи повинні доповнюватись заняттями, що проводяться членами сім'ї та іншими медпрацівниками. В цьому плані заслуговують на увагу рекомендації ВООЗ про заохочування до створювання місцевих асоціацій хворих, які перенесли інсульт, та їхніх сімей. Такі асоціації мають надавати підтримку пацієнтам, їхнім родичам, докладати зусиль, спрямованих на покращання реабілітаційної та соціальної допомоги.

Курс лікування триває 2—3 міс. Потім його повторюють. Реабілітаційні заходи проводять і пізніше. Тривалість їх сягає 2—3 роки і більше.

Пізня реабілітація має свої особливості з точки зору її організації. Вона передбачає оптимальну адаптацію хворого до соціального життя, її мета — зменшення вираженості неврологічного дефіциту, скорочення інвалідності. В основному ця реабілітація проводиться за місцем проживання хворого. Важливо, щоб вона мала безперервний характер. Треба продовжувати реабілітацію рухових, сенсорних розладів, порушень мови. Важче виконувати ці заходи у хворих із сенсорним мовним дефіцитом, у разі зниження інтелекту та відсутності мотивації. Велику роль у забезпеченні безпосередньої підтримки хворого відіграють члени його сім'ї. Місцеві органи охорони здоров'я повинні допомагати таким хворим. На жаль, вони і члени їхніх сімей часто залишаються сам на сам із хворобою. За умови нинішньої економічної ситуації в країні викликає стурбованість не лише здоров'я хворого, а й якість життя членів сім'ї, що здійснюють догляд за ним.

Пізня реабілітація передбачає продовження фізіотерапії, лікувальної фізкультури, масажу, працетерапії, сприяння одержанню

необхідних допоміжних засобів, пристосувань. У разі виявлення психічної депресії призначають антидепресанти. Має значення контроль за впливом чинників ризику на хворого, рівнем АТ для зниження ризику розвитку повторного інсульту та інших серцево-судинних ускладнень.

Професійна реабілітація — це трудотерапія, професійне навчання та перепідготовка. Соціальна реабілітація передбачає працевлаштування, соціотерапію, юридичне консультування хворих.

Для визначення результативності реабілітаційних заходів і характеристики досягнутого рівня повсякденної життєвої активності хворих запропоновано чимало методів. Найінформативнішим є індекс Бартеля (табл. 10), який досить часто використовується в клінічній практиці країн Європи та Америки.

Згідно з індексом Бартеля, межа коливань від 0 до 45—50 балів відповідає тяжкій інвалідності хворого, залежності його від сторонньої допомоги, від 50 до 75 — помірній інвалідності, від 75 до 100 балів — мінімальному обмеженню або відновленню неврологічних функцій.

Отже, сума у 100 балів розцінюється як цілком задовільний результат реабілітації. Однак це не означає, що у разі такого рівня повсякденної життєвої активності хворий може проживати один, оскільки залишаються деякі обмеження: стан здоров'я не дає змоги готувати їжу, прибирати дім.

Широко використовується й модифікована шкала Ренкіна (G.Sulter et al., 1999) (табл. 11).

Таблиця 10. Індекс Бартеля, бал

Вид повсякденної життєвої активності	Можливість виконання самостійно	Виконання сторонньою допомогою
Прийом їжі	10	5
Переміщення з ліжка на інвалідну коляску	15	5-Ю

Особистий туалет: умивання обличчя, чищення зубів, гоління, причісування	5	0
Користування туалетом	10	5
Купання	5	0
Одягання	10	5
Хода по рівній поверхні на 45 м	15	10
Підйом на сходи	10	5
Контроль сечовипускання	10	5
Контроль дефекації	10	5

Таблиця 11. Модифікована шкала Ренкіна

Бал	Ступінь інвалідизації
0	Симптоматики немає
1	Немає суттєвої інвалідизації за винятком неврологічних симптомів; пацієнт здатний виконувати всі звичайні обов'язки та функції
2	Легка інвалідизація; пацієнт нездатний до виконання попередньої діяльності, але може себе обслуговувати без сторонньої допомоги
3	Помірна інвалідизація; пацієнт потребує допомоги, але пересувається самостійно
4	Помірно важка інвалідизація; пацієнт нездатний пересуватися без сторонньої допомоги та потребує її для реалізації фізіологічних потреб
5	Важка інвалідизація; прикутий до ліжка хворий, який потребує постійного догляду та уваги
6	Померлий

За модифікованою шкалою Ренкіна 0 балів характеризує нормальний стан, 1 бал — свідчить про наявність незначної неврологічної симптоматики, яка не впливає на повсякденну життєву активність. Межа коливань від 2 до 3 балів свідчить про неврологічні порушення легкого ступеня тяжкості; від 4 до 5 балів — тяжкі фізичні та психічні порушення; 6 — померлий.

Е. Moskowitz та співавтори (1972) для оцінки стану хворих, які перенесли мозковий інсульт, запропонували функціональний профіль PULSES. Функціональні можливості пацієнта оцінювали за шістьма критеріями:

P — фізичний стан, включаючи соматичні та неврологічні розлади;

U — активність у самодопомозі, залежна від збереження функції верхніх кінцівок;

L — активність у пересуванні, залежна від збереження функції нижніх кінцівок;

S — сенсорні порушення — моїзи, зору, слуху, які забезпечують комунікабельність пацієнта;

E — збереження контролю за екскреторними функціями (сечовипуском, дефекація);

S — збереження інтелектуального та емоційного реагування.

Кожний з шести критеріїв ранжується за чотирма ступенями вираженості:

1 — норма, незалежність у виконанні всього обсягу дій;

2 — слабкий ступінь порушення функцій, збереження незалежності в повсякденному житті;

3 — помірний ступінь порушення функцій, залежність від сторонньої допомоги в повсякденному житті;

4 — виражені порушення функції, повна залежність від сторонньої допомоги.

Сумарна оцінка ступеня вираженості порушення функцій дає можливість визначити стан активності пацієнта та його залежність від сторонньої допомоги: 6 балів — пацієнт активний і збережений; 12 — у хворого збережена незалежність у повсякденному житті; 18 — пацієнт залежний від сторонньої допомоги в повсякденному житті; 24 бали — тяжке становище хворого, повний розлад неврологічних функцій, потреба в постійному догляді.

Таким чином, до шкал, які найчастіше застосовуються і дають змогу оцінити функціональний стан пацієнта після перенесеного мозкового інсульту і після курсу відновного лікування, відносять: індекс Бартеля, модифіковану шкалу Рспкіа, функціональний профіль PULSES. Зазначені шкали створюють функціональну систему біосоціальних можливостей хворого, визначають його реабілітаційний профіль і дають можливість прогнозувати наслідки реабілітації.

Необхідною умовою успішної реабілітації та забезпечення незалежної життєдіяльності хворого після виписки з лікарні є тісний зв'язок між неврологічним відділенням та поліклінікою за місцем проживання. Пацієнт повинен мати можливість продовжувати медичну, соціальну реабілітацію. Важливо враховувати такі аспекти, як ефективність та економічну доступність.

Важливим показником якості реабілітації є реінтеграція, реадaptaція хворого до побуту, праці, тобто повернення його до активного життя. Безсумнівно, кінцевий результат лікування залежить від вихідного функціонального індексу, що відображає вираженість моторних, сенсорних, мовних порушень, нейропсихологічного стану хворого. Дані літератури, результати наших спостережень показують, що медична реабілітація може допомогти навіть хворим з тяжким перебігом Інсульту, тобто реабілітація економічно себе виправдовує.

Комітет експертів ВООЗ з судинної патології розробив можливі соціально-трудова наслідки мозкового інсульту:

Без інвалідності

На попередній посаді та професії

Зміна посади

Зміна професії

За умови переведення на інвалідність

Зміна професії Зміна посади

Охоронна праця Скорочений робочий день

Скорочений робочий тиждень, спеціальні умови праці Праця у спеціалізованих майстернях Оплачувана надомна праця

Домашня праця та інша неоплачувана діяльність

Самообслуговування {забезпечення особистої життєдіяльності від одягання до користування транспортом без необхідного постійного догляду)

Служба реабілітації в Україні, між іншим й у всьому світі, знаходиться на недостатньо високому рівні. Її необхідно значно поліпшити. Робоча група Європейської асоціації неврологічних товариств закликає національні уряди виділяти більше коштів на цю важливу ланку медичної допомоги.

Ми проаналізували еволюцію неврологічного дефіциту у 118 хворих, які перенесли завершений ішемічний інсульт (атеротром-ботичний і кардіоемболічний, гемодинамічний підтипи), у різні періоди після його виникнення. Вираженість неврологічного дефіциту за шкалою NIHSS у перші 24 год після розвитку інсульту у 62 (52,5 %) пацієнтів становила $11,2 \pm 0,25$ бала, що відповідало порушенням середнього ступеня тяжкості, у 56 (47,5 %) — тяжким неврологічним розладам ($14,3 \pm 0,42$ бала).

Обстеження хворих у перші часи після розвитку інсульту показало, що практично всі вони потребували сторонньої допомоги. В кінці гострого періоду (3-й тиждень від початку інсульту) лише 25 % обстежених були залежними від оточення, повністю незалежними — 19 %, інші хворі були частково залежними. Через рік після інсульту повністю незалежними від оточення були 80 %, повністю залежними — 20 %. Обстеження хворих через 2 роки після інсульту показало, що повсякденна життєва активність повністю відновилося у 85 % хворих, у решти 15

% — була зниженою. Повсякденна життєва активність вважається повністю збереженою, якщо хворий може самостійно користуватися ванною, туалетом, одягатися, вмиватися, приймати їжу. Відновлення рухових функцій відбувалося переважно у перший рік, а відновлення мови — у перші 2 роки після інсульту.

У перші 3 міс після перенесеного інсульту відновлення вербальної мови є значним і стрімким, що дає підставу передбачати повне відновлення мовної функції у пацієнта впродовж року або раніше. Водночас афазія може швидко еволюціонувати протягом перших годин після церебральної події внаслідок артеріальної ре-

перфузії — спонтанної або під впливом тромболітичної терапії (Groquelois et al, 2002).

Темпи відновлення втрачених функцій при неврологічних порушеннях у хворих на ішемічний інсульт бувають різними; у разі малого ішемічного інсульту відновлення втрачених функцій настає з перших діб, можливий повний регрес їх на 7-му або 14-ту добу лікування або в період до 21-ї доби. Стан хворих із завершеним ішемічним інсультом у перші 7—8 діб середньої тяжкості або тяжкий, Помірне клінічне покращання настає з 10—14-ї доби лікування. Деяке збільшення обсягу активних рухів і сили в паретичних кінцівках починається у період від 14-ї до 30-ї доби. У хворих з тяжким перебігом інфаркту мозку значного покращання може не відбутися, у такому разі спостерігається лише стійка стабілізація неврологічних симптомів.

L.R. Cariaп (1995) виділив п'ять важливих чинників, що визначають віддалений прогноз у разі гострої церебральної ішемії: 1) ступінь тяжкості основного судинного захворювання; 2) локалізація, розмір осередку ішемії, її оборотність; 3) гематологічні порушення (рівень гематокриту, гемоглобіну, фібриногену, реологічні властивості крові); 4) інтеркурентні захворювання та ускладнення інсульту; 5) соціально-економічні чинники.

Не викликає сумніву, що на клінічний перебіг і наслідки ішемічного інсульту впливають й інші чинники: вік хворого, строки початку лікування, початкова тяжкість неврологічного дефіциту, вираженість порушень, супутня соматична патологія (хвороби серця, цукровий діабет, пневмонія), стан системної гемодинаміки, розвиток тромбоемболії легеневої артерії, повноцінний догляд тощо.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФАРКТУ МОЗКУ

За даними ВООЗ, морально-психологічний стан нації будь-якої держави визначається поєднаним впливом на організм людини багатьох чинників (їх понад 50). Серед них найважливіше значення мають адекватні методи профілактики та сучасне лікування серцево-судинних захворювань. З усіх хвороб серцево-судинної системи значною (від 30 до 50 %) є частки гострих порушень мозкового кровообігу. Саме вони залишаються основною причиною смертності. Зростаюча поширеність і тяжкість наслідків мозкового інсульту роблять його профілактику одним із найважливіших ме-дико-соціальних завдань. Звичайно, профілактика інсульту має бути складовою частиною боротьби із серцево-судинними захворюваннями. Кардинальним у здійсненні профілактичних заходів і лікуванні хворих з цереброваскулярними захворюваннями є принцип взаємодії та координації дії різних спеціалістів: невропатологів, кардіологів, нейрохірургів. Щодо мультидисциплінарної бригади, то бажано, щоб основну роль у ній відігравав невролог (Bo-gousslavsky et al., 2003).

Відомо, що профілактика судинних захворювань головного мозку буває первинною та вторинною. *Первинна профілактика* передбачає систему заходів, спрямованих на запобігання або зменшення ризику розвитку інсульту в осіб без неврологічної симптоматики, тобто на доклінічному етапі: усунення (або ослаблення) чинників ризику, поліпшення умов праці, побуту, дотримання здорового способу життя.

Виявлення основних коригуючих васкулярних чинників ризику, зменшення або зняття їхнього впливу на організм людини є найважливішою передумовою проведення первинної профілактики мозкового інсульту. Велике значення має своєчасне виключення дії таких чинників, як паління, зловживання алкоголем, гіпер-холестеринемія, гіподинамія, особливо в групі чоловіків похилого віку.

Із заходів первинної профілактики інсульту важливе значення надається правильній організації праці та відпочинку. Регулярні,

інтенсивні фізичні вправи зменшують ризик розвитку інсульту головним чином за рахунок нормалізації маси тіла й АТ, зниження вмісту в крові глюкози і холестерину. Терапія естрогенами під час менопаузи також зменшує ризик розвитку інсульту.

На формування мозкового інсульту дуже впливають стресові ситуації, зростаюча стресогенність, яка в науковій літературі визначається як «stressful life events» — «життя, повне стресових подій». Тому важливо уникати суєти та стресу в побуті.

Однак ще й дотепер значення окремих ізольовано діючих чинників ризику виникнення ішемічного Інсульту остаточно не з'ясоване. Виступаючи на 6-й міжнародній конференції з проблеми інсульту, яка відбулася 2003 р. у Монако, G. Hankey (Австралія) з цього приводу висловив таку точку зору: паління, зловживання алкоголем, гіподинамія, гіпернатріємія, стрес, ожиріння та незадовільні соціальні умови можуть реалізовуватися в провідні чинники ризику лише за умови одночасної наявності артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії та гіперкоагулянтності крові.

На наш погляд, заслуговують на увагу результати Фремінгем-ського епідеміологічного дослідження, в якому американські автори на підставі багаторічних спостережень за постійним контингентом людей, які проживали в м. Фремінгем (штат Массачусетс, США), виділили п'ять основних, найінформативніших чинників ризику мозкового інсульту: підвищення систологічного АТ, гіперхолестеринемія, паління (незалежно від кількості випалених цигарок), цукровий діабет, ознаки лівошлуночкової гіпертрофії на ЕКГ.

Артеріальна гіпертензія — один із найчастіших і найважливіших чинників розвитку інсульту, який можна активно модифікувати, її діагностують у тих випадках, коли рівень систолічного і/або діастолічного АТ дорівнює або перевищує 140/90 мм рт. ст. Безумовно, точно оцінити внесок гіпертензії у розвиток ішемічного інсульту складно у зв'язку з наявністю та одночасною дією інших чинників ризику, таких, як вік, спадковість, хвороби серця тощо.

Ризик розвитку ішемічного інсульту зростає з підвищенням рівня АТ (Marx et al., 1994), тобто встановлена прямо пропорційна залежність між рівнем АТ і ризиком виникнення інсульту. У хворих на гіпертонію з артеріальним тиском >180/110 мм рт. ст. ризик виникнення мозкового Інсульту збільшується в 10 разів порівняно з пацієнтами з нормальним (120/80 мм рт. ст.) АТ (Coca, 2003). Проте навіть у разі «м'якої» артеріальної гіпертензії (сistolічний АТ 140—160 мм рт. ст., діастолічний — 90—104 мм рт. ст.) віро-

гідність виникнення інсульту підвищується вдвічі. Оскільки поширеність «м'якої» артеріальної гіпертензії в популяції доволі велика, значна кількість ішемічних інсультів (у 61,5 % пацієнтів) виникає саме у хворих цієї категорії (Варакин, 1996). Навіть підвищення тільки систолічного (ізольована систолічна гіпертензія) або діастолічного тиску є незалежними чинниками ризику інсульту (Stamler et al., 1993).

Водночас антигіпертензивна терапія і зниження підвищеного АТ дає змогу істотно зменшити ризик розвитку інсульту. Ефективність гіпотензивної терапії стосовно первинної профілактики інсульту ґрунтується на результатах 17 рандомізованих клінічних досліджень, що охоплювали 47 653 хворих на артеріальну гіпертензію і тривалістю спостереження в середньому 4,9 року. Середній вік хворих становив 57 років, а середній рівень АТ — 168/96 мм рт. ст. На тлі лікування пацієнтів діуретиками і р-адреноблокаторами спостерігалось достовірне зменшення на 35—40 % частоти розвитку інсульту; зниження діастолічного АТ на 5 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням частоти інсульту на 35 %, а зниження АТ на 7,5 і 10 мм рт. ст. — зі зменшенням частоти відповідно на 46 і 56 %. Принагідно зауважимо, що зниження частоти розвитку інсульту виявлялося у хворих різних вікових груп; у осіб похилого віку в середньому на 34 %, у молодих — у середньому на 43 % (Chalmers et al., 2003).

За даними SHEP-дослідження (Systolic Hypertension in Elderly Program), проведеного 1991 р., навіть лікування ізольованої систолічної гіпертензії у пацієнтів старших вікових груп (понад 60 років) з використанням діуретиків і р-адреноблокаторів знижувало загальний ризик розвитку на 36 %.

Таким чином, результати проведених останнім часом численних досліджень продемонстрували доцільність і безпечність зниження АТ до цільових показників шляхом індивідуального добору антигіпертензивних засобів та їх поєднань. Доведено, що гіпотензивна терапія, яка ґрунтується на застосуванні β -адреноблокаторів і діуретиків, забезпечує в ісокодо сто вір не зниження імовірності розвитку інсульту та загальної смертності. Оцінювався також прогностичний ефект інших антигіпертензивних засобів, передусім антагоністів кальцію та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Однак і дотепер ще не отримано свідчень переконливих переваг цих препаратів порівняно з р-адреноблокаторами і діуретиками стосовно їхнього впливу на кінцеві точки; частоту інсульту, інфаркту міокарда, судинну смертність.

Отже, потужний вплив на фактори ризику залишається основною стратегією первинної профілактики інсульту. Є всі підстави стверджувати, що інсульту можна запобігти, використовуючи сучасний арсенал профілактичних заходів. Безсумнівно, дуже важливо впроваджувати елементи популяційної стратегії профілактики серцево-судинних захворювань. Вона полягає у зменшенні факторів ризику у популяції в цілому через вплив на все суспільство. Однак елементи такої стратегії профілактики в Україні, а між іншим й у всьому світі, знаходяться на недостатньо високому рівні.

Вторинна профілактика інсультів передбачає раннє виявлення, облік, диспансеризацію та лікування хворих з церебральною симптоматикою у разі артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету. Метою вторинної профілактики є також запобігання розвиткові повторного інсульту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, миготливою аритмією.

З немедикаментозних методів вторинної профілактики інсульту найефективнішими є відмова від паління і зловживання алкоголем. Навіть зменшення кількості викурених цигарок значно знижує вірогідність розвитку повторного ішемічного інсульту. Хворим, які перенесли інсульт або ТІА, взагалі рекомендується утримуватися від уживання навіть помірних доз алкоголю. Вплив його на розвиток інсульту значно підвищується у разі поєднання з таким чинником ризику, як інтоксикація внаслідок паління. З метою немедикаментозної профілактики мають значення зменшення надлишкової маси тіла, а також регулярні заняття фізичними вправами. Однак пацієнтам, які перенесли інсульт або ТІА, рекомендується утримуватися від значних фізичних навантажень.

З медикаментозних методів вторинної профілактики інсульту найреальнішим і найефективнішим способом є лікування хворих з високим ризиком розвитку повторного інсульту — з артеріальною гіпертензією та миготливою аритмією, що передбачає застосування антигіпертензивних і антитромбоцитарних засобів.

Артеріальна гіпертензія є незалежним і найважливішим чинником ризику виникнення повторного інсульту. Про це свідчать результати 4-річного клінічного спостереження за 2435 хворими, які перенесли ТІА або малий інсульт, J. Chalmers та співавторів (2003). Провівши порівняння частоти розвитку інсульту з вихідним рівнем АТ, вони виявили прямо пропорційну залежність між вірогідністю виникнення інсульту і рівнем систолічного та діастолічного тиску. Водночас зниження вихідного рівня систолічного АТ на 12 мм рт. ст., а діастолічного на 5 мм рт. ст. асоціювалося зі зменшенням частоти розвитку повторного інсульту на 34 %. Авто-

ри дійшли висновку, що зв'язок між рівнем АТ і вірогідністю розвитку інсульту у хворих, що перенесли ТІА або малий інсульт, аналогічний тому, який спостерігається у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без проявів цереброваскулярної патології.

З метою профілактики розвитку повторного ішемічного Інсульту після раніше перенесених ТІА або інсульту доцільніше знижувати АТ, призначаючи діуретики, р-адреноблокатори або інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту з урахуванням їх індивідуального сприйняття. Передусім зниження АТ до робочого рівня хворим з високим ризиком розвитку гемодинамічного підтипу ішемічного інсульту у разі стенозуювальних процесів сонних або хребтових артерій має проводитися поступово й обережно. Різке зниження його може призвести до порушення церебрального венозного кровообігу, посилення

нен'ютонівських властивостей крові, що підвищує ризик розвитку тромбоутворення.

Узагальнені дані стосовно значимості гіпотензивної терапії як ефективного методу вторинної профілактики ТІА або інсульту у хворих з «м'якою» артеріальною гіпертензією і навіть нормальним АТ наведені в дослідженні ефективності периндоприлу в профілактиці повторного інсульту) PROGRESS (Perindopril protection a Gainst Recurrent Stroke Study), проведеного 2001 р. Результати цього випробування показали, що тривала (впродовж 4 років) гіпотензивна терапія з використанням комбінації ІАПФ периндоприлу і діуретика індапаміду (арифону) знижує частоту повторного інсульту в середньому на 28 %, а частоту основних серцево-судинних захворювань (інсульту, інфаркту, гострої судинної смерті) у середньому на 26 % порівняно з плацебо. Причому антигіпертензивна терапія (комбінація периндоприлу — 4 мг/добу та індапаміду — 2,5 мг/добу) зменшувала частоту інсульту не лише у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, а й осіб з нормальним АТ. Застосована впродовж 5 років гіпотензивна терапія запобігала розвитку одного повторного інсульту у 14 пацієнтів, що перенесли ТІА або інсульт (Fransen et al., 2003).

Подвійне сліпе рандомізоване плацебоконтрольоване дослідження MOSES (The Morbidity and Mortality after Stroke — Epro-sartan compared with nitredipine for Secondary prevention — порівняльне дослідження ефективності застосування епросартану і нітре-дипіну як засобів вторинної профілактики інсульту) показало, що блокатор рецепторів ангіобензина II епросартан мезилат (Теветен, Solvay Pharma) зменшував вірогідність розвитку повторного інсульту на 25 % ($p = 0,02$) порівняно з антагоністом кальцію нітреди-піном (Schreder et al., 2005).

Саме тому в процесі вторинної профілактики інсульту з метою підвищення її результативності гіпотензивну терапію рекомендується проводити всім пацієнтам, які перенесли ішемічний інсульт і ТІА незалежно від того, підвищений у них був АТ чи нормальний.

Для профілактики повторного ішемічного інсульту застосовуються також *антитромботичні засоби* з різним механізмом фармакологічної дії. Антиагреганти все частіше призначають хворим і частка їх призначень збільшується з часом. Антиагреганти знижують не тільки захворюваність на повторний ішемічний інсульт і смертність від нього, а й вірогідність розвитку інфаркту міокарда і гострої судинної смерті (Albers, 2002). З усіх антитромботичних засобів найчастіше використовують ацетилсаліцилову кислоту, ди-піридамо́л або клопідогрель.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) доволі широко використовується в системі профілактики повторного ішемічного інсульту. Стосовно оптимальних доз у літературі є різні рекомендації. Ме-та-аналіз (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002) показав приблизно однакову ефективність АСК у дозах від 75 до 1500 мг/добу: зниження частоти серцево-судинних захворювань на 19 % у разі використання високих доз (500—1500 мг/добу); на 26 % — при використанні середніх доз (160—325 мг/добу); на 32 % — при прийомі невеликих доз (75—150 мг/добу). Застосування АСК у малих дозах (<75 мг/добу) знижують частоту серцево-судинних захворювань всього на 13 %, тобто такі дози препарату менше ефективні.

Таким чином, застосування АСК у малих дозах (75—325 мг/добу) не лише забезпечує оптимальний профілактичний ефект, а й зумовлює мінімальні побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту.

Результати великого проспективного спостереження, проведеного Antithrombotic Trialists Collaboration у 2002 р., яке охоплювало близько 40 тис. хворих на ішемічний інсульт, показало, що призначення АСК у перші дві доби після виникнення інсульту запобігає 9 повторним інсультам або фатальним наслідкам у 1000 пацієнтів протягом одного місяця лікування.

Згідно з даними цього дослідження, використання аспірину на 1/3 зменшує частоту нефатальних інфарктів міокарда, на 1/4 — частоту нефатальних інсультів, на 1/6 — частоту смерті від серцево-судинних захворювань (Darius, 2002).

АСК знижує відносний ризик розвитку повторного ішемічного інсульту на 28 %

порівняно з плацебо (Straus et al., 2002). Однак у 20—40 % хворих існує резистивність до АСК, зумовлена різними

механізмами — неадекватною дозою, синтезом простагландини F_{2a} , підвищенням рівня норадреналіну, палінням, підвищенням чутливості тромбоцитів до колагену, генетичним поліморфізмом, що робить неефективним застосування АСК у профілактиці повторних ішемічних ПМК (Grundmann et al., 2003).

*Дипіридамо*л також має антиагрегантні властивості. Ефективність його стосовно профілактики інсульту була доведена в дослідженні ESPS2 (European Prevention Study 2 — Друге Європейське дослідження з профілактики інсульту), проведеному в 1996 р., яке включало 6600 пацієнтів і тривало 3 міс після перенесеного ТІА або ішемічного інсульту. Результати цього дослідження засвідчили, що комбінація АСК — 50 мг/добу і дипіридамо-лу — 400 мг/добу ефективніша, ніж застосування АСК у дозі 50 мг/добу, і знижує ризик розвитку інсульту на 22,1 % (Diener et al., 1996). Комбінація АСК (50 мг/добу) і дипіридамолу (200 мг 2 рази на добу) у 2 рази ефективніша, ніж кожний із цих препаратів нарізно.

Клопідогрель має виражену антитромботичну активність. Дослідження CAPR.IE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events — Порівняльне дослідження ефективності клопідогреля і АСК у хворих з високим ризиком ішемічних захворювань), проведене 1996 р., яке включало 19 185 пацієнтів з недавно перенесеним гострим інфарктом міокарда, гострим ішемічним інсультом, показало, що застосування клопідогреля (75 мг/добу) ефективніше, ніж прийом АСК 325 мг/добу. Зокрема, клопідогрель достовірно знижує на 19,2 % частоту інфаркту міокарда або гострої судинної смерті (Antithrombotic Trialists Collaboration, 2002). Натомість ефективність його порівняно з АСК у профілактиці інсульту виявилася статистично недостовірною — зменшення відносного ризику лише на 5,2 % (Albers et al., 2001).

Таким чином, клінічні спостереження свідчать, що профілактика повторного ішемічного інсульту є ефективнішою, якщо застосовувати комбінації антиагрегантних засобів: АСК + дипіридамо

л, АСК + клопідогрель. У дослідженні CREDO (Clopidogrel for Reduction of Events During Observation) (Steinhubl et al., 2002) було показано, що комбінована терапія АСК та клопідогрелю протягом року на 27 % зменшує ризик виникнення інфаркту міокарда, інсульту, судинної смерті порівняно з терапією лише АСК (Alberts et al., 2004). Щоправда, у разі застосування комбінованої терапії з використанням АСК і клопідогрелю частота кровотеч зросла на 30 %. Причина збільшення ризику виникнення кровотеч у пацієнтів залишається не-

відомою. Доступні дані літератури свідчать, що комбінація лікарських засобів АСК + дипіридамо

л ефективніша для зниження ризику виникнення інсульту порівняно з лікарським комплексом АСК + клопідогрель. Тому для запобігання некардіологічним підтипам ішемічного інсульту, що становлять більшість інсультів, ефективною є антиагрегантна терапія з використанням АСК + дипіридамо

л і з урахуванням коефіцієнта ризик/користь. Наразі така терапія має невеликий привентивний ефект у пацієнтів з миготливою аритмією. Для профілактики повторного ішемічного інсульту у пацієнтів з кардіоемболічним інсультом з високим ризиком емболічних ускладнень ефективними вважають *непрямі антикоагулянти* — *ва-рфарин*. Його призначають — 5 мг/добу, постійно контролюють параметри гемостазу (підтримують Міжнародний стандартизований індекс — МСІ) від 2,0 до 3,0 або знижують протромбіновий індекс до 50—60 %. Збільшення МСІ > 4,0 зумовлює розвиток геморагічних ускладнень.

Мета-аналіз результатів 19 рандомізованих досліджень, які включали проспективне спостереження за 10 403 хворими з миготливою аритмією неклапанного походження, показав, що прийом варфарину знижує ризик розвитку інсульту на 60 %, а прийом аспіріну — на 20 %. Особливо високий ризик розвитку інсульту був у хворих з миготливою аритмією, що перенесли інсульт або ТІА. Прийом протягом одного року варфарину запобігав виникненню одного інсульту у 12 пацієнтів з миготливою аритмією і високим ризиком розвитку інсульту та один інсульт у 200 хворих з миготливою аритмією і низьким ризиком розвитку інсульту. У

зв'язку з високим ризиком геморагічних ускладнень у разі прийому варфарину, хворим з низьким ризиком інсульту доцільніше призначати АСК. Тривала терапія непрямими антикоагулянтами перспективна також у випадках поєднання фібриляції передсердя з іншими факторами ризику: перенесені інсульт, ТІА, вік пацієнта понад 75 років, високий АТ, цукровий діабет тощо. Отже, анти коагуляція є складовою частиною первинної профілактики виникнення пов'язаних з фібриляцією передсердь ішемічних інсультів. На жаль, лікарі нечасто рекомендують пероральні антикоагулянти таким пацієнтам, навіть за відсутності протипоказань до їх прийому. Більшості пацієнтів з фібриляцією передсердя, яких госпіталізують з інсультом, до церебральної події антикоагулянтна терапія не призначалася (Ferro, 2003).

Статини вважають ефективними лікарськими засобами вторинної профілактики ішемічного інсульту у пацієнтів з гіперхолес-

теринемією. З цією метою пропонується використання гіполіпо-демічних препаратів: симвастатина, провастатина. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) та гіперхолестеринемією статини зменшували ризик виникнення інсульту приблизно на 25 % (Giot et al., 2005). PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at risk) не підтвердило ефективності даної терапії в профілактиці гострого ішемічного інсульту (Shepherd et al., 2002).

Мета-аналіз 13 плацебо-контрольованих досліджень з оцінки ефективності та безпечності застосування статинів у хворих з ІХС показав, що використання симвастатина або провастатина запобігає в середньому розвитку одного інсульту серед 143 пацієнтів протягом 4 років лікування (MRC/BHF Heart Protection Study, 2002). Зокрема, симвастатин в дозі 40 мг/добу знижує на 40 % частоту повторних судинних подій у хворих, які раніше перенесли інсульт або ТІА. Зважаючи на отримані дані, призначення статини увійшло в перелік обов'язкових лікарських засобів, рекомендованих у США хворим на ІХС з підвищеним рівнем холестерину для запобігання розвитку інсульту.

Із хірургічних методів профілактики повторного ішемічного інсульту найчастіше використовують каротидну ендартеректомію, проведення якої рекомендується у разі симптомних стенозувальних процесів >70 % просвіту внутрішньої сонної артерії у пацієнтів, які перенесли ТІА або малий інсульт (European Carotid Surgery Trial — ECST, 1998). Питання щодо операції при асимптомних каротидних стенозах залишається спірним.

Європейська ініціатива з профілактики та лікування інсульту в 2003 р. розробила такі рекомендації профілактики повторного ішемічного інсульту:

- застосування фіксованої комбінації АСК і дипіридамолу ефективніше, ніж монотерапія одним із цих препаратів;
- якщо фіксоване поєднання з дипіридамолом недоступне, застосування АСК у низьких і середніх дозах (50—325 мг/добу) є препаратом вибору, який знижує ризик повторного інсульту;
- клопідогрель ефективніший за АСК щодо запобігання атеротромбозу і може бути препаратом вибору, принаймні клопідогрель можна вважати препаратом першої лінії для пацієнтів, які не переносять АСК, а також для тих пацієнтів, які перенесли новий ішемічний інсульт на тлі лікування АСК;
- пацієнтам з фібриляцією передсердь або з іншим кардіоем-болічним інсультом необхідно призначати непрямі антикоагулянти (варфарин) з підтримкою МСІ на рівні від 2,0 до 3,0;
- пацієнтам з механічним протезуванням клапанів необхідно проводити антикоагулянтну терапію протягом тривалого часу, контролюючи рівень МСІ 3,0—4,0.

Як уже зазначалося, через 2—3 доби або тиждень після перенесеного інсульту проводиться активна гіпотензивна терапія з використанням інгібіторів АПФ, діуретиків. Деякі автори для профілактики повторного інсульту рекомендують усім інсультним хворим призначати гіпотензивні препарати навіть у разі нормального АТ, інші пропонують проводити таку терапію пацієнтам з артеріальною гіпертензією. На жаль, лише 20 % пацієнтів з такими

факторами ризику, як артеріальна гіпертензія, миготлива аритмія і гіперліпідемія корегують їх (Hachinski, 2003),

Таким чином, профілактика повторного ішемічного інсульту передбачає комплекс заходів, спрямованих на запобігання розвиткові або прогресуванню системної судинної патології. У теперішній час у більшості європейських країн зусилля сконцентровані на боротьбі з основними чинниками ризику серцево-судинних захворювань та на використанні гіпотензивних, антитромботичних засобів, варфарину (у разі кардіоемболічного механізму розвитку першого інсульту або ТІА), статинів, каротидної ендартеректомії за показаннями. Така стратегія є ефективною та рентабельною, зменшує ризик розвитку повторного інсульту.

Однак вторинна профілактика ішемічного інсульту не завжди є оптимальною, на практиці вона не проводиться належним чином, населення не приділяє цій профілактиці достатньої уваги. Свідомість людей ще не досягла того рівня, щоб кожна людина цінувала своє здоров'я, ставилась до нього уважно, немарнотратно. З цього приводу доречно навести слова Сократа «...Основна загадка людини у тому, що вона знає, що добре, і, знаючи це, робить погано».

Ми вважаємо за необхідне систематично проводити просвітницьку роботу серед населення країни про чинники ризику для здоров'я та життя, гіпертонічну хворобу, її ускладнення, профілактику та лікування, використовуючи для цього радіо та телебачення. Ще в античні часи Гіппократ проголошував: «...щоб люди були здоровими, слід пояснити їм, що таке здоров'я».

Профілактика судинних захворювань головного мозку — це проблема не тільки медична, а й соціальна, вирішення її пов'язане з великими і поки що нездоланими труднощами. У країнах з обмеженими економічними ресурсами перевага надається дешевим методам профілактики з урахуванням показника «витрати—ефективність».

ЗАКЛЮЧНА ЧАСТИНА

Медико-соціальне значення проблеми судинних захворювань нервової системи визначається їх високою питомою вагою у структурі захворюваності та смертності населення, високими показниками первинної інвалідності. Зростаюче значення судинної патології головного мозку зумовило диференціацію неврології як науки, виділення нового напрямку в медицині — *ангіоневрології*. Саме цей розділ клінічної неврології вивчає проблему гострого ішемічного інсульту з урахуванням тісного взаємозв'язку циркуляторних порушень з патобіохімічними, клітинними, автоімунними, молекулярними, генетичними механізмами пошкодження ішемізованої тканини мозку. Оскільки каскад патобіохімічних і молекулярних реакцій ініціюється фокальною церебральною гіпоперфузією, першим завданням терапії є відновлення мозкової перфузії. Безумовно, така терапевтична стратегія має доповнюватися впливом на біохімічні та молекулярні механізми, враховувати різноманіття патогенетичних варіантів розвитку захворювання.

Інформація про патофізіологічні механізми ураження ішемізованої тканини мозку накопичується з кожним роком із феноменальною швидкістю. І, звичайно, вона потребує систематичного узагальнення, усвідомлення, інтеграції. Головна роль у цьому належить неврологам, які тісно співпрацюють з нейрорентгенологами, біохіміками, фізіологами, патофізіологами, генетиками, цитологами, морфологами та іншими медичними фахівцями. І хоча ці зусилля ще не привели до повного вирішення проблеми лікування гострого ішемічного Інсульту, перші успіхи застосування тромболілізу дають можливість відмовитися від терапевтичного нігілізму, який існував донедавна щодо проблеми курації таких пацієнтів, і з оптимізмом дивитись у майбутнє.

Використання і впровадження сучасних високоінформативних діагностичних технологій, зокрема позитронної емісійної томо-

графії, магніторезонансної томографії, дифузійно- і перфузійно-зваженої МРТ, транскраніальної перфузійної доплерографії, магніторезонансної ангіографії дали змогу переглянути старі уявлення про механізми ушкодження тканини мозку при гострій фокальній церебральній ішемії. За допомогою найновітніших методів ней-ровізуалізації з високим

ступенем надійності вдалось верифікувати ішемічну напівтінь (пенумбру), у ділянці якої виникає каскад взаємозв'язаних патобіохімічних перетворень, її розміри та локалізацію. Порушення функції нейронів пенумбри мають оборотний характер протягом 1—6 год. Саме функціонування нейронів цієї ділянки мозкової тканини і намагаються зберегти, щоб зменшити вираженість неврологічного дефіциту. Як відомо, динаміка у зоні пенумбри можлива у двох напрямках: відновлення функції нервових клітин або трансформація в Інфаркт. На цьому, власне, й побудована стратегія доцільності реканалізаційної терапії.

3-поміж усіх судинних захворювань головного мозку найпоширеніші, як відомо, гострі ішемічні інсульти. Саме за умови початку лікування ішемічного інсульту у ранні строки після його розвитку терапевтичні заходи можуть бути перспективними. Цим і пояснюється велика кількість клініко-експериментальних досліджень, присвячених вивченню патофізіологічних і патобіохімічних механізмів формування осередкової ішемії мозку на різних етапах її еволюції, розробці нових підходів до застосування лікарських засобів, поетапності їх призначення хворим з урахуванням проміжку часу від початку розвитку інсульту до надання першої медичної допомоги. У патофізіологічному ланцюгу післяішемічних порушень у період від оклюзії артерії до необоротного ураження нейронів існує декілька ланок для ефективного терапевтичного впливу.

Для відновлення функціонування нейронів у ділянці ішемічної пенумбри найуспішнішим способом є відновлення мозкової перфузії в ішемізованій ділянці мозку з допомогою тромболізу. Проте його проведення обмежене вузькими рамками 3-годинно-го терапевтичного вікна, необхідністю надійної верифікації тромботичного характеру інсульту, жорсткими протипоказаннями до застосування. Тому кількість пацієнтів, у яких можна досягти достовірного позитивного ефекту від тромболітичної терапії, залишається невеликою, а тромболізис не можна вважати стандартом лікування гострого ішемічного інсульту. Дотепер існує нагальна потреба розробки і впровадження ефективного, безпечного лікування, спрямованого на ліквідацію наслідків ішемічного інсульту.

Другий альтернативний шлях лікування цієї патології — медикаментозна неврпротекція ішемічної напівтіні, яка передбачає запобігання розвитку фокальної ішемії на клітинному та молекулярному рівнях або корекцію її наслідків. Проте тривалий пошук ефективних неврпротекторів не забезпечив однозначних позитивних результатів. Ефективність багатьох препаратів із заявленою неврпротекторною активністю доведена лише експериментально, в клінічних випробуваннях їх застосування супроводжувалося вираженими побічними діями або було неефективним. Мабуть, саме тому в рекомендаціях Європейської ініціативи з профілактики і лікування Інсульту заперечується користь неврпротекторної терапії, незважаючи на те, що у розділі ведення хворих на ішемічний інсульт неврпротекція згадується як один із основних напрямків терапії. Ми вважаємо такі заперечення помилковими.

Як би не було, неврпротекторна терапія залишається однією з основних компонентів інтенсивного лікування гострого ішемічного інсульту. Тому аналіз результатів клінічних випробувань у країнах Західної Європи, узагальнення позитивного досвіду застосування окремих неврпротекторних препаратів у нашій країні має важливе значення для клінічної ангіоневрології.

Серед чималої кількості доклінічних і клінічних випробувань фази III препаратів неврпротекторної дії жодний не виявився ефективним у клінічних дослідженнях минулих двох десятиліть. Які ж причини неефективності випробувань неврпротекторів? Вони досить ґрунтовно узагальнені в огляді K.W. Muir, Ph.A. Teal (2005). Найчастіше допускалося перенесення результатів використання неврпротекторів з експериментальних тварин з церебральною ішемією на неоднорідну популяцію пацієнтів; при аналізі клінічних результатів не враховувалися підтип і тяжкість ішемічного інсульту; не оцінювався режим дозування, за якого досягається терапевтичний ефект препарату; допускалася різна тривалість терапевтичного вікна для введення препарату; здебільшого аналізувалася неадекватна за кількістю обстеження вибірка для виявлення клінічно значимої відмінності в лікуванні, що зумовлювало переоцінку терапевтичного ефекту.

Для оцінки первинної кінцевої точки у клінічних випробуваннях нейропротекторних засобів здебільшого використовувалась шкала Бартеля. Специфічнішою для аналізу результатів лікування і наслідків інсульту вважають модифіковану шкалу Ренкіна. Важливе значення має також період оцінки результатів лікування. У багатьох неуспішних випробуваннях нейропротекторів оцінка

результатів варіює від 1 тиж до одного року, в більшості випадків через 90 діб і більше після інсульту. Водночас лікування, яке підлягає оцінці, продовжувалося всього 72 год.

Безумовно, аналізуючи результати клінічних випробувань нейропротекторних препаратів, слід враховувати вихідні характеристики інсульту, такі, як вік пацієнта, тяжкість інсульту, рівень глюкози в крові тощо.

Відповідно до рекомендацій Академічно-промислового круглого столу з терапії інсульту STAIR II (Stroke Therapy Roundtable II), який проходив 2001 р., для підвищення результативності ней-ропротекції при гострому ішемічному інсульті пропонується такий план випробувань (Muir, Tea!, 2005);

- залучення до дослідження пацієнтів з помірним або тяжким інсультом, з рівнем неврологічного дефіциту 8—23 бали за шкалою NIHSS;
- виключення з групи випробування пацієнтів з лакунарним інфарктом, які повністю одужують;
- виключення пацієнтів з інфарктом стовбура мозку або мозочка;
- дотримання уніфікованої тривалості 4,5-годинного терапевтичного вікна;
- використання ударних доз для швидкого досягнення терапевтичної дози препарату в плазмі крові;
- уточнення і внесення корекції рівня дозування через 6 і 2 год з метою збереження оптимального терапевтичного впливу;
- можливість одночасного введення пацієнтам rt-PA за наявності показань;
- виявлення відмінності результатів лікування в групах порівняння до 10 %.

У теперішній час до клінічних досліджень залучені нейропро-текторні препарати нового покоління II або III фази випробування зі сподіванням на можливість досягнення прийняттого співвідношення користі та ризику лікування гострого Ішемічного інсульту. Одержано обнадійливі результати застосування нейропротекторної терапії в гострому періоді ішемічного інсульту. Зокрема, нещодавно опубліковані дані Європейського мультицентрового плацебо-контрольованого дослідження PASS I і II свідчать, що в разі розвитку гострого ішемічного інсульту і призначення в перші 7 год після його виникнення внутрішньовенно крапельно ноотро-пілу достовірно зменшується ступінь інвалідизації, підвищуються показники повсякденної життєвої активності за шкалою Бартеля.

У дослідженні IMAGES з використанням внутрішньовенного введення магнію сульфату протягом перших 12 год після розвитку ішемічного інсульту також показано значну користь іонів магнію, але лише у пацієнтів з лакунарним інфарктом.

Заслужують на увагу недавно опубліковані попередні результати SAINT I (Stroke-Acute Ischaemic-NXY-59-Treatment) — випробування, в якому показано, що застосування нейропротектора NXY-59-вільного радикального нейтралізатора в перші 6 год після початку ішемічного інсульту сприяє поліпшенню неврологічних функцій.

Безумовно, застосування ефективних нейропротекторних засобів у гострому періоді ішемічного інсульту могло б розширити діапазон терапевтичного вікна для тромболітичної терапії. У такому разі перспективним для нейропротекції ішемічної напівтіні вважають застосування препаратів комбінованої дії, що впливають на судинні та клітинні механізми ушкодження ішемізованої тканини мозку.

Принципове значення для визначення програми лікування хворих має концепція гетерогенності інфаркту мозку, урахування підтипу ішемічного інсульту. Лікування та профілактика повторного ішемічного інсульту потребують розуміння неврологом патофізіологічних механізмів розвитку захворювання, використання методів терапії, ефективність яких ґрунтується на принципах доказової медицини, результатах рандомізованих

досліджень з групою контролю.

Мозковий інсульт є однією з основних причин суттєвої відмінності в показниках смертності між країнами Західної та Східної Європи. Тому важливе значення для нашої країни має удосконалення системи профілактики та надання невідкладної допомоги хворим на мозковий інсульт. У сучасних умовах обмежених економічних ресурсів, що виділяються на охорону здоров'я, увагу слід зосередити на заходах, які не потребують значного збільшення фінансових витрат і можуть бути здійснені в короткий термін.

На наш погляд, важливим є проведення санітарно-просвітньої роботи серед населення з питань профілактики інсульту, їх обізнаності стосовно перших ознак захворювання. Кожний пацієнт, члени його сім'ї мають знати, що успіх лікування хворих на мозковий інсульт значною мірою зумовлений чинником часу. Тому важливо посилити серед населення України (між іншим і серед лікарів) пропаганду необхідності максимально швидкої госпіталізації хворих на інсульт і ранніх строків початку лікування в перші 6 год після розвитку неврологічних симптомів, тобто в межах терапев-

тичного вікна. Затримка лікування понад 6 год у випадку несвоєчасної госпіталізації поглиблює тяжкість стану хворого, вираженість осередкових неврологічних симптомів, погіршує наслідки інсульту.

Слід зазначити, що, на жаль, затримка лікування іноді має місце і в стаціонарі. Це зумовлене відсутністю умов для лікування в палатах загального неврологічного відділення, а нерідко й відсутністю чергового лікаря-невролога у такому відділенні. Все зазначене подовжує тривалість періоду «від дверей до ліків», негативно впливає на функціональний стан хворого.

Клінічні спостереження свідчать, що початкове лікування хворих на мозковий інсульт у палатах неврологічного відділення загальної терапії не виправдовує себе. Ефективність терапії можна підвищити створенням спеціалізованих нейросудинних відділень для лікування гострого мозкового інсульту з 6 (4—8) ліжками для проведення інтенсивної терапії. Основні завдання інсультних відділень — швидкий початок інтенсивної терапії інсульту та з'ясування його причин.

З урахуванням особливостей і можливостей національної служби охорони здоров'я терапія гострого мозкового інсульту, на наш погляд, організаційно має бути ідентичною лікуванню інфаркту міокарда. Щоправда, такий «сценарій» передбачає необхідність організації спеціалізованих відділень для лікування інсульту і центрів реабілітації. Останнє диктується нейроепідеміологічною ситуацією в Україні, яка хвилює хворих, їх близьких, медичних працівників.

На лікування мозкового інсульту припадає значно більша кількість ліжко-днів, ніж на лікування інших соматичних захворювань, витрачається значна частка бюджету охорони здоров'я. Суттєві економічні витрати, пов'язані з інсультом, зумовлюються також необхідністю забезпечення тривалого догляду, трудової, побутової та соціальної реадaptaції хворих. Тому розробка і впровадження ефективніших методів медикаментозної та фізичної реабілітації після інсульту залишається одним із пріоритетних напрямків медичної науки.

Вибираючи терапевтичну тактику, необхідні лікарські засоби і визначаючи поетапність їх призначення у разі мозкового інсульту, лі кар-невролог зобов'язаний зважати на сучасні уявлення щодо каскадності патохімічних процесів, які зумовлюють ушкодження тканини мозку, а також керуватись відомим у медицині правилом людяності «Non nocere!» — «Не зашкодь!» Слід брати до уваги встановлену клінічну ефективність лікарських препаратів, урахо-

увати економічні витрати на лікування хворого на інсульт і те, як вони співвідносяться з кінцевими результатами призначеної терапії, ступенем відновлення втрачених функцій.

Для неврологів України, як і для всіх медиків-професіоналів, обов'язковими мають бути правила Декларації Всесвітньої медичної асоціації: *збереження життя хворого; відновлення його здоров'я; зменшення страждання*. Сьогодні як ніколи існує велика потреба в неврологах, які спеціалізуються в галузі ангіоневрології, зокрема інсульту. На нашу думку, це поліпшить

якість діагностики та лікування таких пацієнтів.

Удосконалення організації системи надання медичної допомоги хворим, які перенесли мозковий інсульт, має торкатися всіх, починаючи з хворих, медичних працівників і закінчуючи політичними діячами найвищого рангу.

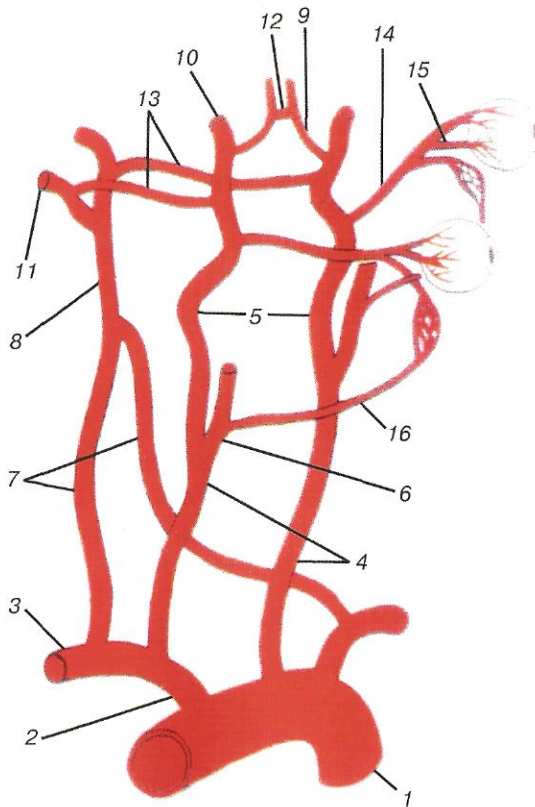


Рис. 1. Система мозкових судин з найважливішими анастомозами:

1 - аорта; 2 - плечоголовний стовбур; 3 - підключична артерія; 4 - загальна сонна артерія; 5 - внутрішня сонна артерія; 6 — зовнішня сонна артерія; 7- хребтові артерії; 8 - основна артерія; 9 - передня мозкова артерія; 10 - середня мозкова артерія; 11 - задня мозкова артерія; 12 - передня сполучна артерія; 13 - задня сполучна артерія; 14 - очна артерія; 15 - центральна артерія сітківки; 16 -зовнішня щелепна артерія

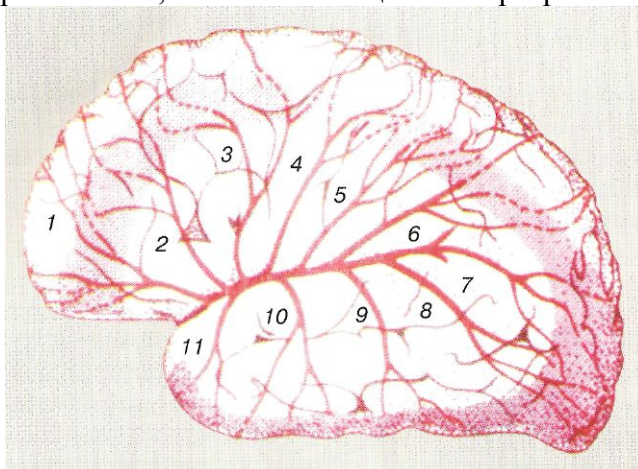


Рис. 2. Зони кровопостачання півкуль великого мозку:

1 - передня мозкова артерія; 2-11 - гілки середньої мозкової артерії

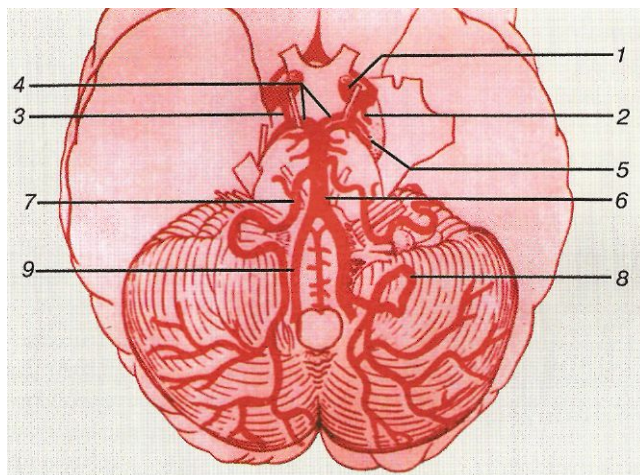


Рис. 3. Судини вертебрально-базиліарного басейну:

1 - внутрішня сонна артерія; 2 - передня артерія судинного сплетення; 3 - задня сполучна артерія; 4 - задня мозкова артерія; 5 - верхня артерія мозочка; 6 - основна артерія; 7 - передня нижня мозочкова артерія; 8 - задня нижня мозочкова артерія; 9 - хребтова артерія

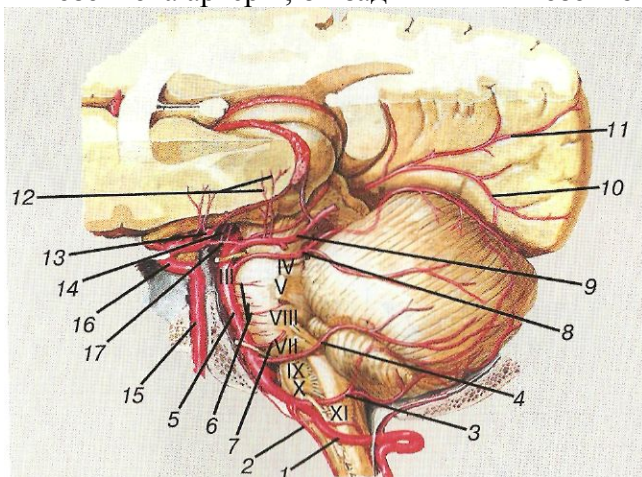


Рис. 4. Артерії вертебрально-базиліарного басейну:

1 - хребтова артерія; 2 - передня спінальна артерія; 3 - задня нижня мозочкова артерія; 4 - передня нижня мозочкова артерія; 5 - основна артерія; 6 - понтинні артерії; 7 - внутрішня слухова (лабіринтна) артерія; 8 - верхня артерія мозочка; 9 - задня мозкова артерія; 10 - шпорна артерія; 11 - тім'яно-потилична артерія (10, 11- кінцеві гілки задньої мозкової артерії); 12 - таламо-генікулярні артерії; 13 - середня мозкова артерія; 14 - таламо-суб-таламічні артерії; 15 - внутрішня сонна артерія; 16 - сифон внутрішньої сонної артерії; 17 - задня сполучна артерія (Netter, 1989)

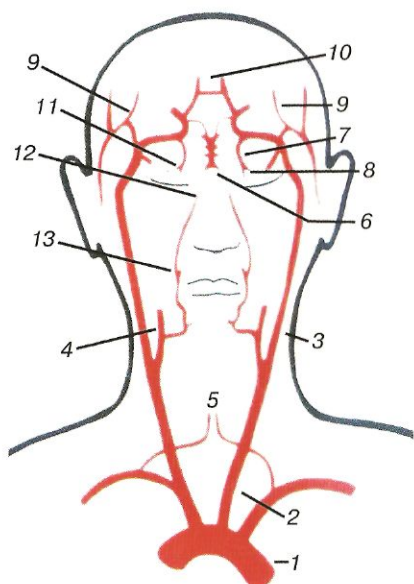


Рис. 5. Колатеральний кровообіг між внутрішніми сонними та між зовнішньою і внутрішньою сонними артеріями:

1 - аорта; 2 - загальна сонна артерія; 3 -внутрішня сонна артерія; 4 - зовнішня сонна артерія; 5 - хребтові артерії; 6 -основна артерія; 7 - очна артерія; 8 -дорсальна артерія носа; 9 - поверхнева скронева артерія; 10 - передня сполучна артерія; 11 - надчочномкова артерія; 12- кутова артерія; 13 - лицьова артерія

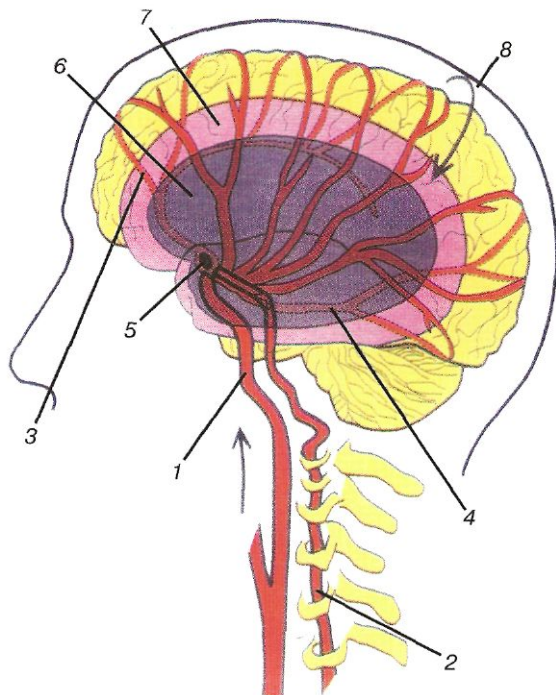


Рис. 8. Зона ішемії у разі інфаркту мозку:

1 - внутрішня сонна артерія; 2 - хребтова артерія; 3 - передня мозкова артерія; 4 - задня мозкова артерія- 5 - тромб у середній мозковій артерії; 6 - осередок інфаркту - зона інфарктного ядра; 7 - ішемічна напівтінь; 8 - колатеральне кровопостачання

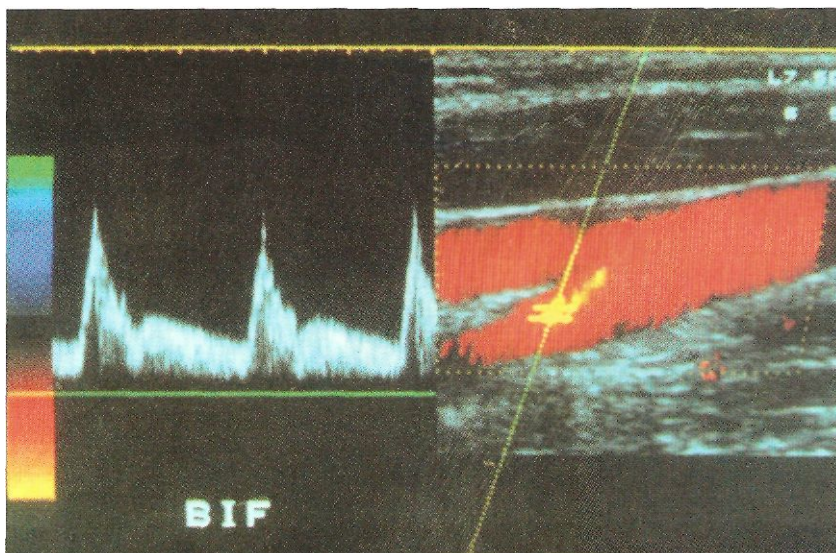


Рис. 33. Дуплексне доплерівське сканування біфуркації загальної сонної артерії. Візуалізація стінки судини, доплерівський об'єм у ЗСА, доплерівський сигнал з неї

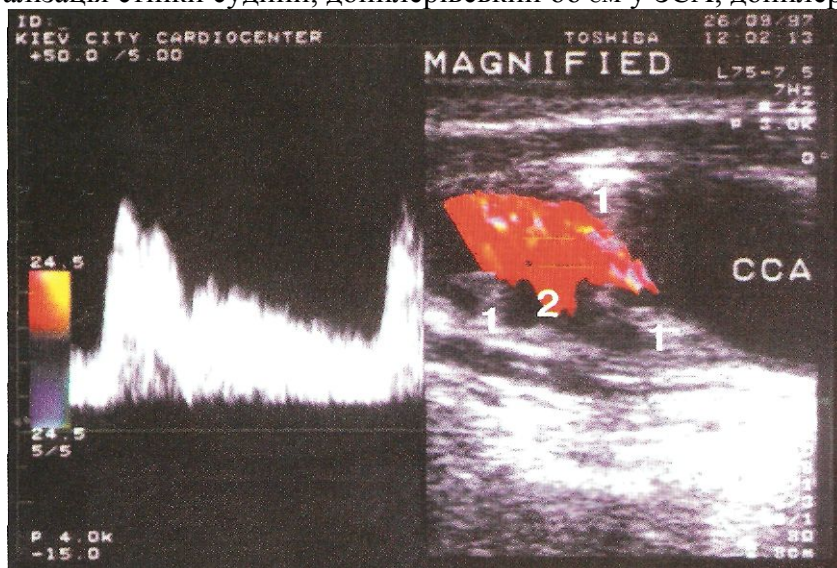


Рис. 34. Дуплексне доплерівське сканування внутрішньої сонної артерії: 1 - атеросклеротична бляшка; 2 - вкрита виразками атеросклеротична бляшка

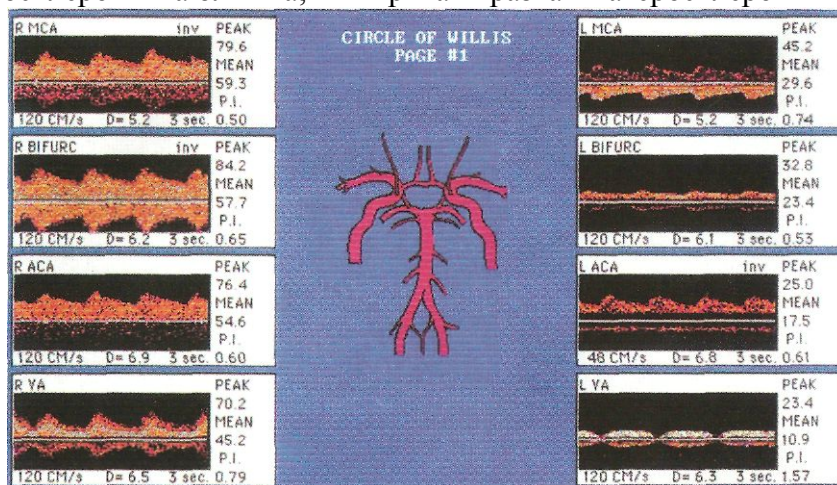


Рис. 38. Сонограми судин вілізієвого кола хворого Г, 56 років, з ТІА, зумовленими комбінованим стенозом (75-99 %) інтракраніального відділу лівої ВСА та лівої ХА.

Зниження максимальної та середньої швидкості кровотоку в біфуркації інтракраніального відділу ВСА, СМА, ПМА ліворуч, значне зниження швидкості кровотоку в лівій ХА. Виявляються ознаки колатерального (двонаправленого) кровотоку в судинах правої півкулі

ГОЛОВНОГО МОЗКУ

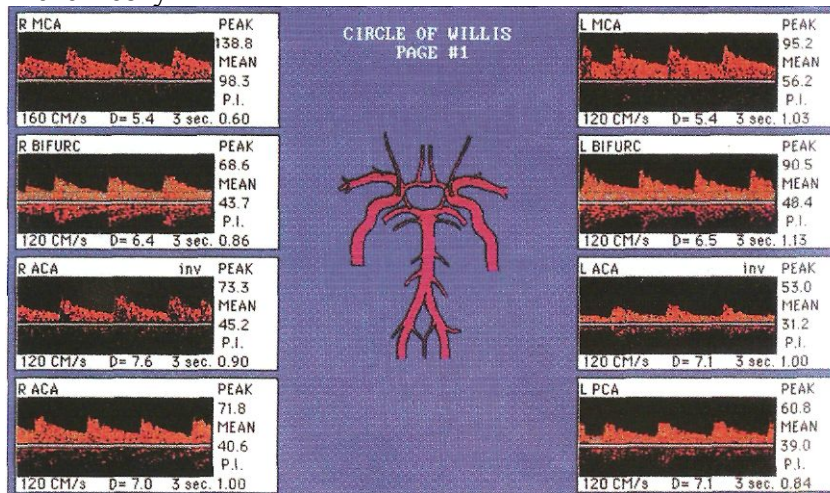


Рис. 39. Сонограма хворого на ішемічний інсульт на тлі стенозу (> 50 %) правої СМА, Локальне збільшення швидкості кровотоку (МШК і СШК) у правій СМА, помірне зменшення МШК у біфуркації інтракраніального відділу ВСА справа