

О.Є. Коваленко<sup>1,2</sup>, Г.В. Гостєва<sup>2,3</sup>, Л.М. Дупляк<sup>4</sup>, Л.В. Длугош<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

<sup>2</sup>ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС, Київ

<sup>3</sup>КЗ «Херсонська міська клінічна лікарня імені Е.Е. Карабелеша»

<sup>4</sup>Клінічна лікарня № 15 Подільського району міста Києва

# Актуальні питання етіопатогенезу гострих порушень мозкового кровообігу та диференційованого лікування пацієнтів у найгостріший період ішемічного інсульту

У статті представлений аналітичний огляд результатів досліджень останніх років щодо епідеміології, наслідків ішемічного інсульту, питань етіопатогенезу, діагностики та основних методів його лікування, зокрема тромболітичної терапії, та їх патогенетичне обґрунтування. Проведено аналіз ефективності та побічних явищ тромболітизму з урахуванням власного клінічного досвіду, окреслено перспективні напрямки оптимізації медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт.

**Ключові слова:** інсульт, головний мозок, тромболізис, тромболітична терапія, тканинний активатор плазміногену.

## Актуальність проблеми

Порушення мозкового кровообігу за останні десятиріччя в усьому світі вийшли на 1-ше місце за найтяжчими медичними, соціальними та економічними наслідками. Цереброваскулярна патологія (ЦВП) належить до найпоширеніших неінфекційних хвороб і найчастіших захворювань нервової системи. Найскладнішою формою судинних захворювань є інсульт — гетерогенний клінічний синдром вогнищевого ураження головного мозку, пов'язаний із гострим порушенням його кровопостачання. Він може стати тяжким ускладненням або фатальним наслідком різних патологічних процесів, найбільш значущі з яких — атеросклероз та артеріальна гіпертензія (Зозуля І.С. та співавт., 2015).

У світі щороку інсульт виникає у понад 15 млн людей і майже 5 млн помирають унаслідок нього. Захворюваність на інсульт у різних країнах Європи становить 100–200 випадків на 100 тис. населення. Експерти вважають, що до 2025 р. кількість хворих на інсульт зросте на  $\frac{1}{3}$  (Rha J.H., Saver J.L., 2007; NICE, 2008; Amarencо P. et al., 2009). В останнє десятиріччя Всесвітня організація охорони здоров'я провела переоцінку глобального тягаря захворювань. Згідно з отриманими результатами, поновлено прогноз смертності за період 2003–2030 рр.: у 2005 р. у світі зареєстровано 16 млн первинних випадків інсульту та 5,7 млн смертей внаслідок нього (Amarencо P. et al., 2009; Домашенко М.А. і соавт., 2016; Міщенко Т.С., 2017). Гостре порушення мозкового кровообігу займає 3-тє місце за матеріальними витратами на лікування та 2-ге — за причинами смерті в США та Європі (Amarencо P. et al., 2009).

Україна посідає одне з перших місць у Європі за показниками захворюваності на ЦВП та смертності від інсульту, що створює велике навантаження на систему охорони здоров'я, соціального забезпечення, економіку та все суспільство. В Україні, згідно з офіційною статистикою, ЦВП є другою причиною смертності (100–110 тис. смертей, близько 14% усіх померлих), щороку стається 100–110 тис. інсультів (понад  $\frac{1}{3}$  з них — у осіб працездатного віку), 30–40% хворих на інсульт помирають впродовж перших 30 днів і до 50% — впродовж 1-го року від початку захворювання, 20–40% хворих, що вижили, стають залежними від сторонньої допомоги (12,5% первинної інвалідності) і лише близько 10% повертаються до повноцінного життя (Зозуля А.І., Слабкий Г.О., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2015; Сапон Н.А., Никифорова А.Н., 2016).

## Динаміка захворюваності та смертності внаслідок інсульту

Аналіз динаміки захворюваності на інсульт за останні десятиріччя свідчить про стійку тенденцію до зростання — на 0,5–2% за рік. У 1975 р. захворюваність не перевищувала 2,0 на 1000 населення. Протягом останніх 10 років вона значно зросла — з 2,2 до 3,5. У більшості країн Європи у 1980-х років захворюваність на інсульт становила близько 2,0, а вже наприкінці 1990-х років відзначали чітку тенденцію до її зростання, навіть у соціально розвинених країнах. За даними сучасних міжнародних досліджень (STONE, Syst-Eur, NIKS), у структурі серцево-судинної патології частка інсульту більша за таку інфаркту міокарда приблизно на 30% («інсультний парадокс») (Amarencо P. et al., 2009; Geyer J.D., Gomez C.R., 2009; Zhang J. et al., 2014).

За результатами аналізу захворюваності та смертності у 39 країнах за період 1985–1994 рр. виявлено суттєве зниження смертності від інсульту за останні десятиріччя XX ст., що визнане одним з 10 основних досягнень медицини XX ст. Таким чином, два найважливіших показники, що характеризують ЦВП, — захворюваність та смертність — на сьогодні мають протилежну спрямованість: захворюваність зростає, смертність — знижується (Wardlaw J.M. et al., 2014). Проте зниження смертності від ЦВП не може свідчити про подолання окресленої проблеми, оскільки при цьому збільшується кількість повторних інсультів та інвалідизованих хворих (Geyer J.D., Gomez C.R., 2009; Зозуля А.І., 2013; Lee J.G. et al., 2013).

Переконливих пояснень «інсультного парадоксу» багато. Найбільш обґрунтованим з них є збільшення тривалості життя. Ризик розвитку інсульту у віковій групі 45–54 роки становить 1%, 65–74 роки — 1%, понад 80 років — 5%. Відповідно, якщо в середньому віці інсульт виникає лише у 1 із 1000 осіб, то після 80 років кожен 4-й стає жертвою гострого порушення мозкового кровообігу. Ще більше в осіб похилого віку зростає захворюваність на хронічну ЦВП. За даними Фремінгемського дослідження, ймовірність розвитку інсульту збільшується вдвічі кожне десятиріччя життя після 55 років. За іншими розрахунками, ймовірність настання смерті від інсульту зростає на 11% щороку, починаючи з 69 років, цей ризик підвищується вдвічі кожні 6 років (Amarencо P. et al., 2009; Wardlaw J.M. et al., 2014; Домашенко М.А. і соавт., 2016).

Зазначимо, що збільшення тривалості життя не пояснює повністю зростання захворюваності на інсульт, адже ЦВП «молодає» — за останні 5 років  $\frac{1}{3}$  від загальної кількості хворих із по-

рушеннями мозкового кровообігу становили особи віком до 50 років (Зозуля А.І., Слабкий Г.О., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2015; Домашенко М.А. і соавт., 2016).

Щороку у 100–120 тис. мешканців України вперше діагностують інсульт. У 2005 р. зареєстровано 119 тис. таких випадків (на 16,4% більше, ніж у 1995 р.), що становить 313,7 на 100 тис. населення. Зазначимо, що ½ випадків інсульту реєструють в осіб працездатного віку. Очевидно, що захворюваність на інсульт зростає зі збільшенням частки серцево-судинної патології в загальній структурі захворюваності (Зозуля А.І., Слабкий Г.О., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2015).

### Причини розвитку ішемічного інсульту

Ішемічний інсульт займає 80% усіх гострих порушень мозкового кровообігу, найчастіше виникає внаслідок атеросклеротичного ураження магістральних судин головного мозку, часто на фоні артеріальної гіпертензії, цукрового діабету. Рідше причиною захворювання є ревматизм, васкуліт, хвороби крові. Провокуючу роль у розвитку ішемічного інсульту відіграють психічне та фізичне перенапруження, стрес. Також існують немодифіковані фактори ризику, які за наявності фонових захворювань можуть бути каталізатором розвитку гострого порушення мозкового кровообігу.

Система кровообігу, як відомо, має три складові: серце, яке виконує роль насоса, що забезпечує ритмічне постачання крові в судини, кровеносні судини і судинний вміст, тобто кількість, склад і властивості крові. Порушення функціонування окремих ланок цієї складної системи може бути причиною ішемічних розладів мозкового кровообігу. Розвиток ішемічного інсульту може спричинити комплекс патофізіологічних порушень, серед яких провідними є атеросклеротичне ураження судин мозку, що ускладнюється тромбозом та стенозом; порушення реологічних властивостей крові та пов'язані із ними розлади мікроциркуляції, зміни системної гемодинаміки, зумовлені різними формами патології серця.

Серед багатьох механізмів, що безпосередньо зумовлюють ішемічне порушення мозкового кровообігу, провідне місце належить тромбоемболічним та гемодинамічним факторам. Тобто ішемічний інсульт може розвиватися або внаслідок повної закупорки просвіту судини тромбом чи емболом і перетинання кровотоку по ній, або за механізмом судинної мозкової недостатності, яка з'являється в басейні стенозуючої судини і посилюється внаслідок порушення системної гемодинаміки. Реалізація патогенетичних передумов у вогнищеву ішемію з розвитком інфаркту мозку виникає внаслідок зривання регіонарних і системних механізмів компенсації мозкового кровообігу. За механізмом тромбоемболії мозкових судин розвивається близько 40% усіх ішемічних інсультів. До тромбозу судин призводять атеросклеротичні ураження екстра- та інтракраніальних артерій.

Джерелом емболії мозкових судин часто є продукти розпаду атеросклеротичних бляшок із сонних та хребетних артерій, рихлих безфібричних тромбів, агрегати тромбоцитів. Крім артеріо-артеріальних емболій, близько у 15–20% випадків ішемічні порушення мозкового кровообігу спричинені кардіогенною емболією, яка часто виникає при ендокардиті, вадах серця, інфаркті міокарда, миготливій аритмії. При операції на серці, судинах голови може виникати повітряна емболія. Жирова емболія можлива при травмах із переломами кісток. Газова емболія може виникнути внаслідок накопичення азоту в крові при швидкій декомпресії та зниженні атмосферного тиску (при виконанні кесонних робіт) (Мищенко Т.С., 2017).

Крім тромбозу та емболії, у розвитку ішемічного інсульту значне місце займають гемодинамічні механізми, зокрема судинна мозкова недостатність, зривання реакції авторегуляції мозкового кровообігу, ангіодистонічні порушення в судинах мозку (вазопарез, стаз), а також церебральні синдроми обкрадання. Щодо спазму мозкових судин (як можливого механізму розвитку ішемічного інсульту) слід зазначити, що його існування не викликає сумніву і є важливим ланцюгом системи авторегуляції мозкового кровообігу у відповідь на значне підвищення системного артеріального тиску, 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 ішемії (Зозуля І.С. та співавт., 2016; Мищенко Т.С., 2017).

### Стратегія надання допомоги пацієнтам із гострими судинно-мозковими ураженнями

Революційні зміни у діагностиці та лікуванні інсульту за останні десятиріччя суттєво вплинули на стратегію надання допомоги пацієнтам із гострими судинно-мозковими ураженнями. Як зазначалося, у структурі гострих порушень мозкового кровообігу основна частка належить ішемічному інсульту. Доведено, що лише лікування в умовах спеціалізованого відділення та надання ургентної високоспеціалізованої допомоги у найгостріший період інсульту може значно вплинути на результат лікування (Зозуля А.І., Слабкий Г.О., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2015; Зозуля І.С. та співавт., 2016). Актуальним і дієвим напрямком медичної допомоги в найгостріший період ішемічного інсульту вважають тромболітичну терапію (ТЛТ), натомість суттєво коло протипоказань до її проведення звужує можливості її застосування (Зозуля І.С. та співавт., 2015; Зозуля І.С. та співавт., 2016).

ТЛТ за допомогою рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (рТАП) пов'язана з підвищеним ризиком симптомних внутрішньочерепних крововиливів, які можуть призвести до смерті пацієнта. У клінічному випробуванні застосування рТАП при інсульті Національного інституту неврологічних захворювань та інсульту (National Institute of Neurological Disorders and Stroke — NINDS) частота симптомних крововиливів становила близько 6%. Результати 3-го Об'єднаного європейського дослідження при гострому інсульті (European Cooperative Acute Stroke Study — ECASS)-3, які стали відомі у 2008 р., продемонстрували, що лікування альтеплазою може бути безпечним та ефективним у проміжку 3–4,5 год від початку захворювання. Важливо зазначити, що у ECASS-3 поряд із традиційними критеріями відбору, згідно з рекомендаціями Інсультної ради Американської асоціації серця (American Heart Association Stroke Council), застосовані додаткові його критерії: з дослідження виключали хворих віком старше 80 років, пацієнтів із вихідною оцінкою за NIHSS >25 балів, а також тих, хто приймав антикоагулянти, хворих на цукровий діабет і тих, хто переніс інсульт у минулому. Лікування рТАП та подальше спостереження не мало істотних відмінностей від рекомендацій щодо ТЛТ у перші 3 год від початку захворювання, за винятком того, що дозволяло застосовувати парентеральні антикоагулянти з метою профілактики тромбозу глибоких вен у перші 24 год після тромболізу. У ECASS-3 частота симптомних внутрішньомозкових крововиливів (за визначенням ECASS-3) у групі активного лікування та у групі плацебо становила 2,4 та 0,2% (відношення шансів 9,85;  $p=0,008$ ). Якщо використовувати визначення симптомних внутрішньомозкових крововиливів, запропоноване NINDS, відповідні показники становили 7,9 та 3,5% (відношення шансів 2,38;  $p=0,006$ ). Зазначимо, що застосування парентеральних антикоагулянтів впродовж перших 24 год після введення рТАП у ECASS-3 не призвело до значного збільшення частоти внутрішньомозкових крововиливів порівняно з іншими клінічними випробуваннями (European Stroke Organization, 2008; Lee J.G. et al., 2013; Зозуля І.С. та співавт., 2016).

У ECASS-3 частота головної кінцевої точки за ефективністю (0–1 бал за модифікованою шкалою Ренкіна через 90 днів) у групі альтеплази була вищою, ніж у контрольній (52,4 та 45,2% відповідно;  $p=0,04$ ), а летальність у групах істотно не відрізнялася. Таким чином, результати у ECASS-3 у поєднанні з результатами інших досліджень створюють докази рівня В стосовно того, що внутрішньовенна ТЛТ рТАП у проміжок 3–4,5 год від початку ішемічного інсульту є безпечною та може поліпшувати результати лікування у ретельно відібраних пацієнтів. Зважаючи на це, провідні міжнародні та національні інсультні товариства внесли зміни до своїх клінічних настанов, затвердивши нові межі «терапевтичного вікна» для ТЛТ — до 4,5 год від початку захворювання (Зозуля А.І., 2013; Wardlaw J.M. et al., 2014; Домашенко М.А. і соавт., 2016; Зозуля І.С. та співавт., 2016; Мищенко Т.С., 2017).

Важливим є питання визначення часу початку інсульту. Інсульт пробудження (пацієнт прокидається вранці з неврологічним дефіцитом, що, ймовірно, стався внаслідок інсульту, який розпочався вночі) — гостра проблема, адже розвивається такий інсульт досить часто і становить 8–27% усіх випадків ішемічного інсульту. Згідно з Європейськими та Американськими рекомендаціями, цим пацієнтам у зв'язку з невизначеністю точного часу тромболізу не проводять. Натомість, за попередніми даними вчених

із Лондонської клініки при Королівському коледжі (King's College Hospital), продемонстровано, що хворі, які прокинулися з ознаками інсульту, мають клінічні та радіологічні показники, подібні до таких у пацієнтів із відомим часом від появи перших симптомів інсульту до проведення тромболізу. Серед критеріїв залучення до дослідження щодо обґрунтування часу для ТЛТ поряд з загальноприйнятими була умова: період часу 4,5–12 год, відколи пацієнта бачили в задовільному стані. Зі 122 хворих у 68 проведена ТЛТ, решта 54 відмовились і становили контрольну групу. За результатами моніторингу базових характеристик функцій пацієнта відзначено, що за шкалою NIHSS стан пацієнтів після тромболізу був кращим (9,0 порівняно з 11,5 бала;  $p=0,034$ ). Кількість летальних випадків та внутрішньомозкових крововилив достовірно не відрізнялася в обох групах. Дослідники акцентують, що, хоча результати й оптимістичні, змінювати загальні рекомендації стосовно ТЛТ при інсульті пробудження ще зарано, адже дослідження потребує продовження з визначенням клінічних та нейровізуалізаційних критеріїв щодо ТЛТ (Liebeskind D.S., 2011).

Дискутувалося положення про сумнівну ефективність проведення ТЛТ у пацієнтів із кардіоемболічним інсультом, яке базується на характерних проявах та особливостях розвитку такого підтипу порушення мозкового кровообігу — швидкий регрес вогнищевих симптомів, одночасне чи послідовне виникнення інфарктів у різних артеріальних басейнах: рання реканалізація інтракраніальної судини, значна частка вторинних геморагій (European Stroke Organization, 2008; Geyer J.D., Gomez C.R., 2009; Zhang J. et al., 2014). Натомість, за даними метааналізів NINDS, ECASS II показані інші результати — необхідність виділяти підтипи інсультів, при яких ТЛТ не показана і є зайвою (Сапон Н.А., Никифорова А.Н., 2016). Отже, за наявності двох протилежних поглядів на проблему залишається актуальним обґрунтування власної думки.

Також є потреба в оптимізації медичної допомоги тим хворим, кому ТЛТ не проводять у зв'язку з рядом причин: протипоказання, відсутність ліків, умов для її проведення тощо. Невирішенням залишається питання щодо вибору оптимальних антиагрегантів після проведення ТЛТ. Існує багато думок та припущень, але всі ці питання залишаються дискусійними. Пацієнтам, яким не проводили ТЛТ і протипоказані препарати ацетилсаліцилової кислоти, подальший вибір лікування залежить від пріоритетів лікаря і не є чітко стандартизованим.

На жаль, багато запитань залишають причини несвоечасної госпіталізації пацієнтів у профільний стаціонар. Як нами з'ясовано, вони стосувалися безпосередньо самого пацієнта та його близьких, недостатньої інформованості населення з боку лікарів первинної ланки та неврологів поліклініки, засобів масової інформації, відсутності препарату для ТЛТ у лікарні, а також неналежних дій з боку служб невідкладної допомоги. За нашими спостереженнями, у близько 60% хворих на ішемічний інсульт єдиним протипоказанням для проведення ТЛТ була несвоечасна госпіталізація ( $\geq 6$  год від початку захворювання!). Аналіз цих даних буде представлений у наступних публікаціях.

## Висновок

Таким чином, вивчення питань із надання сучасної диференційованої медичної допомоги хворим на ішемічний інсульт саме в найгостріший період, а також виявлення та корекція причин, які цьому заважають, у нашій країні є надзвичайно актуальним питанням, що потребує подальшого вивчення та вдосконалення.

## Список використаної літератури

- Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э. (2016) Персоналіфікація підходів до тромболітичної терапії ішемічного інсульту: предиктори ефективності. Невр. бол., 3: 34–38.
- Зозуля А.И. (2013) Основные принципы реорганизации медицинской помощи при сосудистых заболеваниях головного мозга. Неврол. нейрохир. Вост. Европа, 2(18): 11–17.
- Зозуля А.И., Слабкий Г.О. (2013) Усовершенствование системы оказания медицинской помощи населению при цереброваскулярных заболеваниях – составляющая реформы здравоохранения в Украине. Междунар. неврол. журн., 7(61): 111–117.
- Зозуля І.С., Головченко Ю.І., Зозуля А.І. та ін. (2015) Основні принципи діагностики, формування діагнозу, лікування та профілактики мозкового інсульту. Укр. мед. часопис, 5(109): 34–38 (<https://www.umj.com.ua/article/89608>).

Зозуля І.С., Федорова О.Ф., Латоха І.О. (2016) Надання сучасної медичної допомоги при ішемічному інсульті з огляду на можливість вторинної ланки. Укр. мед. часопис, 5(115): 75–76 (<https://www.umj.com.ua/article/102301>).

Міщенко Т.С. (2017) Епідеміологія цереброваскулярних захворювань і організація допомоги больним з мозговим інсультом в Україні. Укр. вісн. психоневрол., 1(90): 22–24.

Сапон Н.А., Никифорова А.Н. (2016) Влияние факторов доступности медицинской помощи на уровень смертности от инсульта. Укр. нейрохір. журн., 2: 78–81.

Amarencu P., Bogousslavsky J., Caplan L.R. et al. (2009) Classification of stroke subtypes. Cerebrovasc. Dis., 27(5): 493–501.

European Stroke Organization (2008) Guidelines for Management of Ischaemic Stroke 2008 (<https://eso-stroke.org/eso-guideline-directory/>).

Geyer J.D., Gomez C.R. (2009) Stroke. A practical approach. Lippincott Williams & Wilkins, 361 p.

Lee J.G., Lee K.B., Jang I.M. et al. (2013) Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Cerebrovasc. Dis., 35(1): 53–59.

Liebeskind D.S. (2011) Therapeutic strategies in cerebral ischemia. Atlas Medical Publishing Ltd., 152 p.

NICE (2008) National clinical guideline for stroke. Incorporating the recommendations from initial management of acute stroke and transient ischemic attack (TIA) by the National Institute for Health and Clinical Excellence. Royal College of Physicians, London.

Rha J.H., Saver J.L. (2007) The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke, 38(3): 967–973.

Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. (2014) Thrombolysis for acute ischaemic stroke. Cochrane Database Syst. Rev., 7: CD000213.

Zhang J., Yang Y., Sun H., Xing Y. (2014) Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. Ann. Transl. Med., 2(8): 81.

## Актуальные вопросы этиопатогенеза острых нарушений мозгового кровообращения и дифференцированного лечения пациентов в самый острый период ишемического инсульта

О.Е. Коваленко, Г.В. Гостева, Л.М. Дупляк, Л.В. Длугош

**Резюме.** В статье представлен аналитический обзор результатов исследований последних лет относительно эпидемиологии, последствий ишемического инсульта, вопросов этиопатогенеза, диагностики и основных методов его лечения, в частности тромболитической терапии, и их патогенетическое обоснование. Проведен анализ эффективности и побочных явлений тромболитической терапии с учетом собственного клинического опыта, очерчены перспективные направления оптимизации медицинской помощи больным ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** инсульт, головной мозг, тромболитическая терапия, тканевой активатор плазминогена.

## Actual problems of the etiopathogenesis of acute cerebrovascular accident and differentiated treatment in patients with an ischemic stroke in acute period

O.E. Kovalenko, G.V. Gosteva, L.M. Duplyak, L.V. Dlugosh

**Summary.** The article presents an analytical review of recent research on epidemiology, negative complications of ischemic stroke, issues of etiopathogenesis, diagnosis and basic methods of its treatment, in particular thrombolytic therapy, and their pathogenetic justification. The analysis of efficacy and side effects of the thrombolysis has been performed taking into account our own clinical experience, outlined prospective directions of the optimization of medical care in patients with ischemic stroke.

**Key words:** stroke, brain, thrombolysis, thrombolytic therapy, tissue plasminogen activator.

### Адреса для листування:

Коваленко Ольга Євгенівна  
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, кафедра сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги  
E-mail: olgakovalenko14@gmail.com

Одержано 19.09.2017