

ДАМИНОВ Б.Т., РАСУЛОВА Х.А.



**РОЛЬ ПОЧЕК ПРИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**



Ташкент

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН**

**ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ДАМИНОВ Б.Т., РАСУЛОВА Х.А.

**РОЛЬ ПОЧЕК ПРИ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

(Монография)

Ташкент – 2018

УДК: 616.61

КБК: 56.9

P: 24

Даминов, Ботир Тургунопулатович, Расулова, Хуршидахон Абдубориевна. Роль почек при цереброваскулярных заболеваниях [Текст]: монография / Х. А. Расулова. – Ташкент: MCHJ «NURFAYZ NASHRIYOTI», 2018. – 202 стр.

ISBN 978-9943-5283-3-8

Авторы:

Даминов Ботир Тургунопулатович – доктор медицинских наук, профессор, ректор и профессор кафедры факультетских внутренних болезней, профпатологии, военно-полевой терапии, госпитальных внутренних болезней и профпатологии внутренних болезней Ташкентского педиатрического медицинского института.

Расулова Хуршидахон Абдубориевна – доктор медицинских наук, заведующая отделом (лабораторией) координации научно-исследовательской деятельности Ташкентского педиатрического медицинского института.

Рецензенты:

Мирджурев Э.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нейрореабилитации с курсом восточной медицины Ташкентского института усовершенствования врачей.

Сабиров М.А. – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой предметов терапевтического направления №2 Ташкентского государственного стоматологического института.

Монография рассмотрена и утверждена на Проблемной Комиссии ТашПМИ (протокол № 8 от 19 декабря 2017 года), Научном Совете ТашПМИ (протокол № 6 от 27 декабря 2017 года), Научно-техническом Совете МЗ РУз по терапии (протокол № 1 от 9 января 2018 года).

Монография содержит необходимый подход к распознаванию, освещению и уяснению роли почек при цереброваскулярных заболеваниях. Факты показывают, что большинству врачей приходится сталкиваться с церебро-, кардиоваскулярными и ренальными заболеваниями, особенно с их сочетанием. Принимая во внимание наличие коморбидных состояний у гериатрических больных, можно существенно улучшить тактику лечения больного с цереброваскулярным заболеванием и профилактику грозного осложнения, как инсульт. Знание актуальных вопросов неврологии и нефрологии с систематическим подходом к представляемой проблеме чрезвычайно важно как для начинающих, так для опытных врачей, активно интересующихся всеми проблемами медицины.

Монография предназначена для неврологов, терапевтов, нефрологов, ангионеврологов, врачей общей практики, студентов, магистров и преподавателей медицинских вузов.

УДК: 616.61

КБК: 56.9

ISBN 978-9943-5283-3-8

© Даминов Б.Т., Расулова Х.А.,
© «NURFAYZ NASHRIYOTI»,
Ташкент 2018 г.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон или вазопрессин
АДФ – аденозиндифосфат
Ал/Кр – отношение альбумин / креатинин
АОЗ – антиоксидантная защита
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент
АРА – антагонист рецепторов ангиотензина
АТИ – атеротромботический инсульт
АТФ – аденозинтрифосфат
АХ – ацетилхолин
БАБ – бета-адреноблокатор
БМС – болезнь малых сосудов
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
ГГЦ – гипергомоцистеинемия
ГДИ – гемодинамический инсульт
ГИ – геморрагический инсульт
ГЦ – гомоцистеин
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДУП – другой уточненный подтип
ДЭ – дисциркуляторная энцефалопатия
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
иАПФ – ингибитор ангиотензин-превращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИИ – ишемический инсульт
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
КЭИ – кардиоэмболический инсульт
ЛИ – лакунарный инсульт
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
МАГ – магистральные артерии головы
МАУ – микроальбуминурия
МКБ-10 – Международная Классификация Болезней
10-го пересмотра
МРА – магнитно-резонансная ангиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МС – метаболический синдром

НПНКМ – начальные проявления недостаточности кровообращения мозга
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН – острая почечная недостаточность
ОЦК – объем циркулирующей крови
ПОЛ – перекисное окисление липидов
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИ – реологический инсульт, гемореологическая микроокклюзия
САД – систолическое артериальное давление
СД – сахарный диабет
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПОН – синдром полиорганной недостаточности
ССВО – синдром системного воспалительного ответа
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФР – фактор риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХИМ – хроническая ишемия мозга
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания
ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЦНС – центральная нервная система
ЦСЖ – цереброспинальная жидкость
ЧМТ – черепно-мозговая травма
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭКГ – электрокардиография
ЭТ-1 – эндотелин-1
ЭхоЭС – эхоэнцефалоскопия
ЭЭГ – электроэнцефалография
ЮГА – юктагломерулярный аппарат
IL – interleukin, интерлейкин
NO – nitric oxide, оксид азота
NOS – NO-синтаза
NSE – neuron specific enolase, нейроспецифичная энлаза
TNF-α – tumor necrosis factor-α, фактор некроза опухолей – альфа

ВВЕДЕНИЕ

Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности сосудистых заболеваний головного мозга, является актуальной во всем мире. Медицинское и социальное значение острых и хронических форм нарушений мозгового кровообращения обусловлено их широкой распространенностью, высокой частотой смертности населения, значительными показателями временной нетрудоспособности и первичной инвалидности.

ССЗ – основная причина инвалидизации и смертности современного человека. Ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ. По оценкам экспертов ВОЗ, в 2004 году от ССЗ умерло 17,1 млн. человек, что составило 29% всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,2 млн. человек умерло от ишемической болезни сердца (ИБС) и 5,7 млн. человек – в результате инсульта. К 2030 г. около 23,6 млн. человек умрет от ССЗ, главным образом, от болезней сердца и инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти.

Делая акцент на ССЗ, зачастую меньше внимания уделяется хронической болезни почек (ХБП), распространенность которой, по данным крупных популяционных регистров, составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц (пожилые, сахарный диабет 2-го типа). Для сравнения: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) встречается у 1% населения, бронхиальная астма – у 5% взрослого населения, сахарный диабет (СД) – у 4-10%, артериальная гипертензия (АГ) – у 20-25%. При этом есть основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость ХБП недооценена. К сожалению, до настоящего времени в литературе практически нет описаний распространенности сочетанной патологии сердца, головного мозга и почек, особенно когда речь идет о людях пожилого и старческого возраста.

Гериатрический пациент существенно отличается от пациентов более молодого возраста, в первую очередь, своей

мультиорганной и мультисистемной патологией. В среднем у человека старше 60 лет имеются одновременно от 4 до 6 патологий, и чаще всего это сочетание патологии сердца, головного мозга, периферических сосудов и почек. Гериатрический пациент не может рассматриваться как только неврологический или кардиологический, или нефрологический больной. В данном случае подход к такому пациенту должен быть мультидисциплинарным. И прогноз у таких больных будет напрямую связан со своевременным установлением факторов риска развития и прогрессирования или ранним установлением клинически значимых поражений кардио- и цереброваскулярной систем, а также почек. Общеизвестно, что факторы риска развития и прогрессирования церебро- и кардиоваскулярных заболеваний, а также болезней почек едины, что, в некоторой степени, облегчает профилактику данных патологий. Ожидаемое в ближайшее время увеличение частоты распространенности факторов риска, таких как АГ, атеросклероз, СД, ожирение и другие, наряду с процессом старения населения, обуславливает дальнейший рост числа цереброваскулярных заболеваний, патологий сердца и почек.

Единство факторов риска и патогенетических механизмов развития и прогрессирования ССЗ и патологии почек, совокупность параллельно протекающих патофизиологических процессов в церебральной, кардиальной и ренальной системах организма, объясняют появление таких новых наднурологических понятий, как «кардиоренальный континуум» и «цереброкардиоренальный синдром», или «цереброкардиоренальный континуум». Введение этих понятий предопределяет необходимость междисциплинарного подхода к пациентам.

Известно, что у больных с ССЗ наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода. Протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматриваются в качестве маркера неблагоприятного прогноза в концепции кардио-ренальных взаимоотношений. При $СКФ < 60$ мл/мин/1,73 м² риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функ-

ции левого желудочка риск смертности при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции – в 2,9 раза. Ренальные нарушения являются важным фактором риска церебро-кардио-вазкулярных осложнений. Популяционными и эпидемиологическими исследованиями доказано, что даже самые ранние субклинические нарушения почечной функции являются независимым фактором риска церебро-кардио-вазкулярных осложнений, а также повторных нарушений и смертности. Сохранение субклинических почечных нарушений на фоне лечения, даже при достижении контроля факторов риска и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе больных, в том числе при ЦВЗ. Применение медикаментов с учетом нефропротективного действия способствует снижению риска развития и церебро-кардио-вазкулярных осложнений и замедлению прогрессирования ренальной дисфункции.

Несмотря на достижения ангионеврологии и нефрологии, при ЦВЗ роль и функциональное состояние почек изучены недостаточно, нет единого мнения об участии церебро-ренальных нарушений в патогенезе, течении и исходе острых и хронических ЦВЗ. Сочетание ренальной дисфункции у больных с ЦВЗ создает серьезные проблемы при определении тактики лечения таких больных, у которых она должна также включать нейро- и нефропротективную терапию с учетом наличия коморбидных состояний. Это позволяет изучать новые звенья патогенеза, клиники и исходов ЦВЗ с учетом церебро-ренальных нарушений и разработкой методов профилактики, диагностики и лечения.

Таким образом, факты показывают, что большинству врачей приходится сталкиваться с церебро-, кардиоваскулярными и ренальными заболеваниями, особенно с их сочетанием. Принимая во внимание наличие коморбидных состояний у гериатрических больных, можно существенно улучшить тактику лечения больного с ЦВЗ и профилактику грозного осложнения, как инсульт.

ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

1.1. Актуальность, определение и эпидемиология цереброваскулярных заболеваний

Болезни системы кровообращения и, в первую очередь, ИБС и ЦВЗ являются для нашей страны одной из важнейших медико-социальных проблем, что обусловлено их высокой долей в структуре заболеваемости, первичной инвалидности и смертности.

Согласно данным Б.Г. Гафурова (2009), в Узбекистане общая численность неврологических заболеваний находится на третьем месте после болезней дыхательной и пищеварительной систем. Из них ЦВЗ составляют 30% (650-700 тысяч больных в год), 25% (550-600 тысяч больных в год) – болезни периферической нервной системы, 45% – неврозы, воспалительные, дегенеративные, наследственные болезни, эпилепсия, травмы и др.

В России смертность от ССЗ составляет 55,4% среди всех причин смерти и является одной из самых высоких в мире. При этом на долю ИБС и ЦВЗ приходится 83,9% всех смертельных исходов, связанных с ССЗ. Одним из факторов, обуславливающих высокий уровень смертности от этих заболеваний, является поздняя несвоевременная диагностика (Шальнова С.А. и др., 2012).

Во многих экономически развитых странах за последние десятилетия удалось существенно снизить уровень смертности от ИБС и особенно инсульта, что связано как с внедрением современных методов ранней диагностики и лечения ССЗ, так и с усилением профилактических мероприятий в здравоохранении. Для нашей страны организация работы по профилактике ССЗ также имеет первостепенное значение и признана важной государственной задачей.

Практика показывает, нередко у больных трудоспособного возраста клинические симптомы ИБС и ЦВЗ слабо выражены, в результате чего больные не обращаются за медицинской помощью своевременно. Многие больные с хроническими формами ЦВЗ не осведомлены о наличии заболевания и нередко попада-

ют в поле зрения медицинских работников лишь на этапе развития острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК).

То же самое касается болезней почек, при которых самочувствие больных нередко длительно остается удовлетворительным даже при далеко зашедшем поражении почек.

Следует отметить, что число церебро-, кардиоваскулярных и ренальных заболеваний имеет тенденцию к росту, учитывая то, что по интенсивности заболеваемости наш регион относится к зоне повышенного экологического неблагополучия.

Термины «цереброваскулярные заболевания» (ЦВЗ) или «цереброваскулярные болезни» (ЦВБ) объединяют группу заболеваний головного мозга, обусловленных патологией церебральных сосудов с нарушением мозгового кровообращения.

Более развернутое определение ЦВЗ (ЦВБ) – это группа заболеваний головного мозга, обусловленных патологическими изменениями церебральных и/или прецеребральных сосудов, их эмболией (тромбоэмболией, атероземблией, жировой, воздушной), а также выраженными колебаниями артериального давления (АД) с острым или хроническим, локальным или диффузным нарушением мозгового кровообращения. Несмотря на название «церебро-», в эту группу нередко включают и аналогичные заболевания спинного мозга. На основании некоторых их классификаций корректнее было бы говорить о церебро- и миеловаскулярных заболеваниях.

Патогенетически ЦВЗ связаны, в основном, с атеросклерозом, АГ, СД, приводящими к снижению и локальным нарушениям мозгового кровотока. По своему существу – это церебральные осложнения и проявления атеросклероза, АГ (гипертонической болезни (ГБ) и вторичных или симптоматических АГ), а также целого ряда системных заболеваний и выраженных колебаний АД. ЦВЗ часто сочетаются с ИБС.

Как самостоятельная группа болезней ЦВЗ выделены примерно на десятилетие позже группы ИБС, в 70-е гг. XX века в связи с их социально-экономической значимостью. ЦВЗ являются второй по распространенности причиной смертности в группе болезней системы кровообращения после ИБС. В 2004 г. ВОЗ объявила инсульт глобальной эпидемией, угрожающей жизни и здоровью населения всего мира. В экономически развитых странах смертность от инсульта занимает 2-3-е место в структуре общей смертности. По данным международных мно-

гоцентровых исследований, соотношение ишемического инфаркта головного мозга и нетравматических внутримозговых кровоизлияний составляет в среднем 4:1 – 5:1 (соответственно, 80-85% и 15-20%).

В последние годы в структуре смертности от болезней системы кровообращения около 53% составляют случаи смерти от ИБС и 31% – от ЦВЗ. Эпидемиологические исследования, проведенные в России, показали, что необычайно высокие показатели смертности от ЦВЗ в стране (в целом – в 6-7 раз, при острых формах – в 5-6 раз, а при хронических – в 44 раза выше, чем в большинстве других стран) связаны не столько с различиями заболеваемости и смертности от ЦВЗ, сколько с их гипердиагностикой, ошибками формулировки диагнозов и дефектами кодирования по МКБ-10 как их острых, так и, особенно, хронических форм (Суслина З.А., Варакин Ю.Я., 2015).

Распространенность ЦВЗ среди мужчин и женщин трудоспособного возраста по данным скринингов открытой популяции в Москве составила от 7,7% до 45,4%, при этом у женщин в 2 раза чаще, чем у мужчин. Наиболее частыми формами ЦВЗ являлись синдром начальных проявлений недостаточности кровообращения мозга (НПНКМ) – 7,3-27% и гипертонические церебральные кризы – 1,8-8,9%. ТИА отмечалась в 1-5,9% случаев, дисциркуляторная энцефалопатия – в 1-5% случаев, последствия инсульта – 0,5-2,2% случаев (Шальнова С.А. и др., 2012).

Согласно предварительным результатам скрининга открытой популяции 40-59 лет, проведенного в рамках «Многоцентрового популяционного исследования факторов риска клиники и прогностической значимости начальных проявлений ЦВЗ» под эгидой Международной ассоциации организаций в области неврологии и нейронаук, определенные и возможные случаи ЦВЗ диагностированы у 40% обследованных. Наиболее часто выявлялись синдром НПНКМ (24%), ДЭ (15%) и гипертонические кризы (13%). Частота гипертонических кризов была выше у женщин по сравнению с мужчинами – 17 и 6% соответственно. ТИА в анамнезе выявлены у 4% обследованных, инсульт в анамнезе – у 2,6%, что, в целом, сопоставляется с представленными выше данными (Кравченко М.А. и др., 2012).

В Украине, согласно официальным данным, насчитывается более 3 млн. больных с различными формами ЦВЗ, что составляет 6-7% населения (распространенность около 8,5 тыс. на 100 тыс. населения), при этом 95% всех диагностированных ЦВЗ – это ДЭ. Смертность от ЦВЗ занимает второе место (14,2%) в структуре общей смертности населения Украины. В их структуре преобладают хронические расстройства мозгового кровообращения (93%), тогда как ОНМК составляют 7% случаев (Тесленко О.А., Тесленко Н.И., 2015).

Инсульт является одной из лидирующих причин заболеваемости и смертности населения во всех странах мира; он служит второй по распространенности причиной деменции и наиболее часто встречающейся причиной эпилепсии у взрослых. При этом отмечены значительные различия в показателях заболеваемости и смертности от ОНМК у жителей стран с различным уровнем дохода. В большинстве экономически развитых стран он занимает второе место, составляя 12-15% от всех причин смерти, в Японии, Англии и США выходит на третье место, а в других странах и на первое место, опередив инфаркт миокарда и опухоли (Delbari A. et al., 2011; Alkali N.H. et al., 2013). Ежегодно от мозгового инсульта погибают около 9 млн. больных из 15 млн. случаев, в течение года умирают 4,6 млн. больных, из них в остром периоде – 35%, в первый год – до 50% (Feigin V.L., Krishnamurthi R., 2011; Go A.S. et al., 2013).

Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что за последние 40 лет заболеваемость инсультом в экономически развитых странах снизилась на 42%, в то время как в странах с менее высоким доходом заболеваемость ОНМК увеличилась более чем на 100%. Несмотря на меньшую продолжительность жизни в странах со средним и низким доходом, на их долю приходится 85% смертей, вызванных острой церебральной катастрофой и 87% потерянных лет жизни, связанных с постинсультной инвалидностью (Delbari A. et al., 2011; Alkali N.H. et al., 2013). Если современные тенденции заболеваемости инсультом и старения населения будут сохраняться неизменными, то смертность от инсульта в развивающихся странах увеличится в течение следующих десяти лет на 20%, при этом единственной эффективной мерой предотвращения пандемии инсульта является профилактика острых и хронических сосудистых заболеваний головного мозга (Гончар И.А. и

др., 2013). Это обусловлено широкой распространенностью АГ, курения, абдоминального ожирения, низкой физической активности и т.д.

В России и странах СНГ, где отмечается прогрессирующий рост ЦВЗ, частота вновь выявленных случаев инсультов колеблется от 500 до 750 тыс. в год (Суслина З.А. и др., 2009, 2015). Смертность от них в России составляет около 120 человек на 100 тыс. населения. Россия занимает второе место по частоте заболеваемости и смертности от инсульта среди стран СНГ, уступая лишь Киргизии (Гусев Е.И. и др., 2003; Румянцева С.А. и др., 2008). Мужчины болеют инсультом в 1,25 раза чаще, чем женщины. Однако 60% летальности от инсульта отмечается у женщин, так как женщины живут дольше и инсульт их поражает в более старшем возрасте. Летальность в острой стадии достигает 32-42%, а в течение года умирает около половины больных (48-63%). Только 10-20% пациентов, переживших острую стадию заболевания, восстанавливают трудоспособность, а остальные становятся инвалидами. Среди выживших у большинства наблюдаются различные функциональные нарушения: к концу острого периода почти у 80% больных имеются двигательные нарушения, более чем у трети больных – речевые нарушения (Румянцева С.А. и др., 2008).

Проблема ЦВЗ и наиболее грозного их проявления – инсульта имеет чрезвычайную медико-социальную значимость также в Узбекистане, где заболеваемость мозговым инсультом колеблется от 0,9 до 1,5 на 1000 населения и частота ОНМК имеет тенденцию к нарастанию (Маджидов Н.М., 1990, 2001; Рахимджанов А.Р., 1997, 2000; Гафуров Б.Г., 2000, 2002, 2004; Асадуллаев М.М. и др., 2002, 2003; Киличев И.А., 1999; Мирджураев Э.М., 1999, 2000; Ахмедов О.Т., Холмирзаев П.Х. и др., 2002; Ходжаев А.И. и др., 2001; Маджидова Ё.Н. и др., 2011).

По данным З.Б. Ажиевой (2008), ежегодно отмечается около 209 новых случаев инсульта на 100 тыс. населения, частота которого имеет тенденцию к возрастанию. Среди мужчин отмечается около 1,95 случаев, а среди женщин 3,15 случаев инсульта на 1000 населения. Б.Г. Гафуров (2009) отмечает 44,6% смертности от инсульта, из них 5,1% при ранней госпитализации (первые 6 часов), что почти втрое меньше, чем в более

поздний период (14,7%). 42,2% выживших после инсульта становятся инвалидами и только около 10,2% больных могут сохранить свою трудоспособность. Характерные эпидемиологические особенности инсульта прослеживаются также среди сельской местности страны, составив летальность 44-63,7%, из них 48,3% среди мужчин, 51,7% среди женщин: при этом 87,4% больных умирают вне стационара, а 12,8% в стационаре.

Данные о числе больных с хроническими и острыми нарушениями мозгового кровообращения в Узбекистане разноречивы, но почти все отечественные исследователи констатируют тенденцию к увеличению их числа. Так, к 2010 году прогнозировалось увеличение случаев инсульта как среди всего населения, так среди мужчин и женщин в отдельности, составив соответственно 2,09; 1,95 и 3,15 на 1000 населения (Ажиева З.Б., 2008). Данная ситуация, прежде всего, связана с прогрессирующим ростом факторов риска, слабой профилактической работой, задержкой скорой медицинской помощи, организации этапной диагностики и лечения. Все это приводит к очень печальной статистике.

В силу сложностей и разночтений в определении хронической ишемии головного мозга, неоднозначности трактовки жалоб, неспецифичности как клинических проявлений, так и изменений, выявляемых при МРТ, данные о распространенности хронической недостаточности мозгового кровообращения не совсем точные.

В какой-то мере судить о частоте хронических форм ЦВЗ можно, основываясь на эпидемиологических показателях распространенности инсульта, поскольку ОНМК, как правило, развивается на подготовленном хронической ишемией фоне, и этот процесс продолжает нарастать в постинсультном периоде.

В то же время, О.С. Левин (2014), подчеркивая особую значимость когнитивных расстройств в диагностике ДЭ, предлагает ориентироваться на распространенность познавательных дисфункций, оценивая частоту хронической недостаточности мозгового кровообращения. Однако и эти данные не раскрывают истинную картину, так как регистрируют только сосудистую деменцию (5-22% среди пожилого населения), не учитывая преддементные состояния.

Высокий процент осложнений хронической цереброваскулярной недостаточности – развитие ТИА и инсультов, депрес-

сий и сосудистой деменции, а также огромные государственные затраты на диагностику, лечение, реабилитацию, в том числе внушительные не прямые расходы, связанные с ранней смертностью, инвалидностью и временной нетрудоспособностью, – делает необходимой разработку новых подходов к профилактике и лечению пациентов с различными формами ЦВЗ.

1.2. Классификация и клинические формы цереброваскулярных заболеваний

Единой международной или отечественной классификации ЦВЗ нет. Создание национальной классификации ЦВЗ – сложный и многоэтапный процесс, занимающий не одно десятилетие; и в то же время процесс этот непрерывный, не заканчивающийся утверждением и публикацией конкретных материалов. Неизбежно появление новых знаний, требующих внесения корректив в текущую классификацию.

Классификация ЦВЗ в МКБ-10 представлена в разных классах заболеваний: класс V «Психические расстройства и расстройства поведения», класс VI «Болезни нервной системы» и класс IX «Болезни системы кровообращения» (табл. 1).

Цереброваскулярные болезни и их коды по МКБ-10

Класс V «Психические расстройства и расстройства поведения»

- Атеросклеротическая (сосудистая) деменция (F01.0 – F01.9)

• Класс VI «Болезни нервной системы»

- Сосудистый (атеросклеротический) синдром Паркинсона (G21.4)

- G45

- G46

• Класс IX «Болезни системы кровообращения»

- Субарахноидальное (нетравматическое) кровоизлияние (I60.1 - I60.9)

- Внутримозговое (нетравматическое) кровоизлияние (I61.0 – I61.9)

- Субдуральное (нетравматическое) кровоизлияние (I62.0)
- Ишемический инфаркт головного мозга (I63.0 – I63.9)
- Аневризма (сосудов) мозга без разрыва
- – I69

Нозологические формы и групповые понятия, входящие в ЦВЗ с их кодами по МКБ-10 представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Цереброваскулярные болезни и их коды по МКБ-10
(без ТИА – см. рубрики G45 и др. класса VI
«Болезни нервной системы»)**

Нозологическая единица	Уточнение нозологической единицы	Код МКБ-10	Примечания
Субарахноидальное кровоизлияние	Субарахноидальное кровоизлияние	I60.1	<i>Исключены:</i> травматическое, его последствия (I69.0). <i>Включены:</i> вследствие разрыва аневризмы. Для уточнения локализации кровоизлияния использовать четвертый знак кода (I60.1 — I60.9)
		I60.9	
Внутри мозговое (нетравматическое) кровоизлияние	Субкортикальное (глубокое) в полушарие	I61.0	<i>Исключены:</i> травматическое; его последствия (I69.1).
	Кортикальное (долевое, неглубокое) в полушарие	I61.1	
	Неуточненное в полушарие	I61.2	
	Стволовое	I61.3	
	В мозжечок	I61.4	
	Внутрижелудочковое	I61.5	
	Множественной локализации	I61.6	

	Другой локализации	I61.8	<i>Исключены:</i> травматическое; его последствия (I69.2)
	Неуточненной локализации	I61.9	
	Субдуральное (нетравматическое) кровоизлияние	I62.0	
Субдуральное (нетравматическое) кровоизлияние	Вызванный тромбозом прецеребральных артерий	I63.0	<i>Исключены:</i> последствия ишемического инфаркта мозга — I69.3 (последствия инсульта, неуточненного как гематома или инфаркт — I69.4).
Ишемический инфаркт головного мозга	Вызванный эмболией прецеребральных артерий	I63.1	<i>Исключены:</i> последствия ишемического инфаркта мозга — I69.3 (последствия инсульта, неуточненного как гематома или инфаркт — I69.4). <i>Исключены:</i> аневризма с разрывом — I60.7, I60.9, I61.8, врожденная аневризма без разрыва — Q28 В диагнозах не может фигурировать в качестве основного заболевания
	Вызванный неуточненной закупоркой или стенозом прецеребральных артерий	I63.2	
	Вызванный тромбозом мозговых артерий	I63.3	
	Вызванный эмболией мозговых артерий	I63.4	
	Вызванный неуточненной закупоркой или стенозом мозговых артерий	I63.5	
	Вызванный тромбозом вен (непигенный)	I63.6	
	Другие виды	I63.8	
	Неуточненный	I63.9	

	«Аневризма мозга» без разрыва	I67.1	
Аневризма (приобретенная, атеросклеротическая) артерии головного мозга без разрыва			
Церебральный атеросклероз	Церебральный атеросклероз	I67.2	Используются при необходимости только как второй термин без кода для уточнения причин сосудистой деменции, дисциркуляторной энцефалопатии и т.д.
Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)	Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия (болезнь Бинсвангера)	I67.3	<i>Исключена</i> атеросклеротическая деменция — F01.0 — F01.9
Острая гипертоническая энцефалопатия	Гипертензивная энцефалопатия	I67.4	<i>Исключены:</i> атеросклеротическая деменция — F01.0 — F01.9, хроническая гипертоническая энцефалопатия — I67.8
Хроническая ишемия (головного) мозга (Дисциркуляторная энцефалопатия)	Другие уточненные цереброваскулярные заболевания	I67.8	<i>Исключены:</i> острая гипертоническая энцефалопатия — I67.4, атеросклеротическая деменция — F01.0 — F01.9, при наличии синдрома Паркинсона — G21. <i>Включены:</i> хроническая ишемия головного мозга (без деменции или паркинсонизма)

Остаточные явления после перенесенного ишемического инсульта, не-травматического кровоизлияния или неуточненно-го острого нарушения мозгового кровообращения (киста или глиальный рубец)	Последствия субарахноидального кровоизлияния	I69.0	<i>Исключены:</i> острая гипертоническая энцефалопатия — I67.4, хроническая ишемия головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) — I67.8 сенильная (пресенильная) деменция — G31.1-F03, болезнь Альцгеймера (деменция) — G30.0 — G30.9
	Последствия внутричерепного кровоизлияния	I69.1	
	Последствия неуточненного кровоизлияния (нетравматического)	I69.2	
	Последствия ишемического инсульта	I69.3	
	Последствия неуточненного инсульта	I69.4	— F00, алкогольная энцефалопатия — G31.2. При наличии деменции или синдрома Паркинсона рекомендуется кодировать по атеросклеротической деменции — F01.0 — F01.9 или по сосудистому, вторичному паркинсонизму — G21.4
Атеросклеротическая (сосудистая) деменция	Атеросклеротическая (сосудистая) деменция	F01.0 — F01.9	Диагноз устанавливается психиатром. 4-й знак применяется для уточнения характера психического расстройства. Коды: .0 — деменция с острым началом .1 — корковая, .2 — подкорковая, .3 — смешанная, .9 — неуточненная

Сосудистый (атеросклеротический) синдром Паркинсона	Сосудистый синдром Паркинсона	G21.4	Диагноз устанавливается неврологом
---	-------------------------------	-------	------------------------------------

Современная Российская клиническая классификация ЦВЗ во многом не соответствует принятой в МКБ-10 (например, ДЭ в МКБ-10 и других международных классификациях отсутствует), а также морфологической классификации (например, не выделены геморрагические и смешанные инфаркты головного мозга), что значительно затрудняет формулировку и, особенно, кодирование диагнозов, которые должны основываться, прежде всего, на требованиях МКБ-10.

Российская клиническая классификация ЦВЗ

1. Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)

А. Транзиторная ишемическая атака (ТИА)

Б. Инсульты:

• Ишемический инсульт (ишемический инфаркт мозга):

а) атеротромботический патогенетический вариант;

б) кардиоэмболический патогенетический вариант;

в) лакунарный патогенетический вариант;

г) другой известной этиологии (при тромбофилиях, васкулитах и др);

д) неуточненный патогенетический вариант.

• Геморрагический инсульт (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние):

а) внутримозговое кровоизлияние;

б) субарахноидальное кровоизлияние;

в) внутримозжечковое кровоизлияние;

В. Острая гипертоническая энцефалопатия (или острые гипертонические цереброваскулярные заболевания).

Г. Тромбоз синусов головного мозга

2. Хроническая ишемия головного мозга

А. Начальные проявления недостаточности кровообращения.

Б. Дисциркуляторная энцефалопатия I, II, III стадии.

3. Сосудистая деменция, сосудистый синдром Паркинсона, сосудистая (поздняя) эпилепсия

До настоящего времени в странах СНГ, в том числе и Узбекистане, пользуются классификацией сосудистых заболеваний головного мозга Е.В. Шмидта с соавт. (1985), согласно которой они разделяются на острые и хронические (рис. 1).



ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения; ХЦВП - хроническая цереброваскулярная патология; ПНМК - преходящие нарушения мозгового кровообращения; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ГЦК - гипертонический церебральный криз; ИПНКМ - начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга; ДЭ - дисциркуляторная энцефалопатия.

Рис. 1. Основные клинические формы ЦВЗ.

Классификация сосудистых заболеваний головного мозга Е.В. Шмидта и соавт. (1985)

- Острые нарушения мозгового кровообращения:
 - Инсульт:
 - Ишемический инсульт (тромботический, эмболический, гемодинамический, лакунарный).
 - Геморрагический инсульт (паренхиматозное кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние).
 - Преходящие нарушения мозгового кровообращения:
 - Транзиторные ишемические атаки.
 - Гипертонические церебральные кризы.
 - Хронические нарушения мозгового кровообращения:
 - Начальные проявления недостаточности кровоснабжения мозга.
 - Дисциркуляторная энцефалопатия.

Современная рабочая Российская клиническая классификация ЦВЗ предусматривает разделение состояний в зависимости от остроты процесса, характера нарушения мозгового кровообращения (ишемическое, геморрагическое) с обязательным учетом патогенетических вариантов ишемического инфаркта головного мозга.

Классификация хронической сосудистой мозговой недостаточности А.В. Покровского и соавт. (1979)

Данной классификацией чаще пользуются ангиохирурги, ангионеврологи, в которой различают 4 стадии:

- 1 стадия – асимптомное течение;
- 2 стадия – транзиторные ишемические атаки;
- 3 стадия – дисциркуляторная энцефалопатия;
- 4 стадия – перенесенный инсульт.

Формулировка заключительного клинического, патологоанатомического и судебно-медицинского диагнозов при ЦВЗ, основанная на правилах выделения нозологических форм, синдромов и симптомов, и кодирование нозологических форм по МКБ-10 должны основываться на требованиях МКБ-10 и рекомендациях экспертов ВОЗ по ее применению.

При формулировке диагноза рекомендуется использовать термины, принятые в современной отечественной клинической классификации и национальных клинических рекомендациях (в патологоанатомическом и судебно-медицинском диагнозах – их морфологические аналоги), а для шифрования применять коды их синонимов из МКБ-10.

Классификация (сосудистых) нарушений мозгового кровообращения у новорожденных детей Е.М. Бурцева, Е.Н. Дьяконовой (1997)

1. Легкое нарушение – признаки очагового поражения мозга отсутствуют, при нейросонографии могут быть выявлены небольшие изменения мозга ишемического или геморрагического типа.

2. Выраженное нарушение – выявляются признаки очагового поражения мозга, обусловленные сочетанием кровоизлияний в хориоидальные сплетения боковых желудочков с субэпендимарными кровоизлияниями, реже – ишемический некроз этих же областей.

3. Тяжелое нарушение – появление сразу после рождения выраженных общемозговых расстройств, которые могут прогрессирующе нарастать. При нейросонографии обнаруживаются паренхиматозные, субарахноидальные и внутрижелудочковые кровоизлияния.

Таблица 2

Классификация артериальной гипертонии по уровню артериального давления для лиц старше 18 лет (JNC VI, США, 1997)

Категория артериального давления	САД/ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120 и 80
Нормальное АД	<130 и <85
Высоконормальное АД	130-139 и 85-89
Формы гипертензии:	
Мягкая или АГ 1 степени	140-159 и 90-99
Умеренная или АГ 2 степени	160-179 и 100-109
Тяжелая или АГ 3 степени	>180 и >110
Изолированная систолическая АГ	≥160 и ≥90

Примечания:

1. Если значение САД или ДАД попадает в разные категории, то устанавливается более высокая категория.

2. Степень АГ устанавливается в случаях впервые диагностированной АГ и у пациентов, не получающих гипотензивные препараты.

Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов-мишеней	Ассоциированные клинические состояния
Основные: Мужчины > 55 лет Женщины > 65 лет Курение Холестерин > 6,5 ммоль/л Семейный анамнез ранних ССЗ (у женщин < 65 лет и мужчин < 55 лет) Сахарный диабет Дополнительные факторы риска*, негативно влияющие на прогноз больного с АГ: Снижение ХС-ЛВП Повышение ХС-ЛНП МАУ при диабете Нарушение толерантности к глюкозе Ожирение Малоподвижный образ жизни Повышение фибриногена Социально-экономическая группа риска	Гипертрофия левого желудочка (ЭКГ, ЭхоКГ или рентенография) Протеинурия и/или креатининемия 1,2-2,0 мг/дл Ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклеротической бляшки Генерализованное или очаговое сужение артерий сетчатки	ЦВЗ ИИ ГИ ТИА Заболевания сердца Инфаркт миокарда Стенокардия Коронарная реваскуляризация Застойная сердечная недостаточность Заболевания почек Диабетическая нефропатия Почечная недостаточность (креатининемия > 2 мг/дл) Сосудистые заболевания Расслаивающаяся аневризма аорты Симптоматическое поражение периферических артерий Гипертоническая ретинопатия Геморрагии или экссудаты Отек соска зрительного нерва

Примечание:

*Роль этих факторов в настоящее время считается существенной, их наличие может увеличивать абсолютный риск в пределах одной группы риска, поэтому их оценка желательна при наличии возможности.

Таблица 4

Распределение АГ по степени риска

Артериальное давление (мм рт. ст.)			
Факторы риска и анамнез	Степень 1 (мягкая АГ) САД 140-159 или ДАД 90-99	Степень 2 (умеренная АГ) САД 160-179 или ДАД 100-109	Степень 3 (тяжелая АГ) САД >180 или ДАД >1 0
	I. Нет ФР, ПОМ, АКС	Низкий риск	Средний риск
II. Есть 1-2 ФР	Средний риск	Средний риск	Очень высокий риск
III. Есть 3 и более ФР и/или ПОМ, и/или СД, нет АКС	Высокий риск	Высокий риск	Очень высокий риск
IV. Есть АКС, ПОМ +, ФР+-	Очень высокий риск	Очень высокий риск	Очень высокий риск

Примечания:

ФР – факторы риска;

ПОМ – поражение органов-мишеней;

АКС – ассоциированные клинические состояния.

Уровни риска (риск инсульта или инфаркта миокарда в ближайшие 10 лет): Низкий риск (1) – менее 15%; средний риск (2) – 15-19%; высокий риск (3) – 20-29%; очень высокий риск (4) – 30% или выше.

**Определение стадии гипертонической
болезни (ВОЗ, 1993)**

При формулировке диагностического заключения, целесообразно использование 3-х стадийной классификации гипертонической болезни (ГБ):

- ГБ I стадии. АД повышено, но нет изменений «органов-мишеней».

- **ГБ II стадии** предполагает наличие одного или нескольких изменений со стороны «органов-мишеней».

- **ГБ III стадии** устанавливается при наличии одного или нескольких ассоциированных (сопутствующих) состояний.

Установление III стадии ГБ не отражает развитие заболевания во времени и причинно-следственные взаимоотношения между АГ и имеющейся патологией сердца (в частности, стенокардией). Наличие ассоциированных состояний позволяет отнести больного в более тяжелую группу риска и поэтому требует установления большей стадии заболевания, даже если изменения в данном органе не являются, по мнению врача, непосредственным осложнением ГБ. При формулировке диагноза ГБ у лиц, с впервые выявленной и/или не леченной АГ следует указать степень повышения АД, а также стадии заболевания и степени риска. Кроме того, рекомендуется детализация имеющихся поражений «органов-мишеней», факторов риска и сопутствующих клинических состояний.

Классификация гипертонических кризов (Gifford et al., 1991; Kaplan N., 1994)

➤ **Криз I типа – при состояниях, требующих немедленно-го снижения АД (в течение часа):**

- гипертоническая энцефалопатия;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- острое расслоение аорты;
- эклампсия;
- гипертензия при кровоизлиянии в мозг;
- острое субарахноидальное кровоизлияние;
- нестабильная стенокардия, острый период инфаркта миокарда;
- феохромоцитомы.

➤ **Криз II типа – при состояниях, требующих снижения АД в течение 12-24 часов:**

- высокая диастолическая гипертензия;
- выраженный синдром отмены гипотензивных средств;
- гипертензия в пред- и послеоперационном периоде;
- почечный криз при системной склеродермии;
- кризы, не вошедшие в I группу.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Транзиторная ишемическая атака

ТИА – это преходящее нарушение мозгового кровообращения, с кратковременным (не превышающим 24 часа) нарушением функций головного мозга в виде очаговой и/или общемозговой симптоматики, клинически сходной с инфарктом мозга, с последующим полным регрессом симптомов и отсутствием по данным нейровизуализации (КТ, МРТ) признаков инфаркта головного мозга.

Причины ТИА те же, что и инфарктов головного мозга. Морфологические изменения характеризуются сосудистыми расстройствами (спазм артериол, плазматическое пропитывание, периваскулярный отек и диапедезные кровоизлияния), а также появлением очагов дистрофических изменений групп нейронов. Эти изменения обратимы, в исходе могут сохраняться периваскулярные отложения гемосидерина.

ТИА фактически является групповым понятием. Оно включает в себя синдромы сонной артерии, преходящей слепоты, транзиторной глобальной амнезии, синдром вертебробазилярной системы, преходящие синдромы поражения отдельных сосудистых бассейнов головного мозга и лакунарные синдромы (по МКБ-10 шифруются кодами G45.- G46.- «Эпизодические и пароксизмальные расстройства» класса VI «Болезни нервной системы»).

В клинике иногда выделяют так называемый «малый инсульт», когда неврологический дефицит регрессирует в течение трех недель после начала заболевания. Этот термин в настоящее время исключен из употребления.

Инсульты

В клинической практике и современных клинических классификациях принято использование термина «инсульт» (от лат. insultare – скакать). Инсульт – это клиническое групповое понятие, гетерогенный синдром, который может быть представлен разнообразными патологическими процессами: любым видом

инфаркта головного мозга или нетравматической внутримозговой гематомой, а также нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Англоязычным вариантом данного термина является «stroke» – удар, что так же переводится на русский язык термином «инсульт». Однако не рекомендуется термином «инсульт» (групповое клиническое понятие) подменять термин «ишемический инфаркт головного мозга» (нозологическая единица).

Концепция «гетерогенности» инсультов предполагает многообразие причин, механизмов и клинических проявлений инсультов, подразумевает деление их на типы (геморрагический и ишемический) и подтипы соответственно особенностям этиологии и патогенеза каждого вида.

Термины «инсульт», или «ОНМК», или «ишемический инфаркт головного мозга» с уточнением характера, локализации поражения и других особенностей предпочтительны для использования в заключительном клиническом диагнозе. В патологоанатомических и судебно-медицинских диагнозах термины «инсульт» или «ОНМК» не используются, необходимо указывать конкретные нозологические единицы. Важно отметить, что при сличении заключительного клинического и патологоанатомического, или судебно-медицинского диагнозов, это не служит причиной установления расхождения диагнозов.

Нозологические единицы, входящие в состав понятия «инсульт» характеризуются внезапным (в течение нескольких минут, часов) появлением очаговой и/или общемозговой и менингеальной неврологической симптоматики, которая сохраняется более 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени вследствие цереброваскулярной патологии.

Клинико-неврологическая классификация острых нарушений мозгового кровообращения В.Д. Трошина и соавт. (1999)

Это удобная классификация инсультов, согласно которой выделяют:

- Ишемический инсульт:
 - окклюзионный инфаркт,
 - эмболический инфаркт,

- гемодинамический инфаркт,
- мультилакунарная ишемия головного мозга.
- Геморрагический инсульт:
 - паренхиматозный:
 - а) по типу петехиального пропитывания или диапедезный,
 - б) по типу гематомы,
 - вентрикулярный,
 - субарахноидальный,
 - смешанный.
- Смешанный (геморрагический инфаркт) инсульт.

Классификация временных критериев периодов развития инсульта Е.И. Гусева и соавт. (2000)

Данная классификация более точно определяет временные критерии периодов развития инсульта:

- острейший период (от 0 до 3-5 суток),
- острый период (от 6 до 21 суток),
- ранний восстановительный период (от 3 недель до 6 месяцев),
- поздний восстановительный период (от 6 месяцев до 2 лет),
- период стойких остаточных явлений (более 2 лет).

В течении инсульта выделяются также следующие периоды (по Г.А. Франку и соавт., 2017):

- острейший период — первые 3-5 суток;
- острый период — до 28-30 суток;
- ранний восстановительный период — до 6 месяцев;
- поздний восстановительный период — до 2-х лет;
- период остаточных явлений — после 2-х лет.

Инфаркт головного мозга

Инфаркт головного мозга – это очаг ишемического некроза. Выделяют ишемический, геморрагический и смешанный виды инфарктов головного мозга. Современным клиническим

термином, соответствующим геморрагическому и смешанному инфарктам, является «геморрагическая трансформация» очага ишемического поражения головного мозга, которая может быть как симптомной, так и асимптомной. Она считается симптомной, если ее развитие приводит к увеличению суммарного балла по шкале инсульта NIH на 4 и более баллов. Геморрагические трансформации подразделяют на:

- геморрагические инфаркты 1 типа — небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии;
- геморрагические инфаркты 2 типа — сливные петехиальные кровоизлияния внутри зоны ишемии;
- паренхиматозные гематомы 1 типа — гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие не более 30% объема очага ишемии;
- паренхиматозные гематомы 2 типа — гематомы, занимающие более 30% объема ишемического очага со значительным масс-эффектом.
- Любое кровоизлияние вне очага инфаркта, включая поражение другого сосудистого бассейна.

По величине инфаркты головного мозга делят на:

- обширные, распространяющиеся на весь бассейн артерий или бассейн интракраниального отдела позвоночной и базилярной артерий;
- большие, распространяющиеся на весь бассейн одной из мозговых или крупных ветвей позвоночных и базилярной артерий;
- средние, возникшие в пределах бассейна отдельных ветвей этих артерий;
- малые поверхностные, локализующиеся в коре головного мозга или мозжечка преимущественно в зонах смежного кровоснабжения, и такой же величины, как малые лакунарные инфаркты. Иногда они распространяются на субкортикальное белое вещество и, сливаясь между собой, формируют картину гранулярной атрофии коры полушарий головного мозга;
- малые глубинные (лакунарные), возникающие в бассейнах стенозированных или облитерированных интрацеребральных артерий и их ветвей чаще всего при АГ. Малые лакунарные инфаркты имеют величину в пределах 1,5 см, локализируются в глубоких отделах полушарий, ствола мозга и мозжечка.

Наиболее частыми причинами развития инфаркта головного мозга являются:

- Атеросклероз церебральных или прецеребральных артерий.

- Заболевания сердца (фибрилляция предсердий, инфаркт миокарда, острая или хроническая аневризма левого желудочка, поражение клапанного аппарата, кардиомиопатии).

- АГ (первичная, эссенциальная или вторичная, симптоматическая).

Реже причинами развития инфаркта головного мозга бывают:

- Системные васкулиты и васкулиты с поражением ЦНС.

- Аномалии развития артерий ЦНС.

- Заболевания крови (эритремия, серповидно-клеточная анемия, тромбоцитоз, лейкозы).

- Тромбофилии, гипергомоцистеинемия.

- Заболевания эндокринной системы.

- Диссекция сосудов ЦНС.

- Мигрень.

Отек головного мозга с дислокационным синдромом – вклиниением миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие со сдавлением нижних отделов продолговатого мозга, – является наиболее частой непосредственной причиной смерти больных при инфаркте головного мозга.

Ишемический инфаркт головного мозга (очаг серого размягчения) – это очаг ишемического некроза, возникший в результате снижения локального кровотока ниже критического уровня при нарушении проходимости артерии органического или функционального характера (гемодинамически значимым является стеноз > 70%), и проявляющийся, в первую очередь, очаговыми симптомами (в клинической картине могут быть также представлены общемозговые и менингеальные симптомы).

Ишемический инфаркт может также наблюдаться в спинном мозге.

Ишемический инфаркт является самым частым видом инфаркта мозга (75%) и возникает преимущественно у больных старше 60 лет.

В исходе ишемического инфаркта формируется псевдокиста (традиционно называемая «кистой») обычно со светлыми, не содержащими гемосидерин, стенками, прозрачным ликвором в полости, или глиальный рубец (при небольших размерах инфаркта).

Геморрагический инфаркт головного мозга (очаг красного размягчения) чаще является результатом тромбоэмболии артерий головного мозга и имеет обычно корковую локализацию. Вторичный геморрагический компонент в очаге ишемического инфаркта развивается чаще за счет диапедеза в демаркационной зоне. В исходе формируется киста с бурыми («ржавыми») стенками за счет отложений гемосидерина. В редких случаях на месте некроза небольших размеров развивается глиальный рубец с отложениями гемосидерина (рис. 2).

Обширный белый инфаркт в коре, белом веществе и подкорковых узлах



Красный инфаркт в области коры надкраевой извилины



Смешанный инфаркт в бассейне левой средней мозговой артерии



Рис. 2. Патоморфологическая картина белого, красного и смешанного инфаркта головного мозга.

Смешанный инфаркт головного мозга отличается сочетанием очагов серого размягчения с участками вторичного

геморрагического пропитывания. Он обычно возникает в сером веществе мозга. В исходе формируется киста с бурыми («ржавыми») стенками за счет отложений гемосидерина или глиальный рубец (рис. 2).

Патогенетическая классификация ишемических инсультов – классификация TOAST

Атеротромботический инсульт (инфаркт) (АТИ), как правило, возникает на фоне атеросклероза церебральных или прецеребральных артерий крупного калибра (осложненная, часто с обтурирующим или пристеночным тромбом, нестабильная атеросклеротическая бляшка). Гемодинамически значимое снижение кровотока артерий головного мозга возникает также при их стенозе более 50-70%. Возможна артерио-артериальная тромбоземболия или эмболия атероматозными массами – фрагментами атеросклеротической бляшки (например, из внутренней сонной или позвоночной артерий в одну из артерий головного мозга с обтурацией последних). Вышеуказанные поражения сосудов являются критериями постановки диагноза атеротромботического патогенетического варианта инфаркта головного мозга.

При постепенном развитии атеросклероза артерий головного мозга формируется коллатеральное кровообращение, поэтому закупорка одной или даже нескольких артерий может не привести к локальной ишемии мозга и протекать бессимптомно. В случаях быстрого развития тромботической окклюзии или эмболии прецеребральной либо церебральной артерии возможности коллатерального кровообращения ограничены. АТИ головного мозга составляет 40-50% от их общего числа, характерны очаги поражения более 1,5 см в диаметре.

Кардиоэмболический инсульт (инфаркт) (КЭИ) возникает при полной или частичной закупорке кардиогенным тромбоземболом артерии мозга. Источником кардиогенных тромбоземболов являются ушко и/или полость левого предсердия (наиболее часто – при любой форме фибрилляции предсердий), створки клапанов (при клапанных пороках сердца, разных видах эндокардитов), а также пристеночные тромбы левого желудочка

(при острой или хронической аневризме левого желудочка, миокардите, эндокардите). Кардиогенная эмболия является причиной приблизительно 30% ишемических инфарктов и ТИА. Не следует забывать о возможности парадоксальной тромбоэмболии при незаращенном овальном окне. Риск развития инфаркта мозга при фибрилляции предсердий (мерцательной аритмии) составляет 4,5% в год. При инфекционном эндокардите примерно у 20% больных возникает тромбоэмболия сосудов мозга. Для всех искусственных клапанов сердца общий риск тромбоэмболии составляет около 2% в год, если не принимаются антикоагулянты. Инфаркт миокарда примерно в 2% случаев осложняется ишемическим инфарктом головного мозга; чаще это происходит в первые 2 недели после его развития. Чаще инфаркт локализуется в зоне кровоснабжения средней мозговой артерии, характерны очаги более 1,5 см в диаметре с вторичным геморрагическим пропитыванием. Возможны тромбоэмболии других органов (как вариант тромбоэмболического синдрома). В диагнозе такие инфаркты могут являться осложнением различных вариантов тромбоэмболического синдрома и не представлять собой самостоятельную нозологическую единицу.

Лакунарный инсульт (инфаркт) (ЛИ) обусловлен поражением небольших перфорирующих артерий, чаще при АГ и/или СД. Лакунарные инфаркты локализуются в подкорковых структурах (подкорковые ядра, внутренняя капсула, белое вещество семиовального центра, основание моста), размеры очагов не превышают 1,5 см.

Инсульт (инфаркт) другой известной этиологии, или другой уточненный подтип (ДУП) развивается вследствие разнообразных причин, таких, например, как васкулиты, тромбофилии, диссекции сосудов, мигрень и т.д. В диагнозе такие инфаркты нередко являются проявлением или осложнением различных заболеваний, т.к. не представляют собой самостоятельную нозологическую единицу.

Неуточненный инсульт (инфаркт), криптогенный инсульт (КИ) диагностируют при неустановленной причине его развития, или если есть две и более причины (например, стеноз соответствующей артерии головного мозга более 50% и фибрилляция предсердий).

Внутричерепные нетравматические кровоизлияния

Внутричерепные нетравматические кровоизлияния подразделяют на внутримозговые или паренхиматозные (обычно гипертензионные), субарахноидальные (чаще аневризматические), внутрижелудочковые, смешанные (паренхиматозные и субарахноидальные, чаще при артериовенозных пороках развития). Крайне редко наблюдаются нетравматические суб- и эпидуральные кровоизлияния.

Внутримозговые нетравматические кровоизлияния представлены гематомами и, значительно реже, первичной геморрагической инфильтрацией. Это наиболее распространенный вид нетравматических внутричерепных кровоизлияний и развивается нередко при разрыве микроаневризм в местах бифуркаций внутримозговых артерий у больных с АГ (гематома), а также в результате диapedеза (петехиальные кровоизлияния, первичное геморрагическое пропитывание при лейкозах, васкулитах, нарушениях свертываемости крови, интоксикации, авитаминозах и т.д.). Последние, в отличие от гематом, морфологически часто не отличимы от геморрагического инфаркта (с вторичным геморрагическим пропитыванием). Кровоизлияния типа первичного геморрагического пропитывания встречаются обычно в зрительных буграх и мосту мозга, и, как правило, не возникают в коре мозга и мозжечке.

Гематомы классифицируют на массивные, возникающие в результате разрыва относительно крупных артерий головного мозга, и небольшие («микрогематомы») при разрыве мелких ветвей мозговых артерий, обозначаемые как «шаровидные кровоизлияния».

Массивные гематомы делят на супратенториальные и субтенториальные; супратенториальные, в свою очередь, — на латеральные и медиальные (по отношению к внутренней капсуле), и на гематомы смешанной локализации. Выделяют гематомы, локализующиеся в белом веществе полушарий головного мозга — лобарные.

Гематомы бывают одиночными и множественными (до 3–4-х), одинаковой или разной давности. Гематомы локализуется чаще всего в подкорковых узлах головного мозга (зрительный

бугор, внутренняя капсула) и мозжечке. Массивные гематомы иногда охватывает всю массу подкорковых узлов, кровь прорывается в боковые, III и IV желудочки мозга, просачивается в область его основания.

Нередко гематомы возникают на фоне диффузных и мелкоочаговых множественных изменений ткани головного мозга, характерных для АГ, которые считаются предикторами массивных гематом. Гипертоническое лакунарное состояние способствует развитию массивных гематом.

По краям гематомы формируется глиомезодермальный рубец. В исходе гематомы и первичной геморрагической инфильтрации формируется киста с бурыми («ржавыми») стенками за счет отложений гемосидерина, значительно меньшая по объему, чем гематома в момент ее возникновения.

Субарахноидальные (нетравматические) кровоизлияния (САК). Их частота среди ОНМК составляет около 5%, наиболее часто они наблюдаются в возрасте 30-60 лет. Прежде всего, их следует дифференцировать с обусловленными черепно-мозговой травмой (ЧМТ), хотя для последней типичны суб- и эпидуральные кровоизлияния. В числе факторов риска развития САК называются курение, хронический алкоголизм (или хроническая алкогольная интоксикация) и однократное употребление алкоголя в больших количествах, АГ, избыточная масса тела.

САК может развиваться спонтанно, обычно вследствие разрыва артериальной аневризмы (по разным данным, от 50 до 85% случаев). Самая частая причина клинически значимого САК — разрыв мешотчатой аневризмы. САК могут развиваться также при других аномалиях развития сосудов (мальформации и др.), прорыве внутримозгового кровоизлияния в систему желудочков, нарушениях свертываемости крови и опухолях.

Приблизительно 90% случаев мешотчатых аневризм развивается в передних отделах виллизиева круга в местах отхождения основных ветвей, в 20-30% случаев наблюдают множественные аневризмы. Несмотря на то, что аневризмы иногда называют врожденными аномалиями развития, у новорожденных они отсутствуют и развиваются в течение длительного времени в результате дефекта средней оболочки артерии. Помимо генетических нарушений, затрагивающих внеклеточные белки

матрикса, высокий риск развития аневризм отмечают у больных с аутосомно-доминантным поликистозом почек.

Вероятность САК у лиц с аневризмами артерий головного мозга составляет около 1,3% в год (при аневризмах диаметром более 10 мм – около 50% в год). Также возможны кровоизлияния из-за других патологических изменений (артериовенозные мальформации, заболевания сосудов головного и спинного мозга, системные заболевания). Помимо этого, в числе их причин – кокаиновая наркомания, серповидно-клеточная анемия (обычно у детей); реже – прием антикоагулянтов, нарушения свертывающей системы крови и, даже, гипофизарный инфаркт.

Локализация САК зависит от места разрыва сосуда. Чаще всего она возникает при разрыве сосудов артериального виллизиева круга на нижней поверхности головного мозга. Обнаруживается скопление крови на базальной поверхности ножек мозга, моста, продолговатого мозга, височных долей. Реже очаг локализуется на верхнелатеральной поверхности мозга; наиболее интенсивные кровоизлияния в этих случаях прослеживаются по ходу крупных борозд.

Одним из наиболее частых осложнений САК является развитие вторичной очаговой ишемии головного мозга вследствие вазоспазма, нередко приводящей к смерти пациента.

В исходе формируется очаг склероза мягких мозговых оболочек бурого цвета (за счет отложений гемосидерина), возможно развитие спаек между оболочками головного мозга, сопровождающихся нарушениями циркуляции и резорбции ликвора, приводящими к гидроцефалии. Такой спаечный процесс при определенной локализации (теменная, височная доли и т.д.) может в дальнейшем служить причиной развития эпилепсии.

Первичные внутрижелудочковые кровоизлияния вызываются кровотечением из сосудистых сплетений боковых желудочков или, у недоношенных детей – из герминального матрикса.

Кровоизлияния при церебральной амилоидной ангиопатии. Церебральная амилоидная ангиопатия – заболевание, при котором в стенке сосудов среднего и мелкого калибра коры головного мозга и его оболочек откладываются амилоидогенные пептиды, соответствующие по структуре пептидам при бо-

лезни Альцгеймера. Эти отложения снижают прочность сосудистой стенки, что увеличивает риск кровоизлияния. Поскольку при церебральной амилоидной ангиопатии поражаются лишь сосуды мягкой мозговой оболочки и коры головного мозга, а сосуды белого вещества и глубоких подкорковых структур остаются интактными, локализация кровоизлияний на фоне данного заболевания отличается от гипертензивных паренхиматозных кровоизлияний. При церебральной амилоидной ангиопатии кровоизлияния развиваются в основном в коре больших полушарий, поэтому их часто называют лобарными (долевыми).

Гипертензионные энцефалопатии (гипертензионные цереброваскулярные заболевания)

Развиваются на фоне АГ (эссенциальной или ГБ, вторичных симптоматических АГ). К острым относятся, фактически, только гипертензионная энцефалопатия и лакунарные инфаркты головного мозга.

Гипертензионная энцефалопатия. Возникает при высоких цифрах АД (т.н. «злокачественная» форма ГБ и гипертонический криз) и сопровождается развитием фибриноидного некроза стенок сосудов, множественных петехиальных кровоизлияний (вариант внутримозговых нетравматических кровоизлияний) и быстро прогрессирующего отека головного мозга. Аналогичные изменения артериол на фоне нефросклероза наблюдается при этом в почках и известны под термином «нефросклероз Фара». Гипертензионную энцефалопатию, являющуюся острым состоянием, следует отличать от хронической ишемии головного мозга (ДЭ) при длительно протекающей АГ.

Субкортикальная (гипертоническая) лейкоэнцефалопатия. Характерна прогрессирующая деструкция миелина и части аксонов волокон белого вещества полушарий головного мозга с формированием спонгиозоформных изменений белого вещества и глиоза, обусловленных гипоксией и его персистирующим отеком на фоне тяжелого и распространенного склероза и гиалиноза артериол с выраженным сужением и облитерацией их просвета. Эти диффузные изменения, как правило, сочетаются с лакунарными инфарктами – мелкоочаговыми инфарктами белого вещества и других глубинных структур головного мозга. Макроскопически незаметное разрушение коры головного мозга с

сохранением одних клеточных слоев и поражением других (гибель нейронов и глиоз) называют псевдоламинарным некрозом.

Хроническая ишемия головного мозга

Хроническая ишемия головного мозга (ХИМ) – медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга, возникшая вследствие диффузного и/или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения.

Понятию «хроническая ишемия головного мозга» близки термины ДЭ, сосудистая энцефалопатия, атеросклеротическая энцефалопатия, хроническая ишемическая болезнь мозга, цереброваскулярная недостаточность. Из вышеперечисленных терминов в современной отечественной медицине наиболее часто используется понятие «дисциркуляторная энцефалопатия». Термин «дисциркуляторная энцефалопатия» предложен в 1958 году Г.А. Максудовым и В.М. Коганом и был позднее включен в классификацию поражений головного и спинного мозга, обозначая медленно прогрессирующую недостаточность кровоснабжения, приводящую к нарастающим диффузным структурным изменениям с нарушением мозговых функций. Однако, в МКБ-10 и международных классификациях данный термин отсутствует. Среди близких состояний в МКБ-10 упоминаются «ишемия мозга (хроническая)», «церебральный атеросклероз» (но как нозологическая единица в диагнозе не употребляется) и «другие уточненные поражения сосудов мозга».

Морфологически характерны ишемические изменения нейронов с реактивной пролиферацией глии (глиоз). При гибели небольших групп пирамидных клеток коры большого мозга говорят о «ламинарном некрозе». Наиболее часто поражения развиваются на границе бассейнов передней и среднемозговой артерий, где в силу особенностей ангиоархитектоники имеются благоприятные условия для гипоксии – слабое анастомозирование сосудов. Здесь иногда обнаруживаются очаги коагуляционного некроза, называемые также «обезвоженными инфарктами». При длительной ишемии возникает атрофия коры большого мозга.

Клинически выявляемая энцефалопатия бывает, как правило, смешанной этиологии. При наличии основных факторов развития ХИМ все остальное многообразие причин данной патологии можно трактовать как дополнительные причины.

Согласно рекомендациям Научного центра неврологии РАН, выделяют три стадии (степени тяжести) ДЭ:

I стадия (начальных проявлений). Преобладают субъективные симптомы (головная боль, головокружение, шум в голове, повышенная утомляемость, снижение внимания, неустойчивость при ходьбе, нарушение сна). Характерны легкие псевдобульбарные проявления, оживление сухожильных рефлексов, анизорефлексия, снижение постуральной устойчивости, уменьшение длины шага, замедление ходьбы. При нейропсихологическом исследовании выявляют умеренные когнитивные нарушения лобно-подкоркового характера (нарушения памяти, внимания, познавательной активности) или неврозоподобные расстройства, главным образом, астенического типа, которые, однако, могут быть компенсированы и существенным образом не ограничивают социальную адаптацию.

II стадия (субкомпенсации). Характерно формирование четких клинических синдромов, существенно снижающих функциональные возможности больного: клинически явных когнитивных нарушений, связанных с дисфункцией лобных долей и выражающихся в снижении памяти, замедлении психических процессов, нарушении внимания, мышления, способности планировать и контролировать свои действия, выраженных вестибуломожжечковых расстройств, псевдобульбарного синдрома, постуральной неустойчивости и нарушений ходьбы, реже паркинсонизма, апатии, эмоциональной лабильности, депрессии, повышенной раздражительности и расторможенности. Возможны легкие тазовые расстройства, вначале в виде учащенного мочеиспускания в ночное время. На этой стадии страдает профессиональная и социальная адаптация больного, значительно снижается его работоспособность, но он сохраняет способность обслуживать себя. Данная стадия соответствует II–III группе инвалидности.

III стадия (декомпенсации). Характерны те же синдромы, что и при II стадии, но их инвалидизирующее влияние существенно возрастает. Когнитивные нарушения достигают степени умеренной или тяжелой деменции и сопровождаются грубыми

аффективными и поведенческими нарушениями (грубым снижением критики, апатико-абулическим синдромом, расторможенностью, эксплозивностью). Развиваются грубые нарушения ходьбы и постурального равновесия с частыми падениями, выраженные мозжечковые расстройства, тяжелый паркинсонизм, недержание мочи. Как правило, отмечается сочетание нескольких основных синдромов. Нарушается социальная адаптация, больные постепенно утрачивают способность обслуживать себя и нуждаются в постороннем уходе. Данная стадия соответствует I–II группе инвалидности.

Вышеуказанные симптомы, характерные для ХИМ, могут возникать и при различных соматических заболеваниях, онкологических процессах. Кроме того, такие жалобы зачастую входят в симптомокомплекс пограничных психических расстройств и эндогенных психических процессов.

Большие трудности вызывает клиническая и, иногда, морфологическая дифференциальная диагностика ХИМ с различными нейродегенеративными заболеваниями, которым, как правило, свойственны когнитивные расстройства и какие-либо очаговые неврологические проявления. К таким заболеваниям относятся прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальная дегенерация, мультисистемная атрофия, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера. Кроме того, приходится дифференцировать ХИМ от нормотензивной гидроцефалии, идиопатической дисбазии с атаксией.

Сосудистые (атеросклеротические) деменции и синдром Паркинсона

Деменция – это синдром, характеризующийся нарушениями в мнестической и других когнитивных сферах, включая речь, ориентировку, абстрактное мышление, праксис. Эти нарушения должны быть выражены настолько, чтобы приводить к затруднениям в обыденной жизни и (или) профессиональной деятельности. Часто деменция сопровождается изменениями личности или эмоционально аффективными расстройствами, однако уровень сознания остается неизменным. К деменции не относят изолированные нарушения отдельных когнитивных функций,

например, афазию, при которой интеллект как таковой может существенно не страдать.

Выделяют следующие виды деменции:

- при болезни Альцгеймера (синдром, код F00 по МКБ-10);
- сосудистая деменция (синдром или нозологическая единица, код F01 по МКБ-10);
- деменция при других болезнях, классифицированных в других разделах (синдромы, код F02 по МКБ-10);
- деменция неуточненная (код F03 по МКБ-10);
- дефицитарные органические психические расстройства (код F04 по МКБ-10).

Наиболее частыми у пожилых больных являются деменция при болезни Альцгеймера (50-60%), при ЦВЗ (5-10%), либо при их сочетании (15-20%).

Синдром (болезнь) Паркинсона также может быть обусловлен ишемическим поражением головного мозга. Сосудистый синдром Паркинсона может быть и нозологической формой и синдромом (код G21.4 из класса «Болезни нервной системы» МКБ-10).

Диффузные острые ишемические (гипоксические) изменения головного мозга (постреанимационная и постгипоксическая энцефалопатия)

Достаточно условно в группу ЦВЗ иногда включают синдром постреанимационной (постгипоксической) энцефалопатии, которая иногда может выступать в диагнозе в виде нозологической единицы. Распространенное ишемическое (гипоксическое) повреждение головного мозга бывает обусловлено общим нарушением его кровоснабжения, возникающим обычно при снижении уровня систолического АД ниже 50 мм рт. ст. (например, при остановке сердца, шоке, тяжелой артериальной гипотензии, гиповолемии). Исход зависит от выраженности и продолжительности ишемии. Распространенная умеренная или преходящая ишемия может привести к необратимым изменениям ткани головного мозга. По сравнению с глиальными клетками нейроны значительно чувствительнее к гипоксии. Популяции нейронов, расположенные в различных структурах ЦНС, отличаются по восприимчивости к кратковременной ишемии: наиболее чувствительны пирамидальные клетки сектора Зомме-

ра СА1 гиппокампа, клетки Пуркинье мозжечка и пирамидальные нейроны коры головного мозга. При тяжелой общей церебральной ишемии развивается распространенная гибель нейронов, независимо от их чувствительности. В связи с необратимыми изменениями у выживших пациентов часто развивается вегетативное состояние.

Нарушения кровообращения спинного мозга

Инфаркты спинного мозга возникают при тромбозе и эмболии артерий, атероматозе аорты, аортитах, расслаивающейся аневризме аорты, при которых может произойти закрытие устьев задних межреберных артерий и отходят корешковые артерии, питающие спинной мозг. При закупорке передней спинномозговой артерии некрозу подвергаются вентральные две трети сегментов, при закупорке задней спинномозговой артерии – их дорсальные трети. Возникновение инфарктов в бассейнах этих артерий может быть обусловлено снижением в них кровотока из-за «стил»-синдрома, развивающегося при стенозе перешейка аорты. Длительное пережатие аорты во время операций может быть причиной возникновения инфарктов в этих же бассейнах. При тромбозе вен спинного мозга его сегменты в бассейне этих вен подвергаются некрозу с геморрагическим компонентом. Нарушения венозного оттока происходят и при «объемных» эпидуральных метастазах опухолей.

Интрамедуллярные кровоизлияния, распространяющиеся по длинной оси спинного мозга в виде штифта, возникают при сосудистых мальформациях, метастазах (из неправильно сформированных сосудов в них) и травматических повреждениях спинного мозга.

САК в спинной мозг наблюдают при разрывах аневризм спинномозговых артерий. Кровь может попасть в субарахноидальное пространство при интракраниальных САК в области задней черепной ямки, что не следует относить к САК в спинной мозг.

Микрокровоизлияния и инфаркты спинного мозга разной давности характерны для ангиодисгенетической некротизирующей миелопатии (синдром Фуа-Алажуанина), при которой от-

мечают крупные, местами закрывающие поверхность спинного мозга варикозоподобные сосудистые клубки, артериовенозные мальформации, эктопию нейронов, аксональные сфероиды в сером и белом веществе, корешках спинномозговых нервов, невромopodobные образования на этих же корешках.

Нарушения кровообращения в спинном мозге с деструкцией миелина и «штифтовыми» некрозами в вентральном отделе задних канатиков наблюдают при интравитальной смерти головного мозга, так как фрагменты некротизированной ткани мозжечка, попавшие в субарахноидальное пространство шейной части спинного мозга, сдавливают сосуды.

ГЛАВА 2. ФАКТОРЫ РИСКА И ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

2.1. Общие аспекты этиопатогенеза цереброваскулярных заболеваний

В последние десятилетия накоплен огромный фактический материал, отражающий зависимость заболеваемости от разных эндогенных и экзогенных факторов, принимающих прямое или косвенное участие в патогенезе вышеуказанных заболеваний. По современным представлениям, факторы риска – это потенциально опасные для здоровья особенности поведенческого, биологического, экологического, генетического, социального характера окружающей среды, повышающие вероятность развития заболеваний, их прогрессирования и неблагоприятного исхода. Однако, колоссальный массив сведений о факторах риска, накопленный исследователями за последние 50 лет, не привел к решению основной задачи профилактики – снижению заболеваемости.

За редким исключением этиопатогенез ЦВЗ чрезвычайно сложен и включает комплексное взаимодействие многочисленных патогенных и лечебных факторов (климат, диета, физическая активность, черепно-мозговые травмы, вредные привычки, психологические, генетические особенности и др.).

Согласно определению, приведенному Н.А. Мухиным и В.С. Моисеевым, под факторами риска (ФР) понимаются ряд моментов внешней и внутренней среды, которые:

- ассоциированы с большой частотой возникновения заболеваний, по данным одномоментных популяционных исследований;
- увеличивают риск развития заболеваний, по данным проспективных популяционных исследований;
- их устранение или коррекция способствует снижению риска развития заболевания или предупреждению обострений.

Согласно ВОЗ, установлено свыше 300 ФР, связанных с инсультом, которые сведены к четырем категориям:

1. Основные модифицируемые ФР (высокое АД, атеросклероз, курение, гиподинамия, ожирение, нездоровая диета, СД).

2. Другие модифицируемые ФР (социальный статус, психические расстройства, эмоциональное перенапряжение, злоупотребление алкоголем или наркотиками, определенные медикаменты).

3. Немодифицируемые ФР (возраст, наследственность, национальность, пол).

4. «Новые» ФР (гипергомоцистеинемия, васкулиты, аномальное свертывание крови). Сюда же можно включить хроническую болезнь почек.

Причины как острых, так и хронических нарушений мозгового кровообращения едины. Среди основных этиологических факторов рассматривают атеросклероз и АГ, нередко выявляют сочетание этих двух состояний.

Характерной чертой на сегодняшний день стало существенное «омоложение» АГ и атеросклероза. Манифестация заболеваний атеросклеротического генеза стала часто встречаться даже в 30-40-летнем возрасте. Не меньшее патогенетическое значение имеет характерное для значительных категорий населения состояние хронического психоэмоционального стресса, что в сочетании с нарушениями питания и беспорядочным образом жизни, а также неблагоприятными экологическими факторами приводит к раннему развитию изменений, типичных для старения мозга (ослаблению биосинтеза белков в нейронах головного мозга, нарушению проницаемости клеточных мембран, дестабилизации нейромедиаторных систем и т.д.).

Главное звено в патогенезе ЦВЗ – эндотелиальная дисфункция (ЭД) и изменение реологических свойств крови, которые лежат в основе тромбообразования. Однако, несмотря на наличие универсальных закономерностей, процесс острой или хронической церебральной ишемии индивидуален и особенности его течения определяют компенсаторными возможностями мозгового кровотока, фоновым состоянием метаболизма мозга и реактивностью нейроиммуноэндокринной системы.

Компенсаторные и ауторегулирующие механизмы мозга в совокупности с гуморальными факторами гомеостаза столь мощны и биологически эффективны, что в каждый текущий момент времени могут обеспечивать адекватные энергетические потребности нервной системы и сохранять клиническое благополучие. Но когда наступает истощение этих механизмов, срывается

ауторегуляции в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда (тромбоз, эмболия), либо повреждения целостности сосудистой стенки, возникает клиническое событие – инсульт. Поэтому в современной неврологии господствует доктрина о динамическом характере и потенциальной обратимости церебральной ишемии и необходимости проведения неотложных мероприятий по восстановлению мозгового кровотока и защите мозга от ишемического поражения. Тем более, изучены основные закономерности острейшего периода ишемического нарушения церебральной гемодинамики и показано, что ведущими звеньями возникающего при инсульте патологического каскада являются глутаматная «эксайтотоксичность» с активацией внутриклеточных ферментов и накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , повышение синтеза оксида азота и формирование оксидантного стресса, развитие локальной воспалительной реакции, повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и внутримозговые микроциркуляторные нарушения.

Генетические факторы (латентные и пожизненные ФР) относятся к основным немодифицируемым ФР и получают все больше внимания в клинических исследованиях сосудистых заболеваний (использование данных генетического тестирования). Однако, ассоциативные исследования между определенными генотипами и заболеваниями часто трудновоспроизводимы. Чрезвычайная сложность клеточных и молекулярных механизмов, опосредующих влияние молекулярных генов на физиологию человека, позволяет предполагать, что исследования ассоциаций генотип–фенотип будут иметь одно из самых низких соотношений сигнал/шум среди любых других видов эпидемиологических исследований типа случай–контроль. В самом деле, патогенное влияние многих генетических факторов проявляется только при определенных условиях жизнедеятельности организма (курение, алкоголь, прием определенных медикаментов или наркотиков). Например, присутствие варианта Лейден увеличивает риск тромботических событий в 2,6 раза. Когда же пациентки, имеющие данный нуклеотидный вариант гена F5 (или другие генетические дефекты, влияющие на свертываемость крови), принимают пероральные противозачаточные средства, риск синус-тромбозов возрастает почти в 30 раз, делая, таким

образом, тромбоз синусов практически неизбежным. В связи с этим, все внешние факторы, такие как диета и образ жизни, теоретически могут быть правильно скорректированы для минимизации риска сосудистых заболеваний. Таким образом, генетические факторы предоставляют уникальную возможность составления индивидуальной долговременной профилактики ЦВЗ в соответствии с индивидуальными генетическими особенностями пациентов.

Несмотря на многочисленные ФР, различают следующие наиболее значимые клинико-патогенетические варианты хронических форм ЦВЗ:

- Атеросклеротический – характерно поражение крупных магистральных и внутричерепных сосудов по типу стеноза при развитости и сохранности коллатеральных путей кровообращения.

- Гипертонический – патологический процесс развивается в более мелких ветвях сосудистой системы головного мозга (субкортикальная артериосклеротическая энцефалопатия, энцефалопатия Бинсвангера – развитие лакунарных зон ишемии и тяжелых нейropsychологических нарушений с эпилептическим синдромом). При данном варианте часто развивается мультиинфарктная энцефалопатия – множественные, преимущественно лакунарные, мелкие инфаркты, возникающие на фоне АГ, при мелких кардиогенных эмболиях, ангиопатиях и коагулопатиях (антифосфолипидный синдром, васкулиты и т.д.).

- Кардиогенный – в развитии нарушений мозгового кровообращения патология сердца играет более значительную роль, чем предполагалось ранее. Так, кардиогенная тромбоэмболия сосудов мозга является причиной 15-20% всех случаев возникновения ишемического инсульта. Не меньшее значение в развитии хронических форм поражения мозга имеют расстройства системной гемодинамики кардиального генеза. Они могут быть как причиной прогрессирующей глобальной ишемии мозга, так в условиях стенозирующего поражения мозговых сосудов приводить к развитию преходящей или стойкой очаговой ишемии мозга.

К хронической недостаточности мозгового кровообращения могут привести и другие ССЗ, особенно сопровождающиеся признаками ХСН, нарушения сердечного ритма (как постоянные, так и пароксизмальные формы аритмии), нередко

приводящие к падению системной гемодинамики. Имеет значение и аномалия сосудов головного мозга, шеи, плечевого пояса, аорты, особенно ее дуги, которые могут не проявляться до развития в этих сосудах атеросклеротического, гипертонического или иного приобретенного процесса. Большую роль в развитии хронической недостаточности мозгового кровообращения в последнее время отводят венозной патологии, не только интра-, но и экстракраниальной. Определенную роль в формировании ХИМ могут играть компрессии сосудов, как артериальных, так и венозных. Учитывать следует не только спондилогенное влияние, но и сдавление измененными соседними структурами (мышцами, фасциями, опухолями, аневризмами). Неблагоприятно на мозговой кровоток влияет низкое АД, особенно у пожилых людей. У этой группы больных может развиваться поражение мелких артерий головы, связанное с сенильным артериосклерозом. Еще одной причиной хронической недостаточности мозгового кровообращения у пожилых пациентов бывает церебральный амилоидоз – отложение амилоида в сосудах мозга, приводящее к дегенеративным изменениям стенки сосудов с возможным их разрывом.

Весьма часто хроническую недостаточность мозгового кровообращения выявляют у больных СД, у них развиваются не только микро-, но макроангиопатии различной локализации. К ХИМ могут приводить и другие патологические процессы: ревматизм и иные заболевания из группы коллагенозов, специфические и неспецифические васкулиты, заболевания крови и т.д. Однако, в МКБ-10 эти состояния совершенно справедливо классифицируют в рубриках указанных нозологических форм, что определяет правильную тактику лечения.

Как правило, клинически выявляемая энцефалопатия бывает смешанной этиологии. При наличии основных факторов развития хронической недостаточности мозгового кровообращения все остальное многообразие причин данной патологии можно трактовать как дополнительные причины. Выделение дополнительных факторов, значительно отягощающих течение ХИМ, необходимо для разработки правильной концепции этиопатогенетического и симптоматического лечения.

2.2. Этиопатогенез хронической недостаточности мозгового кровообращения

Причины ХИМ:

1. Основные:

- атеросклероз;
- артериальная гипертензия.

2. Дополнительные:

- болезни сердца с признаками хронической недостаточности кровообращения;
- нарушения сердечного ритма;
- аномалии сосудов, наследственные ангиопатии;
- венозная патология;
- компрессия сосудов;
- артериальная гипотензия;
- церебральный амилоидоз;
- сахарный диабет;
- васкулиты;
- заболевания крови.

Патогенез ХИМ. Указанные выше заболевания и патологические состояния приводят к развитию хронической гипоперфузии мозга, то есть к длительному недополучению мозгом основных метаболических субстратов (кислорода и глюкозы), доставляемых током крови. При медленном прогрессировании дисфункции мозга, развивающейся у больных с хронической недостаточностью мозгового кровообращения, патологические процессы разворачиваются, прежде всего, на уровне мелких мозговых артерий (церебральная микроангиопатия). Распространенное поражение мелких артерий вызывает диффузное двустороннее ишемическое поражение, в основном белого вещества, и множественные лакунарные инфаркты в глубинных отделах мозга. Это приводит к нарушению нормальной работы мозга и развитию неспецифических клинических проявлений — энцефалопатии.

Для адекватной работы мозга необходим высокий уровень кровоснабжения. Головной мозг, масса которого составляет 2,0-2,5% массы тела, потребляет 20% циркулирующей в организме крови. Величина мозгового кровотока в полушариях в среднем составляет 50 мл на 100 г/мин. Но в сером веществе она в 3-4

раза выше, чем в белом, а также существует относительная физиологическая гиперперфузия в передних отделах мозга. С возрастом величина мозгового кровотока снижается, исчезает и фронтальная гиперперфузия, что играет свою роль в развитии и нарастании хронической недостаточности мозгового кровообращения. В условиях покоя потребление мозгом кислорода составляет 4 мл на 100 г/мин, что соответствует 20% всего кислорода, поступающего в организм. Потребление глюкозы составляет 30 мкмоль на 100 г/мин.

В сосудистой системе мозга выделяют 3 структурно-функциональных уровня:

- магистральные артерии головы (МАГ) – сонные и позвоночные, несущие кровь к мозгу и регулирующие объем мозгового кровотока;
- поверхностные и перфорирующие артерии мозга, распределяющие кровь по различным регионам мозга;
- сосуды микроциркуляторного русла, обеспечивающие метаболические процессы.

При атеросклерозе изменения первоначально развиваются преимущественно в МАГ и артериях поверхности мозга. При АГ страдают, прежде всего, перфорирующие интрацеребральные артерии, питающие глубинные отделы мозга. Со временем при обоих заболеваниях процесс распространяется на дистальные отделы артериальной системы и происходит вторичная перестройка сосудов микроциркуляторного русла. Клинические проявления хронической недостаточности мозгового кровообращения, отражающие ангиоэнцефалопатию, развиваются, когда процесс локализуется преимущественно на уровне микроциркуляторного русла и в мелких перфорирующих артериях.

В связи с этим, мера профилактики развития ХИМ и ее прогрессирования – адекватное лечение основного фонового заболевания или заболеваний.

Мозговой кровоток зависит от перфузионного давления (разницы между системным АД и венозным давлением на уровне субарахноидального пространства) и сопротивления мозговых сосудов. В норме благодаря механизму ауторегуляции мозговой кровоток остается стабильным, несмотря на колебания

АД от 60 до 160 мм рт.ст. При поражении церебральных сосудов (липогиалиноз с развитием ареактивности сосудистой стенки) мозговой кровотока становится в большей степени зависимым от системной гемодинамики.

При длительно существующей АГ отмечают смещение верхней границы систолического давления, при котором мозговой кровотока остается все еще стабильным и довольно долго не происходит нарушений ауторегуляции.

Адекватная перфузия мозга поддерживается при этом повышением сосудистого сопротивления, что, в свою очередь, приводит к увеличению нагрузки на сердце. Предполагают, что адекватный уровень мозгового кровотока возможен до тех пор, пока не произойдут выраженные изменения мелких внутримозговых сосудов с формированием лакунарного состояния, свойственного АГ. Следовательно, существует определенный запас времени, когда своевременное лечение АГ может предотвратить образование необратимых изменений в сосудах и мозге или уменьшить степень их выраженности.

Если в основе ХИМ лежит только АГ, то правомерно употребление термина «гипертоническая энцефалопатия». Тяжелые гипертонические кризы – всегда срыв ауторегуляции с развитием острой гипертонической энцефалопатии, всякий раз усугубляющей явления хронической недостаточности мозгового кровообращения.

Известна определенная последовательность атеросклеротического поражения сосудов: сначала процесс локализуется в аорте, затем в коронарных сосудах сердца, далее в сосудах мозга и позже – в конечностях. Атеросклеротическое поражение сосудов мозга бывает, как правило, множественным, локализуясь в экстра- и интракраниальных отделах сонных и позвоночных артерий, а также в артериях, формирующих виллизиев круг и его ветвях.

Многочисленными исследованиями показано, что гемодинамически значимые стенозы развиваются при сужении просвета МАГ на 70-75%. Но мозговой кровотока зависит не только от выраженности стеноза, но и от состояния коллатерального кровообращения, способности мозговых сосудов изменять свой диаметр. Указанные гемодинамические резервы мозга позволяют существовать бессимптомным стенозам без клинических проявлений. Однако, даже при гемо-

динамически незначимом стенозе будет практически обязательно развиваться ХИМ. Для атеросклеротического процесса в сосудах головного мозга характерны не только локальные изменения в виде бляшек, но и гемодинамическая перестройка артерий на участке, локализованном дистальнее стеноза или окклюзии.

Большое значение имеет и структура бляшек. Так называемые нестабильные бляшки приводят к развитию артерио-артериальных эмболий и ОНМК, чаще по типу ТИА. Кровоизлияние в такую бляшку сопровождается быстрым увеличением ее объема с нарастанием степени стеноза и усугублением признаков ХИМ.

При поражении МАГ мозговой кровоток становится очень зависимым от системных гемодинамических процессов. Особенно чувствительны такие пациенты к АГ, способной привести к падению перфузионного давления и нарастанию ишемических расстройств в головном мозге.

В последние годы рассматривают два основных патогенетических варианта ХИМ. В их основу положены морфологические признаки — характер повреждения и преимущественная локализация. При диффузном двустороннем поражении белого вещества выделяют лейкоэнцефалопатический, или субкортикальный, бисвангеровский вариант ДЭ. Второй — лакунарный вариант с наличием множественных лакунарных очагов. Однако, на практике нередко встречаются смешанные варианты. На фоне диффузного поражения белого вещества обнаруживают множественные мелкие инфаркты и кисты, в развитии которых, помимо ишемии, важную роль могут играть повторные эпизоды церебральных гипертонических кризов. При гипертонической ангиоэнцефалопатии лакуны бывают расположены в белом веществе лобной и теменной долей, скорлупе, мосту, таламусе, хвостом ядра.

Лакунарный вариант чаще всего обусловлен непосредственной окклюзией мелких сосудов. В патогенезе же диффузного поражения белого вещества ведущую роль играют повторные эпизоды падения системной гемодинамики — артериальной гипотензии. Причиной падения АД могут быть

неадекватная антигипертензивная терапия, снижение сердечного выброса, например, при пароксизмальных нарушениях сердечного ритма. Имеют также значение упорный кашель, хирургические вмешательства, ортостатическая артериальная гипотензия вследствие вегетативно-сосудистой недостаточности. При этом даже незначительное снижение АД может приводить к ишемии в концевых зонах смежного кровоснабжения.

Указанные зоны нередко бывают клинически «немыми» даже при развитии инфарктов, что приводит к формированию мультиинфарктного состояния. В условиях хронической гипоперфузии — основного патогенетического звена хронической недостаточности мозгового кровообращения — механизмы компенсации могут истощаться, энергетическое обеспечение мозга становится недостаточным, в результате сначала развиваются функциональные расстройства, а затем и необратимое морфологическое повреждение. При хронической гипоперфузии мозга выявляют замедление мозгового кровотока, уменьшение содержания кислорода и глюкозы в крови (энергетический голод), оксидантный стресс, сдвиг метаболизма глюкозы в сторону анаэробного гликолиза, лактат-ацидоз, гиперосмолярность, капиллярный стаз, склонность к тромбообразованию, деполаризацию клеточных мембран, активацию микроглии, начинающей синтезировать нейротоксины, что, наряду с другими патофизиологическими процессами, приводит к гибели клеток. У больных с церебральной микроангиопатией нередко выявляют и гранулярную атрофию корковых отделов.

Мультифокальное патологическое состояние мозга с преимущественным поражением глубоких отделов приводит к нарушению связей между корковыми и подкорковыми структурами и формированию так называемых «синдромов разобщения». Снижение мозгового кровотока облигатно сочетается с гипоксией и приводит к развитию энергетического дефицита и оксидантного стресса — универсального патологического процесса, одного из основных механизмов повреждения клеток при ишемии мозга. Развитие оксидантного стресса возможно в условиях как недостаточности, так и избыточности кислорода. Ишемия оказывает повреждающее воздействие на антиоксидантную систему, приводя к патологи-

ческому пути утилизации кислорода – образованию его активных форм в результате развития цитотоксической (биоэнергетической) гипоксии. Высвободившиеся свободные радикалы опосредуют повреждение клеточных мембран и митохондриальную дисфункцию.

Острые и хронические формы ишемического нарушения мозгового кровообращения могут переходить одна в другую. Ишемический инсульт, как правило, развивается на уже измененном фоне. У больных выявляют морфофункциональные, гистохимические, иммунологические изменения, обусловленные предшествующим дисциркуляторным процессом (в основном атеросклеротической или гипертонической ангиэнцефалопатией), признаки которого значительно нарастают в постинсультном периоде. Острый ишемический процесс, в свою очередь, запускает каскад реакций, часть из которых завершается в остром периоде, а часть сохраняется на неопределенный срок и способствует возникновению новых патологических состояний, приводящих к нарастанию признаков ХИМ.

Патофизиологические процессы в постинсультном периоде проявляются дальнейшим повреждением ГЭБ, микроциркуляторными нарушениями, изменением иммунореактивности, истощением системы антиоксидантной защиты, прогрессированием ЭД, истощением антикоагулянтных резервов сосудистой стенки, вторичными метаболическими расстройствами, нарушением компенсаторных механизмов. Происходит кистозная и кистозно-глиозная трансформация поврежденных участков мозга, отграничивающая их от морфологически не поврежденных тканей. Однако на ультраструктурном уровне вокруг некротизированных клеток могут сохраняться клетки с апоптозоподобными реакциями, запущенными в остром периоде инсульта. Все это приводит к усугублению ХИМ, возникающей до инсульта.

Прогрессирование же цереброваскулярной недостаточности становится ФР развития повторного инсульта и сосудистых когнитивных расстройств вплоть до деменции.

Постинсультный период характеризуется нарастанием патологии сердечно-сосудистой системы и нарушениями не только церебральной, но и общей гемодинамики.

В резидуальном периоде ишемического инсульта отмечают истощение антиагрегационного потенциала сосудистой стенки, приводящее к тромбообразованию, нарастанию степени выраженности атеросклероза и прогрессированию недостаточности кровоснабжения мозга. Особое значение этот процесс имеет у пожилых больных. В этой возрастной группе, независимо от предшествующего инсульта, отмечают активизацию системы свертывания крови, функциональную недостаточность противосвертывающих механизмов, ухудшение реологических свойств крови, расстройства системной и локальной гемодинамики. Процессы старения нервной, дыхательной, сердечно-сосудистой системы приводит к нарушению ауторегуляции мозгового кровообращения, а также к развитию или нарастанию гипоксии мозга, в свою очередь, способствующей дальнейшему повреждению механизмов ауторегуляции.

Улучшение мозгового кровотока, ликвидация гипоксии, оптимизация метаболизма могут уменьшить выраженность нарушения функций и способствовать сохранению мозговой ткани. В связи с этим, весьма актуальны своевременная диагностика ХИМ и адекватное лечение.

2.3. Этиопатогенез острых нарушений мозгового кровообращения

Концепция ФР ОНМК построена на многочисленных исследованиях, которые говорят о преобладании их среди больных, перенесших инсульт. Установлено, что при сочетании нескольких неблагоприятных факторов предрасположение к инсульту увеличивается. Существует классификация ФР, в которой они разделяются на контролируемые и неконтролируемые.

К корригируемым ФР относятся следующие.

1. АГ – один из наиболее значимых независимых ФР, встречающийся у 50-97% больных инсультом. Тесная связь между уровнем АД и частотой развития инсульта показана в многочисленных крупномасштабных исследованиях: ВВВ,

MIDAS, STONE, VHAS, ELSA, STOP-Hypertension-2, PROGRESS, ASCOT, LIFE и др. Спазм артериальной стенки на фоне хронической АГ снижает мозговой кровоток. АГ повышает риск развития инсульта в 4-6 раз, но поддается эффективному лечению с помощью антигипертензивных средств. Выявлена прямая зависимость риска инсульта от уровня АД. При повышении диастолического АД (ДАД) на 10 мм рт. ст. риск развития инсульта возрастает почти в два раза, причем более выражено его воздействие среди лиц молодого и среднего возраста. При этом, как показывают исследования, даже относительно небольшое снижение уровня АД (в частности, ДАД на 6 мм рт. ст.) снижает риск инсульта. В настоящее время показана значимость антигипертензивной терапии в снижении риска развития повторного инсульта и всех сосудистых осложнений. Очевидные преимущества снижения АД показаны для больных с инсультом или ТИА в анамнезе. У этой категории больных гипотензивную терапию проводят с осторожностью, чтобы не допустить значительного снижения АД и перфузионного давления, что имеет большое значение для лиц пожилого возраста, у которых имеются стенозы или закупорки вне- и внутричерепных артерий. Следует постоянно контролировать колебания уровня АД и своевременно осуществлять адекватные меры для его коррекции. Мировой опыт ученых последних десятилетий показывает, что благодаря только одному контролю за АД получилось снизить случаи инсульта на 50%.

2. Многочисленные исследования выявили, что наличие заболеваний сердца увеличивает риск инсульта вдвое. Половина всех случаев КЭИ связана с мерцательной аритмией, заболеваемость которой увеличивается с возрастом. Мерцательная аритмия увеличивает риск развития инсульта в 5 раз. Мерцательная аритмия – это нерегулярные сердечные сокращения, нарушают сердечную функцию и приводят к застою крови в некоторых отделах сердца. Кровь, которая не перемещается по телу, способна сворачиваться и превращаться в тромбы. Затем сокращения сердца способствуют отделению части тромба в общий кровоток, что, в свою очередь, приводит к закупорке мелких сосудов головного мозга и соответственно к

нарушению мозгового кровообращения. Мерцательная аритмия может быть диагностирована посредством электрокардиографии (ЭКГ). Однако, этот ФР можно значительно снизить с помощью антитромботических средств, т.е. средств, уменьшающих свертываемость крови (наиболее часто для этого применяется аспирин или варфарин).

3. Перенесенные ТИА и малый инсульт в анамнезе у 40% больных приводит к развитию ишемического инсульта в течение 5 лет (у 20% в течение 1-го месяца, у 50% – первого года). При наличии данных состояний в анамнезе риск развития инсульта можно снизить путем адекватного лечения, назначенного врачом.

4. СД является независимым фактором риска ССЗ, включая инсульт, а также хроническую болезнь почек, и встречается при инсульте в 15-33% случаев. СД можно контролировать путем соблюдения больным соответствующей диеты и применения противодиабетических средств.

5. Перенесенный инфаркт миокарда – у 8% мужчин и у 11% женщин в течение 6 лет после инфаркта миокарда развивается инсульт; риск его развития можно снизить с помощью соответствующего лечения.

6. Курение – увеличивает риск развития инсульта на 40% у мужчин и на 60% у женщин. Риск, связанный с курением относится к пациентам всех возрастов, обоих полов (у женщин инсульт развивается в 2 раза чаще, у мужчин в 1,5 раза, чем у некурящих), и ко всем этническим группам. Механизм влияния этого фактора связан с развитием атеросклероза. Доказано влияние курения на концентрацию фибриногена, уровень агрегации тромбоцитов, уровень гематокрита и вязкость крови. При отказе от курения в течение небольшого промежутка времени значительно уменьшается риск возникновения инсульта. Риск развития ОНМК при воздержании от курения с каждым годом существенно снижается, и по истечении 5 лет после отказа от курения риск возникновения инсульта у курильщиков практически не будет отличаться от такового у людей не курящих.

7. Дисфункция свертывающей системы крови, повышенное тромбообразование (тромбозы и тромбоэмболии) и заболевания, связанные с нарушениями кровообращения, довольно часто вызывают расстройство мозговой микроциркуляции. Проблемы

кровообращения обычно лечатся медикаментозно. В некоторых случаях для устранения проблем с кровообращением требуется оперативное вмешательство. По данным исследований, проведенных в 1992 г. Американской врачебной ассоциацией, причиной инфаркта мозга являются: в 30% случаев – артерио-артериальные тромбозы из экстракраниальных артерий, в 20-25% случаев – внутрисердечные тромбы, в 15-20% возникают лакунарные инфаркты, а в 30% случаев причина развития инсульта остается неизвестной.

8. Неправильное питание, избыточное употребление жирной пищи и соли также являются ФР возникновения и развития инсульта. Данный фактор легко устраняется корректировкой повседневного рациона питания, путем ограничения содержания натрия и холестерина и увеличения количества свежих фруктов и овощей.

9. Гиперхолестеринемия и гиперлипидемия как основные причины возникновения атеросклероза и соответственно возможного ФР инсульта в наибольшей степени изучены в отношении влияния на патологию сосудов. Гиперхолестеринемия является равноценным фактором риска ишемического инсульта и ИБС, роль которой изучена во многих исследованиях: 4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, MIRACL, ACAPS, HPS, PLAC-II и др. Атеросклеротическое поражение церебральных сосудов приводит к отложению холестерина, образованию бляшки, их сужению и закупорке, а в дальнейшем к нарушению мозгового кровоснабжения, трофики головного мозга и психических процессов. В течение последних лет в многочисленных исследованиях ученых получена достоверная корреляция гиперлипидемии с различной степенью стеноза сонных артерий и с риском возникновения ишемического инсульта. В целом ряде исследований доказана эффективность гипохолестеринемической и нормолипидемической терапии в профилактике инсультов. Установлено, что длительное назначение гиполипидемических препаратов сопровождается достоверным снижением уровня общей смертности, количества инсультов, а также случаев смерти от сосудистых причин.

10. Ожирение или избыточная масса тела. Результаты исследований указывают на прямую и существенную взаимосвязь

между избыточным весом и относительным риском инсульта. Влияние ожирения на развитие инсульта является комплексным и связано также с АГ, СД, дислипидемией. Поскольку индекс массы тела (ИМТ) – это поддающийся изменению ФР, предотвращение инсульта может быть связано с коррекцией избыточного веса.

11. Малоподвижный образ жизни, или гиподинамия, также является ФР развития инсульта.

12. Злоупотребление алкоголем как ФР развития атеросклероза может привести к возникновению ОНМК. Данные о влиянии алкоголя на риск развития инсульта противоречивы. Во многих исследованиях продемонстрирована зависимость между приемом алкоголя и ишемическим инсультом, с протективным эффектом у лиц, употребляющих небольшие или средние количества и повышением риска инсульта при злоупотреблении алкоголем.

13. Важная роль таких факторов, как депрессия, потеря социальной поддержки, стрессы, тип личности А в развитии инсультов общепризнана. Установлено, что постоянное нервное напряжение, неумение отключиться и полноценно отдохнуть может способствовать возникновению инсульта. Необходимость коррекции этих состояний – очевидная для психологов и психиатров – начинает осознаваться интернистами. Определенная доказательная база подведена под применение образовательных и антистрессовых программ во вторичной профилактике.

14. На здоровье населения и рост ССЗ определенное влияние оказывают экологические факторы, которые, по оценкам многих авторов, находятся на втором месте после образа жизни.

15. Резкие изменения климатических условий, такие, как значительные колебания атмосферного давления, резкая перемена климата, иногда даже простая перемена погодных условий являются ФР инсульта. Поэтому порой рекомендуют отказаться от дальних поездок, связанных с резким изменением климатических условий ради снижения риска возникновения данного заболевания.

16. Изменения шейного отдела позвоночника (остеохондроз позвоночника, деформирующий спондилез, аномалии краниоцеребральной области) могут приводить к

компрессии позвоночных артерий, вертебро-базилярной недостаточности и преходящим нарушениям мозгового кровообращения, а также развитию инсультов в вертебро-базилярном бассейне.

17. Прием оральных контрацептивов расценивается как ФР возникновения инсульта при имеющейся семейной отягощенности по САК, АГ, курению и мигрени. Следовательно, если имеются указанные факторы, рекомендуется применение негормональных средств контрацепции.

К некорригируемым ФР относят следующие.

1. Возраст – в исследованиях выявлено, что 2/3 случаев инсульта развиваются у людей в возрасте старше 65 лет; каждое прожитое десятилетие после 55 лет увеличивает риск развития инсульта в два раза. Этот факт подтверждается и тем, что ежегодно в молодом возрасте инсульт возникает только у 1 из 90 тысяч населения, между тем в старческом возрасте (75–84 года) он развивается у 1 из 45 человек. Вероятность инсульта к 80 годам значительно возрастает, он развивается у одного из четырех мужчин и у одной из пяти женщин.

2. Мужской пол также является ФР инсульта. У мужчин выше заболеваемость инсультом в возрастном интервале 30-69 лет, чем у женщин.

3. В последнее время выявлен такой ФР инсульта, как этническая принадлежность – у афроамериканцев риск выше, чем у представителей большинства других этнических групп.

4. Наследственность – риск инсульта повышается, если в семье кто-то уже перенес инсульт.

Некорригируемые ФР позволяют выявлять и идентифицировать лиц с повышенной вероятностью заболеваемости инсультом и сконцентрировать внимание на вопросах более активной их профилактики.

Помимо приведенной выше классификации ФР инсульта, выделяют также классификацию целого ряда патологических состояний, приводящих к нарушениям кровообращения мозга, причем ряд этих заболеваний могут приводить к инсульту еще в детском возрасте.

1. Болезни сердца:

1) врожденные заболевания сердца, такие, как дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, коарктация аорты, рабдомиома сердца, митральный стеноз, стеноз устья аорты, незаращение Боталова протока и другие пороки сердца;

2) приобретенные заболевания: ревматизм, миокардит, нарушения ритма сердца, бактериальный эндокардит, протезированные клапаны сердца и другие состояния. Установлено, что болезни сердца являются одним из наиболее значимых ФР и составляют примерно 20 % ишемических инсультов детского возраста.

2. Болезни системы крови и коагулопатии можно разделить на ФР ишемического и геморрагического инсульта:

1) к ФР ишемического инсульта относятся: полицитемия, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, протромботические состояния при злокачественных новообразованиях, гемоглобинопатии, врожденные нарушения коагуляции и антифосфолипидный синдром и др. Общим механизмом развития ишемического инсульта при данных заболеваниях являются гиперкоагуляция и внутрисосудистое тромбообразование. Из других этиологических факторов данной группы выделяют серповидно-клеточную анемию, являющуюся значимой среди представителей негроидной расы (до 38% ишемического инсульта у них связано с этим заболеванием);

2) ФР геморрагического инсульта являются дефицит витамина К, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, гемофилии, аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура и др. Общим механизмом развития геморрагического инсульта при данных заболеваниях является гипокоагуляция. Установлено, что болезни системы крови являются ФР геморрагического инсульта примерно в 10% случаев.

3. Васкулопатии являются ФР ишемического инсульта. Это такие заболевания, как синдром Элерса-Данлоса, болезнь Фабри, васкулопатия после воздействия радиации, гомоцистинурия и спонтанная артериальная диссекция. Основными патогенетическими механизмами инсульта при перечисленных заболеваниях являются стеноз сосудов, расслоение стенки сосудов вследствие недостаточности соеди-

нительной ткани (различной этиологии) и склонность к тромбообразованию.

4. Васкулиты также нарушают мозговое кровообращение и могут способствовать возникновению и развитию инсульта. К ним относятся: системная красная волчанка, дерматомиозит, гранулематозный ангиит, болезнь Такаясу, ревматоидный артрит и др. При данных патологических состояниях имеется поражение сосудистой стенки (воспаление, повреждение и нарушение функции эндотелия), что может приводить к тромбообразованию, которое является одним из механизмов развития ишемического инсульта. В некоторых случаях за счет выраженного повреждения сосудистой стенки может иметь место геморрагическая трансформация ишемического инсульта.

5. Структурные аномалии сосудов головного мозга являются одним из самых частых ФР геморрагического инсульта: интракраниальная аневризма, артериовенозная мальформация, артериальная фибромускулярная дисплазия, синдром Штурге-Вебера, врожденная геморрагическая телеангиоэктазия. По данным исследований, структурные аномалии являются причиной внутричерепных кровоизлияний в 60-70% случаев.

6. Другие причины инсульта: гиповолемия и артериальная гипотензия, АГ, вазоспастические состояния, травма (посттравматическая артериальная диссекция, повреждение сосудов при травмах шеи), опухоли мозга, диабет, гипернатриемия, синдром MELAS (англ. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes — «митохондриальная энцефаломиопатия, лактатацидоз, инсультоподобные эпизоды»).

Низкий уровень выявления этиологии детского церебрального инсульта препятствует проведению целенаправленной вторичной профилактики и увеличивает риск развития повторного инсульта у пациентов.

Особенно серьезными факторами, свидетельствующими о склонности к возникновению инсульта, являются преходящие нарушения мозгового кровообращения или ТИА. Их отличие от инсультов заключается в том, что продолжают чаще всего

несколько минут, реже – часов, но не более суток, и их исходом является полное восстановление функций.

Выявлено взаимное влияние между многими факторами, поэтому их комплексное объединение ведет к более значительному увеличению риска заболевания, чем простое арифметическое сложение их изолированного действия.

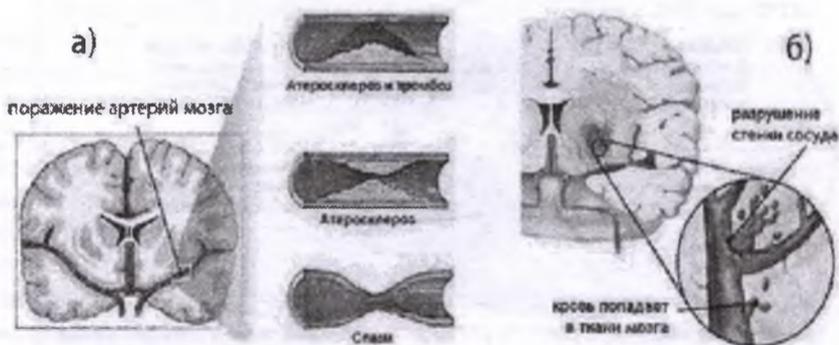


Рис. 3. Основные этиологические факторы ОНМК.
Нарушения проходимости артерий мозга из-за тромбоза, атеросклероза, спазма (а) и разрыв сосудов с кровоизлиянием в мозг (б).

По данным зарубежных исследований, пятью важнейшими факторами риска («смертельный квинтет») являются:

- 1) повышение АД;
- 2) курение;
- 3) повышение холестерина в сыворотке;
- 4) гипертрофия левого желудочка по ЭКГ;
- 5) снижение толерантности к глюкозе.

Риск инсульта увеличивается в 8 раз, если имеются три из этих ФР, а при наличии всех ФР, инсульт может развиваться в 33-35% случаев.

Профилактика инсульта – важная медико-социальная проблема здравоохранения. Исследуя больных, проходивших лечение для профилактики повторного инсульта, S.E. Straus с соавт. (2002) отметил, что первичная профилактика инсульта является менее эффективной, чем вторичная профилактика. Современные руководства по инсультологии доказывают значение пер-

вичной и вторичной профилактики инсульта. Так как инсульт может раскрывать непосредственную причину декомпенсации церебральной гемодинамики, изучение ФР является важной стратегией профилактики инсульта.



Рис. 4. Факторы, определяющие и снижающие риск инсульта.

В рекомендациях ВОЗ определена формула соотношения вклада в нарушение здоровья таких обобщенных факторов, как генетика (около 20%), экология (около 20%), образ жизни (около 50%) и система здравоохранения (менее 10%). В нашей стране, где экологический кризис прогрессирует, долевой вклад факторов окружающей среды в ухудшение здоровья и основные формы патологии имеет тенденцию к возрастанию.

Таким образом, выявлено более 300 факторов риска ССЗ, связь с ИБС и инсультом выявлена у 50. Наличие одного ФР увеличивает риск смерти в ближайшие 10 лет у мужчин в возрасте 50-59 лет на 51%, а сочетание двух и более – на 166%. Несмотря на огромное число совершенных ультразвуковых, нейровизуализационных, биохимических и других методов диагностики, этиология до 30-40% инсультов остается сомнительной. Данное положение еще раз подтверждает тот факт, что инсульт – это гетерогенный клинический синдром острого сосудистого поражения головного мозга, а не отдельная нозологическая форма, который является исходом различных патологических состояний: сосудов, сердца, крови и др.

Этиопатогенез ишемического инсульта

Ишемический инсульт (ИИ) составляет около 75-90% всех инсультов и возникает в результате целого комплекса патофизиологических воздействий, в конечном итоге приводящих к снижению или полному прекращению кровоснабжения участка головного мозга различного размера.

В настоящее время раскрыты более 200 причин развития нарушений мозгового кровообращения. Одной из основных причин ИИ являются атеросклеротические или атеротромботические стенозы крупных сосудов шеи и головы, артерио-артериальные эмболии из атеротромботических наслоений. Другими причинами являются системные кардиогенные эмболии (искусственные клапаны, мерцательная аритмия, дилатационная кардиомиопатия, постинфарктный кардиосклероз, внутрисердечные шунты, кардиоцеребральный синдром), ангиопатии (липогиалиноз мелких сосудов, диабетические), васкулиты (аллергические, ревматические, облитерирующий тромбангиит, болезнь Такаясу), гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, прием оральных контрацептивов, употребление кокаина, мигренозный статус в анамнезе, болезни крови (первичные коагулопатии, апластическая анемия, эритремия, лейкозы, полицитемия, тромбоцитопеническая пурпура, ДВС-синдром, тромбоцитоз), сифилис, СПИД, шейный остеохондроз с компрессией сосудов, травмы крупных артерий шеи, фибромускулярная дисплазия, острые инфекции, венозный тромбоз, расщепление прецеребральных и церебральных артерий, наследственные артериопатии, сепсис, опухоли и другие причины.

Ткань головного мозга характеризуется чрезвычайно высоким уровнем аэробного энергетического метаболизма. Отсюда следует, что именно уровень оксигенации, напрямую связанный с кровоснабжением, является лимитирующим фактором определяющим жизнеспособность ткани мозга в краткосрочной перспективе. Поэтому основу патогенеза ИИ, вне зависимости от патогенетического варианта его развития, составляет «острая локальная церебральная ишемия» и реакция организма на нее, определяемая, прежде всего, реактивностью единой нейроиммуноэндокринной системы. «Острая локальная церебральная ишемия» означает острое ограничение кровоснабжения головного мозга в отдельном артериальном бассейне.

не. Она является динамическим и потенциально обратимым процессом. Степень повреждающего действия ишемии зависит от глубины и длительности снижения мозгового кровотока, а также скорости формирования функционально адекватного коллатерального кровообращения.

Инфаркт мозга – область нежизнеспособной ткани мозга, возникшая, в том числе, в результате острой локальной церебральной ишемии. Инфаркт является зоной необратимого морфологического дефекта.

Последовательность метаболических реакций ткани головного мозга, возникающих в ответ на снижение мозгового кровотока подразделяют на несколько критических этапов (рис. 5):

- первый критический этап — развивается при снижении кровотока до 70% от нормального уровня (менее 50-55 мл на 100 гр вещества мозга в минуту) — возникает торможение белкового синтеза с изменением профиля образующихся белков;

- второй критический этап — развивается при дальнейшем снижении кровотока до 45–50% от нормальной величины (до 35 мл на 100 гр вещества мозга в минуту) — происходит активация анаэробного гликолиза, завершающаяся развитием тканевого лактат-ацидоза и цитотоксического отека;

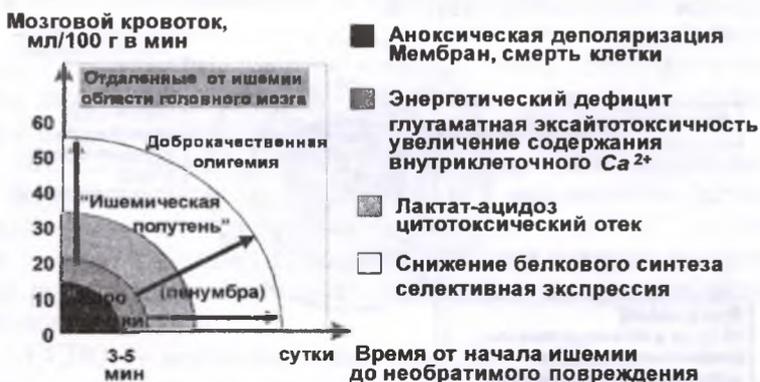
- третий критический этап — наступает при дальнейшем снижении кровотока до 20 мл на 100 гр вещества мозга в минуту — характеризуется прогрессирующим энергодефицитом, приводящим к нарушению активного ионного транспорта и мембранных электрических процессов, сопровождается выбросом возбуждающих аминокислот и затруднением их обратного поглощения (ранняя фаза глутаматной эксайтотоксичности);

- четвертый критический этап — наступает при снижении мозгового кровотока до 20 % от нормальной величины (10–15 мл на 100 гр вещества мозга в минуту) — возникает необратимое повреждение клеток, характеризующееся аноксической деполяризацией мембран.

Современные представления о патогенезе церебральной ишемии, позволили создать принципиальную схему молекулярных реакций ткани мозга в ответ на ее развитие, так называемый «ишемический каскад»:

- 1 этап — снижение мозгового кровотока;
- 2 этап — иммунные сдвиги и локальные воспалительные реакции головного мозга;
- 3 этап — глутаматная «эксайтотоксичность»;
- 4 этап — внутриклеточное накопление кальция;
- 5 этап — активация внутриклеточных ферментов;
- 6 этап — повышение синтеза оксида азота (NO) и развитие оксидативного стресса;
- 7 этап — экспрессия генов раннего реагирования;
- 8 этап — «отдаленные» последствия ишемии (местная воспалительная реакция, микроваскулярные нарушения, повреждения ГЭБ);
- 9 этап — апоптоз.

Повреждение ткани головного мозга на фоне снижения церебрального кровотока



К.А. Hossmann, 1989, 1994

Рис. 5. Повреждение ткани головного мозга на фоне снижения церебрального кровотока (Hossmann К.А., 1994).

Область острой локальной церебральной ишемии характеризуется наличием градиента кровоснабжения, которое возрастает от центра к периферии формирующегося очага инфаркта. Соответственно этому, в области локальной церебральной ишемии можно выделить «ядро» — зону с крайне низким уровнем кровотока, в которой находится ткань, погибшая преимущест-

венно путем некроза, и «пенумбру» — зону со сниженным уровнем кровотока (не менее 20 мл на 100 грамм вещества мозга за минуту), ввиду чего, несмотря на нарушения функционирования нейронов, они остаются жизнеспособными.

Зона «ядра» в ткани мозга, с уровнем кровоснабжения ниже 10 мл на 100 гр вещества мозга за 1 минуту, формируется в течение 6-8 минут после развития острой локальной церебральной ишемии.

Окончательное формирование очага инфаркта мозга, развивающееся за счет уменьшения объема зоны «пенумбры» в пользу зоны «инфаркта», завершается через 3-6 часов с момента возникновения нарушений мозгового кровообращения. Этот промежуток времени получил название «терапевтического окна», то есть промежутка времени, в течение которого можно оказать лечебное воздействие на клетки зоны «пенумбры» и предотвратить развитие некроза.

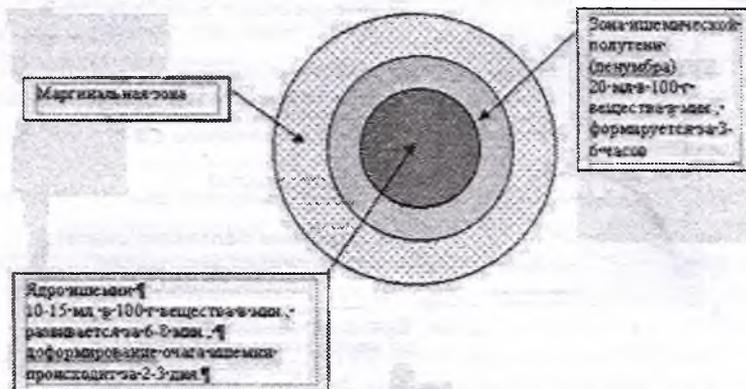


Рис. 6. Формирование ишемического очага
(Гусев Е.И. и соавт., 1997).

Во многих исследованиях показано, что прирост значительной части области инфаркта мозга происходит вследствие асептического воспаления, за счет развития процессов некроза и апоптоза в зоне пенумбры в течение 48-72 часов (переход на маргинальную зону) с момента развития острой локальной церебральной ишемии. Поэтому понятие «терапевтического окна»

является не строго ограниченным. Таким образом, терапию ИИ необходимо начинать как можно раньше (в первые 3 часа), и она должна быть наиболее интенсивной и патогенетически направленной в течение первых 3-5 дней.

Роль системного воспаления, нейроиммунологических и других биохимических факторов в патогенезе ишемического инсульта

В патогенезе ИИ определена важная роль иммунологических механизмов, запускающих механизм вторичного повреждения (реакции локального воспаления и аутоиммунной агрессии). В основе расширения зоны инфаркта мозга, в течение первой недели после возникновения инсульта, лежит острое асептическое воспаление. В более поздние сроки идет организация зоны инфаркта мозга, за счет процессов резорбции тканевого детрита и формирования глиомезодермального рубца, что сопровождается некоторым уменьшением объема области инфаркта.

Прирост объема инфаркта ткани мозга может быть вызван ростом потребления энергии клетками зоны пенумбры в условиях недостаточного кровоснабжения, связанным с периинфарктной деполяризацией (волны деполяризации).

Вследствие нарушения ГЭБ с последующей генерализацией воспалительного процесса при ИИ наблюдается развитие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), который еще больше отягощает течение заболевания и играет значительную роль в развитии и прогрессировании экстрацеребральной патологии.

ССВО — воспалительный ответ на уровне целостного организма, в частности при состояниях без четко определяемой бактериемии.

Переход постишемического воспалительного ответа с локального уровня на системный обусловлен нарушением регуляторных механизмов, контролирующих развитие воспаления, и в основе его развития лежит значительный рост концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в системной циркуляции.

Одной из основных причин развития ССВО организма при ИИ является нарушение целостности ГЭБ, которое способствует

увеличению притока иммуномодуляторов в ЦНС, что, в свою очередь, еще больше усиливает воспалительный ответ.

Результаты изучения динамики изменений уровней цитокинов показывают, что для ССВО характерно двух стадийное развитие. В ранней стадии наблюдается резкое увеличение синтеза провоспалительных цитокинов, затем в поздней происходит постепенное истощение их выработки. Однако, у части больных, переживших фазу гиперцитокинемии, в последующие дни развивается иммуносупрессивное состояние, которое проявляется присоединением вторичной госпитальной инфекции.

В развитии ишемии головного мозга широко обсуждается участие нейроактивных аминокислот. Они являются предшественниками гормонов, витаминов, коферментов, медиаторов, оксида азота (NO) и других биологически активных соединений, оказывающих влияние на тонус церебральных сосудов и деятельность мозговых структур. Роль избыточного высвобождения глутамата и аспартата в патогенезе ИИ подтверждена многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями. В патогенезе ИИ, помимо глутамат-кальциевого каскада и феномена «эксайтотоксичности», достойное место занимают NO-зависимые процессы. В ЦНС NO проявляет нейромодулирующую активность, определяющую долговременное потенцирование, поведение, формирование памяти, восприятие боли, зрительный анализ. В условиях дефицита L-аргинина нейрональная синтаза оксида азота (nNOS) может генерировать супероксид-анион и перекись водорода, оказывающие нейротоксическое действие при ишемии. Вероятно, еще более важная роль в патогенезе ишемии и формировании инсульта принадлежит индуцибельной синтазе оксида азота (iNOS), которая при стимуляции цитокинами или полисахаридами (микробными токсинами) способна переходить в активное состояние, генерируя токсичное для клеток избыточное количество NO, обуславливая повреждение ДНК, активацию поли(АДФ-рибозил)полимеразы, истощению АТФ и гибели клетки. Поэтому ингибиторы АДФ-рибозилирования (бензамид, никотинамид), блокируя опосредованную NO нейротоксичность, могут вызвать цитопротективный эффект.

В ряде исследований показана, с одной стороны, связь структурных изменений сосудистого русла и нарушений гемостаза и, с другой стороны, установлено, что ИИ развивается в условиях активации гемостаза. Большое значение приобретают исследования нейропептидов и нейротрофических факторов, непосредственно связанных со структурным повреждением мозга. Ключевыми медиаторами нейротоксичности являются белок S100b, нейроспецифичная эндолаза (NSE) и фактор некроза опухолей - альфа (TNF- α).

Этиопатогенез геморрагического инсульта

Геморрагический инсульт (ГИ) — спонтанное (нетравматическое) кровоизлияние в вещество мозга (паренхиматозное) и под оболочки мозга (соответственно субарахноидальное, субдуральное или эпидуральное) или повреждение структур головного мозга вследствие диапедезного кровоизлияния (геморрагического пропитывания). Встречаются субарахноидально-паренхиматозные, паренхиматозно-субарахноидальные кровоизлияния, паренхиматозно-вентрикулярные (при проникновении крови в желудочки головного мозга), в редких случаях обнаруживаются изолированные внутрижелудочковые (вентрикулярные) кровоизлияния. При ГИ возможны кровоизлияния типа гематомы и геморрагического пропитывания.

Причинами развития ГИ могут быть различные патологические состояния и заболевания: аневризма, АГ различного генеза, артериовенозная мальформация головного мозга, васкулит, системные заболевания соединительной ткани. Кроме того, кровоизлияние может происходить при лечении фибринолитическими средствами и антикоагулянтами, а также в результате злоупотребления таких препаратов, как кокаин, амфетамин.

Чаще всего ГИ случается при амилоидной ангиопатии и ГБ, когда происходят патологические изменения артерий и артериол паренхимы мозга. Поэтому результатом ГИ при этих заболеваниях чаще всего становятся внутримозговые кровоизлияния. Наиболее редкая причина ГИ — это разрыв аневризмы, такое кровоизлияние чаще бывает в оболочке мозга и называется субарахноидальным. Возникает данный вид крово-

излияния чаще до 40 лет. Часто достаточно небольшого увеличения уровня АД в стрессовых ситуациях или при физическом напряжении для разрыва стенки аневризмы. Во многих случаях непосредственным толчком к развитию кровоизлияния в мозг бывает эмоциональное или физическое перенапряжение.

ГИ развивается преимущественно в результате разрыва сосуда (артерии), который обычно происходит при подъеме АД (чаще резком) у лиц с АГ (80-85% случаев) и приводит к образованию гематомы. К этому предрасполагают резкое истончение, расслоение стенки измененного сосуда, образование милиарных аневризм, врожденные аневризмы и другие сосудистые аномалии (мальформации), деструкция стенки сосуда при васкулитах. Излившаяся из сосудистого русла кровь пропитывает часть мозга, по этой причине такой тип инсульта также называют кровоизлиянием в мозг. Если кровь под высоким давлением раздвигала ткани мозга и заполняла образовавшуюся полость, то возникает внутримозговая гематома. Излившаяся кровь частично разрушает, а отчасти сдавливает окружающую нервную ткань и вызывает отек мозга. Кровь из места кровоизлияния может распространяться по периваскулярным пространствам, в этом случае ее скопления нередко обнаруживаются в отдалении от места первичного кровотечения. Кровоизлияние приводит к разрушению ткани мозга в зоне гематомы, а также сдавливанию и смещению окружающих внутричерепных образований. При этом нарушается венозный и ликворный отток, развивается отек головного мозга, что, в свою очередь, провоцирует повышение внутричерепного давления. Все это приводит к явлениям дислокации головного мозга, сдавливанию мозгового ствола. Суть этих процессов объясняет особую тяжесть клинической картины ГИ, появление грозных, а часто и несовместимых с жизнью стволых симптомов, нарушение функций дыхания и деятельности сердечно-сосудистой системы. Если больной в данной ситуации не погибает, то очаг ГИ претерпевает последовательные преобразования. Вначале излившаяся кровь образует фибриновый сгусток, который затем превращается в жидкую массу, а после резорбируется. На этом месте

формируется киста, окруженная фиброзно-кистозной оболочкой.

Значительно реже возникают кровоизлияния при повышении проницаемости сосудистой стенки. Кровоизлияния в результате геморрагического пропитывания (диапедезное кровотечение) – следствие вазомоторных нарушений, которые приводят к длительному спазму, а затем дилатации сосудов мозга. Это вызывает замедление тока крови с последующими гипоксически-метаболическими нарушениями в ткани мозга. Все это приводит к усилению анаэробных процессов и возникновению лактат-ацидоза, также повышается проницаемость сосудистой стенки и начинается пропотевание плазмы крови, которое приводит к формированию периваскулярного отека и повторных диапедезных кровоизлияний. Кровоизлияния по типу геморрагического пропитывания возникают путем диапедеза из мелких сосудов. При этом мелкие периваскулярные диапедезные кровоизлияния, сливаясь, образуют небольшие или обширные геморрагические очаги. Чаще всего геморрагическое пропитывание локализуется в области зрительных бугров, в мосту мозга, иногда в белом веществе больших полушарий. Внутричерепные кровоизлияния могут быть и следствием ЧМТ. Появлению диапедезных кровоизлияний также может способствовать повышение АД, помимо этого, разнонаправленные изменения реологических и свертывающих свойств крови (например, увеличение вязкости крови при низкой агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов).

Размеры очагов кровоизлияния могут колебаться в разнообразных пределах, от самых мелких до очень крупных, разрушающих почти все полушарие. Иногда одновременно развивается два и более очага. Наряду с крупным очагом кровоизлияния, часто обнаруживаются точечные кровоизлияния на разных расстояниях от основного очага.

Причинами САК могут быть те же заболевания, которые являются причинами паренхиматозного кровоизлияния. Однако, чаще всего САК возникает при наличии аневризм мозговых сосудов. Наличие аневризмы указывает на врожденный дефект сосудов или на другие заболевания, при которых поражаются сосуды, такие, как ГБ, атеросклероз и т.п. В некоторых случаях САК развивается в результате травмы. В 43% случаев САК

возникает до 50 лет. Выделены причины нетравматического САК, такие, как разрыв артериальной или артериовенозной аневризмы (соответственно 70-80% и 5-10%), васкулиты и заболевания крови – 5-10%, а в 10-12% случаев причину заболевания установить не удается.

К провоцирующим факторам САК относят: резкое, быстрое повышение АД при сильном, внезапном физическом напряжении (подъем тяжести, акт дефекации, сильный кашель, значительное эмоциональное напряжение, половой акт), ЧМТ.

К группе провоцирующих факторов относят также прорыв в субарахноидальное пространство крупных поверхностно расположенных внутримозговых аневризм; выраженное ухудшение венозного оттока в период ночного сна у больных со значительным атеросклеротическим поражением мозговых сосудов; кроме этого, выраженная, быстро наступающая декомпенсация заболеваний системы крови и иногда – артериитов.

Выделяют ОНМК, к которым относят венозные кровоизлияния, тромбоз мозговых вен и венозных синусов (синус-тромбоз) и тромбофлебит вен мозга. Массивные венозные кровоизлияния наблюдаются у пациентов с сердечной недостаточностью, токсическими и инфекционными поражениями мозга.

Геморрагические инфаркты чаще всего локализуются в сером веществе мозга – коре больших полушарий, подкорковых узлах, зрительном бугре или коре мозжечка. При ГБ наиболее тяжелым изменениям подвергаются сосуды подкорковых узлов и таламуса, что обусловлено отхождением глубоких ветвей от основного ствола средней мозговой артерии почти под прямым углом. Поэтому гематомы чаще возникают в подкорковых узлах и распространяются в прилежащее белое вещество мозга. В большом полушарии принято дифференцировать латеральные и менее часто встречающиеся медиальные гематомы в зависимости от их локализации относительно внутренней капсулы. Однако возможны и обширные, так называемые смешанные гематомы, разрушающие внутреннюю капсулу и структуры мозга по обе стороны от нее. Редко гематомы встречаются в стволе мозга, обычная их локализация – мост и

мозжечок. Исходом кровоизлияний в мозг может быть формирование глиомезодермального рубца или кисты. В большинстве случаев обширных медиальных кровоизлияний возникает прорыв крови в желудочки мозга (паренхиматозно-нутрижелудочковые кровоизлияния), значительно реже чем в субарахноидальное пространство (паренхиматозно-субарахноидальные кровоизлияния).

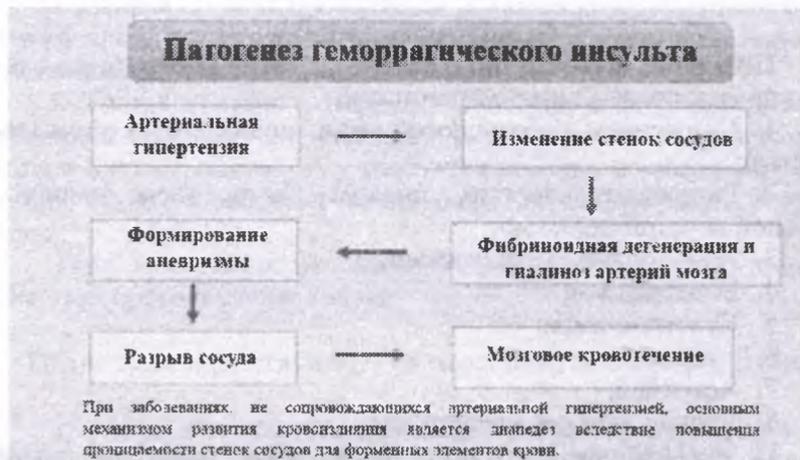


Рис. 7. Патогенез геморрагического инсульта.

Стойкая, длительная АГ способствует морфологической перестройке стенки артериальных сосудов, конечным этапом которой является формирование фибриноидно-гиалинового некроза. При его наличии возможно образование расслаивающихся аневризм, разрыв которых является причиной кровоизлияния в мозг. Как правило, образующаяся внутримозговая гематома начинает постепенно сдавливать окружающие отделы и вызывает перифокальный отек.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

3.1. Клинические проявления цереброваскулярных заболеваний

Симптоматика ЦВЗ

ЦВЗ на начальном этапе своего развития проявляется следующими клиническими симптомами:

1. Снижением работоспособности, повышенной утомляемостью;
2. Раздражительностью, плохим настроением, эмоциональной неустойчивостью;
3. Избыточной суетливостью;
4. Бессонницей;
5. Чувством жара;
6. Сухостью во рту;
7. Астенией;
8. Учащенным сердцебиением.

В дальнейшем по мере нарастания гипоксии мозга развиваются опасные нарушения и появляются более серьезные признаки: ухудшение способности концентрироваться, расстройство памяти, нарушение мышления, логики, координации, постоянная головная боль, снижение умственной работоспособности.

У больных возникает депрессия, снижается интеллект, развиваются неврозы и психозы, фобии и страхи, появляется эгоцентризм, взрывчатость, слабодушие. Пациенты становятся склонными к ипохондрии и неуверенными в себе. В тяжелых случаях развиваются судороги, тремор, шаткость походки, нарушение речи, движений и чувствительности в конечностях, пропадают физиологические рефлексy, поражаются органы зрения.

Дальнейшее нарастание морфологических изменений мозговой ткани приводит к появлению более выраженных и заметных синдромов — церебральных кризов и инсультов, парезов и параличей конечностей, тазовых расстройств, дисфагии, насильственного смеха и плача.

Данные клинические признаки, присутствующие у больных на протяжении суток, указывают на ОНМК – цереброваскулярный инсульт. Если они исчезают в более короткий срок, подозревают ТИА.

Выделяют 3 степени цереброваскулярных нарушений:

• ЦВБ первой степени протекает незаметно. Ее признаки во многом схожи с симптомами других заболеваний или травм.

• Вторая степень проявляется психическими нарушениями. Заболевание является показателем для назначения инвалидности, но пациент обслуживает себя сам.

• Третья степень – переход патологии в фазу сосудистой деменции. Больной не способен передвигаться и ориентироваться в пространстве, ему требуется помощь и забота окружающих людей. Поведение таких больных следует контролировать.

Наиболее частые осложнения ЦВБ: инсульт, ТИА, деменция, цереброваскулярная кома.

Три стадии недостаточности мозгового кровообращения

Начальными проявлениями ЦВЗ являются церебрастения (слабость, повышенная утомляемость, снижение умственной работоспособности), легкие когнитивные нарушения (снижение памяти, внимания, способности к обучению).

В соответствии с Классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной НИИ неврологии РАМН, диагноз «НПНКМ» устанавливается если у больного наряду с признаками общего сосудистого заболевания (АГ, атеросклероз) имеются жалобы на головную боль, головокружение, шум в голове, нарушение памяти, снижение работоспособности. При этом основанием для данного диагноза может быть сочетание двух и более из пяти перечисленных жалоб, которые должны отмечаться не реже одного раза в неделю на протяжении не менее трех последних месяцев. Поскольку данные жалобы носят не вполне специфический характер, такие больные длительный период наблюдаются врачами-терапевтами с диагнозом «синдром хронической усталости», «последствия острого респираторного заболевания», «хронический гастрит» и т.д.

При прогрессировании заболевания возникают двигательные расстройства (парезы, параличи), резкое снижение памяти,

появляются преходящие церебральные сосудистые кризы, что существенно ограничивает трудоспособность и социальную адаптацию больных. Представление о ДЭ как о прогрессирующем сосудистом поражении головного мозга не всегда является правомерным. В клинической практике нередко встречаются пациенты с диагностически подтвержденной ДЭ различных стадий, неврологическое состояние которых многие годы и даже десятилетия остается стабильным.

В случае прогрессирования ЦВЗ возможно развитие сосудистой деменции, нарушение контроля функций тазовых органов, экстрапирамидного синдрома и других неврологических осложнений, приводящих к инвалидизации больных. Все неврологические нарушения часто группируют в пять основных синдромов: вестибулярно-атактический, пирамидный, амиостатический, псевдобульбарный, психопатологический. Иногда отдельно выделяют дисмнестический и цефалгический синдромы.

Одной из наиболее частых клинических разновидностей хронической мозговой недостаточности является вертебробазилярная сосудистая недостаточность. Ее причинами могут быть не только атеросклеротический стеноз позвоночных артерий, но и их деформация, врожденная гипоплазия, компрессия, вызванная патологией шейного отдела позвоночника и т.д.

Для данной клинической формы ЦВЗ характерны частые приступы головокружения, сопровождающиеся тошнотой, а иногда рвотой; шаткость походки; затылочные головные боли; снижение слуха, шум в ушах; снижение памяти; приступы «затуманивания» зрения, возникновение «пятен-мушек» в поле зрения; приступы внезапного падения, как правило, без потери сознания («дроп-атаки»).

Вертебробазилярная сосудистая недостаточность нередко приводит к формированию псевдобульбарного синдрома, для которого характерны нарушения по типу дизартрии, дисфагии, дисфонии (голос становится тихим, монотонным), слюнотечение, снижение контроля функций тазовых органов и когнитивные расстройства.

Эмоционально-аффективные расстройства (психопатологический синдром) наблюдаются на всех стадиях ЦВЗ. Для ранних стадий характерны неврозоподобные, астенические и асте-

нодепрессивные нарушения, затем к ним присоединяются дисмнестические и интеллектуальные расстройства. Причем депрессия отмечается у 25% больных сосудистой деменцией и чаще возникает при субкортикальной локализации ишемических очагов.

В отечественной литературе выделяют три стадии хронической недостаточности мозгового кровообращения:

- Для I стадии характерны астеноневротические расстройства, анизорефлексия, дискоординаторные явления, легкие глазо-двигательные нарушения, симптомы орального автоматизма. Соответствует начальным проявлениям недостаточности кровоснабжения мозга.

- Для II стадии характерно углубление нарушений памяти и внимания, нарастание интеллектуальных и эмоциональных расстройств, значительное снижение работоспособности, легкие подкорковые нарушения и нарушения походки, более отчетливая очаговая симптоматика в виде оживления рефлексов орального автоматизма, центральной недостаточности лицевого и подъязычного нервов, координаторных и глазо-двигательных расстройств, пирамидной недостаточности, амиостатического синдрома.

- На III стадии возникают четко очерченные дискоординаторный, амиостатический, психоорганический, псевдобульбарный или пирамидный синдромы, наблюдаются пароксизмальные расстройства сознания (падения, обмороки, эпилептические припадки). На этой стадии заболевания больные нередко нуждаются в уходе, а иногда полностью дееспособны.

Сосудистая деменция

В основе диагностики ЦВЗ лежит выявление клинически-ми и инструментальными методами (электро-, эхокардиография, холтеровское мониторирование, ультразвуковая доплерография магистральных, экстра- и интракраниальных сосудов, дуплексное сканирование, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная ангиография, спиральная КТ-ангиография) отчетливой причинно-следственной связи между нарушением церебрального кровоснабжения и поражением головного мозга. Важно отметить, что грань между острыми и хроническими формами нарушения мозгового кровообращения весьма услов-

на: причиной ДЭ и сосудистой деменции могут быть ИИ, обусловленные стенозом крупных мозговых сосудов и кардиогенными эмболиями. Сосудистая деменция в этом случае возникает либо из-за нескольких очагов, нередко в обоих полушариях головного мозга, либо из-за единичного ишемического очага в так называемой «стратегической зоне» (гиппокампе, таламусе, базальных отделах лобных долей). Существенную помощь в диагностике мультиинфарктной деменции оказывает ишемическая шкала Хачинского. Наличие у пациента пожилого возраста с нейропсихологическими изменениями в анамнезе инсульта является весомым доводом для диагностики сосудистой деменции.

Относительными признаками, подтверждающими диагноз ЦВЗ, можно считать сосудистые ФР, особенно АГ, наличие в анамнезе ТИА, появление на ранних этапах заболевания тазовых нарушений или затруднений ходьбы лобного типа, локальные изменения на электроэнцефалограмме (при исключении опухоли головного мозга).

Компенсаторные механизмы мозга столь мощны, что в каждый текущий момент времени могут обеспечивать адекватные потребности нервной системы и сохранять клиническое благополучие. Но когда наступает истощение этих механизмов в условиях либо внезапного уменьшения просвета сосуда, либо повреждения сосудистой стенки, возникает инсульт.

При КТ или МРТ головного мозга у таких больных визуализируются множественные ишемические очаги. Имеют значение локализация и размеры инфаркта, общее количество очагов. Вместе с тем, стоит помнить, что дифференциальный диагноз между дегенеративными формами возрастной деменции (слабоумие альцгеймеровского типа, фронтотемпоральная лобная деменция, деменция с диффузными тельцами Леви) и ЦВЗ, особенно на далеко зашедших стадиях, не всегда прост, тем более что почти 20% случаев деменций пожилого возраста составляют смешанные деменции.

Даже на морфологическом уровне нет полной ясности. При болезни Альцгеймера в большинстве случаев обнаруживают признаки перенесенных инсультов (лакунарных или территориальных), а в случаях, казалось бы, определенной

сосудистой деменции — гистологические признаки специфических дегенеративных изменений. По крайней мере, половина или даже более всех случаев деменции имеют морфологические признаки обоих типов поражения.

Для сосудистой деменции характерно наличие очаговых и диффузных изменений белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоза). Однако, единичные инфаркты и перивентрикулярный лейкоареоз в виде «шапочек» около передних и задних рогов боковых желудочков или ободка вокруг тел боковых желудочков могут выявляться и у пациентов с болезнью Альцгеймера. Поэтому наиболее характерным признаком, подтверждающим именно сосудистый характер деменции, считается наличие множественных ишемических очагов. В целом, вследствие размытости диагностических критериев категория больных с цереброваскулярной патологией постоянно расширяется, вбирая в себя пациентов с АГ, разнообразными хроническими психосоматическими расстройствами и т.п., поскольку врачи сугубо субъективно и умозрительно формулируют клинический диагноз на основании «церебральных» жалоб.

С другой стороны, большое внимание привлекает проблема так называемых «немых» инсультов, следы которых выявляют при нейровизуализации как у пациентов с впервые диагностированным острым клиническим эпизодом, так и у людей, не имевших инсульта в анамнезе. Такие инструментальные находки подтверждают представление о сосудисто-мозговом патологическом процессе как о континууме: поражение мозга не возникает просто так, без уже сложившейся морфологической подоплеки, в частности, изменений сосудистой стенки.

3.2. Диагностика цереброваскулярных заболеваний

Диагностикой и лечением ЦВЗ занимаются невропатологи и сосудистые хирурги. Они выбирают тактику лечения в соответствии с особенностями течения заболевания, общим состоянием пациента и наличием сопутствующих недугов.

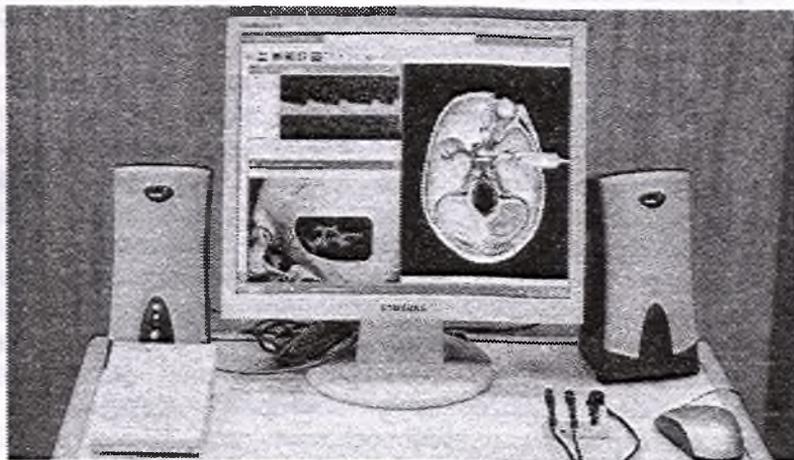


Рис. 8. Ультразвуковая доплерография сосудов головы.

Общее обследование больных с ЦВЗ включает:

1. Клинический анализ крови.
2. Биохимическое исследование крови.
3. Определение протромбинового индекса.
4. Серологическую реакцию на сифилис.
5. ЭКГ.
6. Общий анализ мочи.
7. Рентгенографию грудной клетки.

Методы, предназначенные для проведения полной и всесторонней инструментальной диагностики цереброваскулярных заболеваний

• Дуплексное или триплексное ангиосканирование предназначено для первичной диагностики ЦВЗ. Оно является наиболее безопасным, быстрым и недорогим. Исследовать таким способом пораженные сосуды можно многократно и без вреда для здоровья.

• Ангиография – метод контрастного рентгенологического исследования кровеносных сосудов, позволяющий определить их функциональное состояние, наличие патологического про-

цесса и его протяженность. Церебральная ангиография проводится после введения в кровь контрастного вещества. Она позволяет определить у пациента наличие тромбоза, атеросклеротического поражения и сужения сосудов, онкопатологии, гематомы и аневризмы.

• Сцинтиграфия головного мозга – простой и неинвазивный метод исследования, практически не имеющий противопоказаний и не вызывающий осложнений. Ядерное сканирование является высокочувствительным и информативным способом диагностики нарушения мозгового кровообращения. Радиоактивный фармакологический препарат вводят в вену, а через 15 минут выполняют сканирование. Этого времени бывает достаточно, чтобы радиоизотоп распространился по организму и накопился в патологически измененной ткани. Индикатор содержит безвредную для организма дозу излучения.

• Транскраниальная доплерография – ультразвуковое исследование сосудов головного мозга, оценивающее скорость кровотока и выявляющее гемодинамические нарушения.

• Немаловажное значение в постановке диагноза ЦВЗ имеет МРТ и КТ.



Рис. 9. Транскраниальная доплерография.

Принципы диагностики ишемических и геморрагических инсультов

При инсультах обследование должен проводить врач-невролог, а еще лучше – ангионевролог и инсультолог. По показаниям и в зависимости от периодов заболевания привлекаются также другие специалисты (нейрохирург, реаниматолог, офтальмолог, терапевт, нефролог, физиотерапевт, кардиолог,

реабилитолог, логопед-дефектолог и другие).

Для ИИ характерно острое или подострое, прогрессирующее (реже волнообразное) развитие стойкой (сохраняющейся более 24 часов) очаговой симптоматики (парезов мышц рук, ног, лица, слепоты на один глаз, нарушений речи, нарушений чувствительности и т.д.) в течение минут или часов, реже суток (инсульт в развитии), топическая принадлежность которой характерна для определенного артериального бассейна.

Вид и проявления очаговой симптоматики ГИ зависят от локализации кровоизлияния, величины геморрагического очага, скорости ее возникновения. Очаговая симптоматика обычно сочетается с выраженной общемозговой симптоматикой. Диагностика в типичных случаях не вызывает затруднений. К достоверным методам диагностики ГИ относятся исследование ликвора (примесь крови подтверждает ГИ), КТ, церебральная ангиография. К предположительным методам относятся смещение срединного комплекса при эхоэнцефалоскопии и изменение глазного дна.

В диагностике инсультов, наряду с анамнестическими, клинико-неврологическими и лабораторными данными, ведущая роль отводится инструментальным методам исследования. Рекомендуется в течение первых суток проведение ультразвуковых исследований (УЗДГ, ТКДГ МАГ), цветного дуплексного сканирования (ЦДС), эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной ангиографии (МРА), холтеровского мониторинга ЭКГ и АД, исследование гемореологических свойств крови и др. В настоящее время наиболее информативными методами на первом этапе диагностики инсульта являются рентгеновская компьютерная томография (РКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Используя современные методы диагностики, удастся своевременно определить основную причину возникновения инсульта и механизм его развития, следовательно, своевременно начать патогенетическую терапию.

Диагностические исследования, которые экстренно необходимо провести у пациента с предполагаемым диагнозом инсульта

У всех пациентов:

✓ Тщательный сбор анамнеза, неврологический осмотр с оценкой глубины угнетения сознания, оценкой степени тяжести инсульта с применением шкал инсульта (Скандинавская, NIHSS, Оргогозо, Оригинальная и др.).

✓ Физикальный осмотр, определение пульсации и аускультация брахиоцефальных ветвей аорты и сосудов шеи (рис. 10): отмечается ослабление или отсутствие пульсации, стенки сосудов становятся твердыми, при измерении АД может отмечаться разница (асимметрия) в конечностях более 15 мм рт. ст.

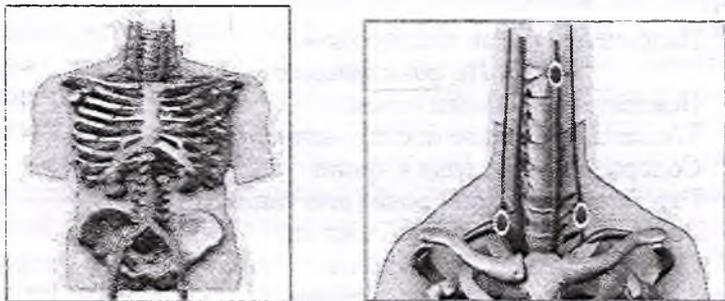


Рис. 10. Точки аускультации брахиоцефальных ветвей аорты и сосудов шеи.

✓ Ультразвуковая доплерография брахиоцефального ствола с определением объема и гемодинамической значимости поражения.

✓ Спектральный анализ ультразвукового доплеровского сигнала.

✓ Транскраниальная доплерография с определением толерантности головного мозга к ишемии.

✓ Дуплексное сканирование с определением степени стеноза, характера и эмбологенности бляшек.

✓ Компьютерная томография головного мозга (КТ).

✓ Магнитно-резонансная томография (МРТ).

✓ Магнитно-резонансная ангиография (МРА).

✓ Рентгенконтрастная ангиография (РКА).

Спиральные КТ-ангиограммы с «виртуальной ангиоскопией».

✓ Глюкоза крови.

- ✓ Электролиты сыворотки крови.
- ✓ Показатели функции почек.
- ✓ Электрокардиография (ЭКГ).
- ✓ Маркеры ишемии миокарда.
- ✓ Формула крови, включая подсчет тромбоцитов.
- ✓ Протромбиновый индекс, международное нормализованное отношение (МНО).
- ✓ Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ).
- ✓ Насыщение крови кислородом.

По показаниям:

- ✓ Показатели функции печени.
- ✓ Токсикологическое исследование.
- ✓ Содержание алкоголя в крови.
- ✓ Газы артериальной крови (при гипоксии).
- ✓ Рентгенография грудной клетки.
- ✓ Спинномозговая (люмбальная) пункция (если есть подозрение на субарахноидальное кровоизлияние, но при КТ оно не выявлено).
- ✓ Электроэнцефалография (ЭЭГ) (при подозрении на эпилептические припадки).

Все эти исследования следует проводить за 1,5-2 часа, затем определить тактику лечения у каждого больного. При этом подход к каждому больному должен быть индивидуальным.

Дифференциальная диагностика

- ГИ и ИИ, подтипы ИИ между собой.
- **Травматическая субдуральная или эпидуральная гематома.** Для нее характерна травма головы в анамнезе, наличие следов травмы на голове при осмотре, кома (сопор) с анизокорией и контралатеральным гемипарезом. При ЭхоЭС – смещение М-эха. Во многих случаях точная диагностика возможна только на основании КТ или МРТ головного мозга.
- **Остро проявляющаяся опухоль мозга, кровоизлияние в опухоль мозга.** При диагностике важна оценка анамнеза (указания на появление очаговых симптомов до их инсультапо-

добного развития), данные ЭхоЭС (смещение срединных структур). Наиболее точная диагностика с помощью КТ, МРТ.

➤ **Абсцесс головного мозга.** В анамнезе: наличие гнойного очага в полости носа, носоглотке, придаточных пазухах носа, внутреннего уха, постепенное развитие симптоматики, гипертермия до появления очаговой симптоматики, данные ЭхоЭС за смещение срединных структур мозга, КТ, МРТ позитивны.

➤ **Эпилептический синдром.** Послеприпадный паралич Тодда (с развитием преходящего гемипареза). В случае, если судорожный синдром предшествует возникновению очаговой симптоматики, а не возникает одновременно или после нее, необходимо учесть эпилептические припадки в анамнезе, регресс паралича Тодда через несколько часов. Необходимо исключить инфаркт мозга с помощью нейровизуализации, подтвердить данные за эпилептический синдром при ЭЭГ.

➤ **Истерия.** У молодых женщин, при внезапном появлении слабости или нарушений чувствительности в конечностях, особенно после психического стресса. Симптоматика противоречива, не соответствует областям кровоснабжения мозговых артерий. МРТ или КТ в норме.

➤ **Мигрень.** Для нее характерен молодой возраст, отсутствие ФР инсульта, предшествующие приступы мигрени. Оглушение, менингеальные и не резко выраженные очаговые симптомы появляются на фоне резко выраженной головной боли с рвотой и регрессируют после купирования болевого приступа. КТ, МРТ исключают инсульт (в частности, мигренозный инсульт) при затянувшемся приступе мигрени.

➤ **Рассеянный склероз** иногда проявляется в виде остро развившегося гемипареза. Для него характерны молодой возраст, наличие предшествующих обострений, отсутствие ФР инсульта. Дополнительные методы исследования (МРТ головного мозга, анализ ЦСЖ, вызванные потенциалы нервной системы) позволяют исключить инсульт и подтвердить диагноз.

➤ **Псевдоинсульт при коме, вызванной метаболическими и токсическими нарушениями** (гипогликемия, гипергликемия, печеночная недостаточность, гипоксия, электролитные нарушения, алкогольная интоксикация или энцефалопатия Вернике-Корсакова, уремия, инфаркт миокарда, пневмония, сепсис, панкреатит). Характерно то, что обычно очаговые симптомы регрессируют при коррекции метаболических нарушений.

Тем не менее, исключение инсульта нередко возможно только после комплексного обследования, в частности, с применением КТ или МРТ.

➤ Дифференциальная диагностика ГИ проводится с остро развивающимся ИИ, менингитом, менингоэнцефалитом и др.

Таблица 5

Клинические признаки, помогающие в дифференциальной диагностике ишемических и геморрагических инсультов

Признаки	Ишемические инсульты			Геморрагические инсульты	
	Атеро-тромботический	Кардиоэм-болический	Лакунар-ный	Внутри-мозговое кровоиз-лияние	САК
Начало	Посте-пенное, внезап-ное, ино-гда во сне	Внезапное, часто при пробужде-нии	Посте-пенное, внезап-ное, во сне или днем	Внезапное, реже постепе-нное	Внезапное
Предшест-вующие ТИА (%)	В 50% случаев	В 10%	В 20%	Нет	Нет
Головная боль (%)	10–30%	10–15%	10–30%	30–80%	70–95%, обычно выражен-ная
Угнетение сознания	Не харак-терно, редко	Не харак-терно, редко	Нет	Часто	Средне часто
Эпи-синдром	Редко	Встречается	Очень редко, не встреча-ется	Часто	Редко

ГЛАВА 4. РОЛЬ СОМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ В ТАНАТОГЕНЕЗЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

4.1. Церебро-кардио-ренальный континуум

В исследованиях последних десятилетий продемонстрирована тесная взаимосвязь между церебральной и кардиальной патологией, возникающей вследствие различных ССЗ. Общность этиопатогенеза ССЗ привела к формированию общепринятых представлений об «ишемической болезни головного мозга и сердца» (Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., 2010). Распространенность ССЗ и таких заболеваний, как АГ, ИБС и сердечная недостаточность, очень высока.

Головной мозг, сердце и почки в организме человека функционируют автономно друг от друга. Почки – составная и значительная часть микроциркуляторной системы организма, естественным образом влияющая на развитие сердечно-сосудистой патологии и страдающая при ССЗ (Даминов Б.Т. и др., 2011; Камилова У.К. и др., 2013), в том числе при ЦВЗ. Прослеживается четкая взаимосвязь патофизиологических механизмов церебро-кардио-ренальных взаимодействий (Арьев А.Л. и др., 2010; Расулова Х.А. и др., 2014).

В 2002 году В.С. Моисеев и Ж.Д. Кобалава описали существование патогенетических связей кардиальной патологии и хронической болезни почек (ХБП), получившее название «кардио-ренальный синдром». В 2005 году А.В. Смирновым с соавт. была создана патогенетическая концепция «кардио-ренальный континуум», которая расширяет и углубляет понятие ХБП и подразумевает непрерывную совокупность патофизиологических процессов, происходящих параллельно в двух системах организма – сердечно-сосудистой и мочевыделительной. Благодаря широкому внедрению кардиологических методов диагностики в клиническую ангионеврологию удалось существенно углубить понимание роли сердца в генезе ИИ. Риск развития инсульта у больных с наличием заболеваний сердца и почек очень высок, в отличие от пациентов без этих патологий. Так, согласно данным А.В. Фонякина и др. (2005), такие болезни сердца, как инфаркт миокарда, постоянная форма фибрилляции пред-

сердий и мерцательная аритмия при ревмокардите увеличивают риск развития ЦВЗ в 1,7; 8,5 и 25 раз, соответственно. У большинства больных с ЦВЗ выявляется ХСН (Фонякин А.В. и др., 2005; Арьев А.Л. и др., 2010).

Известно, что у больных с ССЗ наличие почечной дисфункции является предиктором неблагоприятного клинического исхода. Протеинурия и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) рассматриваются в качестве маркера неблагоприятного прогноза в концепции кардио-ренальных взаимоотношений. При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² риск смертности увеличивается в 2,1 раза, при сниженной систолической функции левого желудочка риск смертности при наличии почечной недостаточности возрастает в 3,8 раза, при неизменной систолической функции – в 2,9 раза (Даминов Б.Т. и др., 2011; Камилова У.К. и др., 2013).

Ренальные нарушения являются важным ФР цереброкардио-вазкулярных осложнений. Популяционными и эпидемиологическими исследованиями доказано, что даже самые ранние субклинические нарушения почечной функции являются независимым ФР цереброкардио-вазкулярных осложнений, а также повторных нарушений и смертности (McClellan W.M. et al., 2004; Vanholder R. et al., 2005). Сохранение субклинических почечных нарушений на фоне лечения, даже при достижении контроля ФР и регрессе других органных поражений, может отрицательно сказываться на прогнозе больных. Исследованиями показано, что у пациентов с ССЗ даже незначительное снижение СКФ или умеренно выраженная гиперкреатининемия, т.е. даже умеренная (не терминальная) почечная дисфункция, ассоциируется с повышением показателей сердечно-сосудистой и общей смертности (Арьев А.Л. и др., 2010).

Необходимо также отметить, что вероятность развития ХБП существенно повышается при ССЗ, особенно при распространенном атеросклерозе, ХСН и цереброваскулярной недостаточности. Это объясняется как эффектами сердечно-сосудистых ФР, так и стойкой гипоперфузией почечной ткани, глобальной и часто нарастающей при развитии относительной гиповолемии и/или усугублении нарушений сократимости миокарда левого желудочка. В условиях гипоперфузии почечная ткань становит-

ся особенно уязвимой для повреждающего действия лекарств – рентгенконтрастных, нестероидных противовоспалительных, антибактериальных и других.

Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца и почек и Совета по ССЗ США, все взрослые пациенты с ССЗ должны проходить скрининг на наличие ФР и ХБП с определением СКФ и соотношения альбумин/креатинин. Применение медикаментов с учетом нефропротективного действия способствует снижению риска развития церебро-кардио-васкулярных осложнений и замедлению прогрессирования ренальной дисфункции (Brosius F.C. et al., 2006).

Понятие «цереброкардиоренальный синдром» позволило сосредоточить внимание исследователей на проблеме сохранности функции почек не только при первичной почечной патологии, но и других заболеваниях, где почки являются органом-мишенью. Обращает также внимание тот факт, что почка – не просто орган-мишень при ССЗ, а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий (атерогенез, ЭД, ремоделирование и др.) (Смирнов А.В. и др., 2005, 2008; Арьев А.Л., 2008).

Рассматривая «кардио-ренальный континуум», следует говорить не о кардио-ренальном синдроме в прежнем понимании этого термина, т.е. изменениях сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной хронической почечной недостаточно-стью (ХПН), а об особенностях течения и прогнозе ССЗ у больных с умеренной или начальной степенью снижения функции почек (Смирнов А.В. и др., 2005, 2008).

То же можно сказать и в отношении взаимосвязи ХБП с патологией головного мозга. Существует тесная взаимосвязь между нарушениями мозгового кровообращения и ХБП. Ранее опубликованные работы рассматривали изменения ЦНС у больных с ХПН, прежде всего тех, которые получали лечение гемодиализом (Овсянникова Н.А., 2005). Теперь же данная проблема должна рассматриваться в свете новых представлений о взаимоотношениях церебральной, ренальной и кардиоваскулярной систем, названную «церебро-кардио-ренальный континуум», в отличие от ранее описанных «кардиоренального континуума» и «гериатрического церебро-кардио-ренального синдрома» у пациентов пожилого и старческого возраста (Арьев А.Л. и др., 2008, 2010).

Исследованиями М. Kobayashi et al. (2009) показано, что у 56,5% больных с ХБП методом МРТ был диагностирован ИИ, частота обнаружения которого прямо коррелировала со степенью снижения СКФ; чаще это были больные с нефросклерозом, развившимся на фоне АГ. В ряде исследований показано, что снижение СКФ является предиктором «молчащего» (silent) инсульта как независимо, так и во взаимосвязи с возрастом больных и уровнем АД (Yovchevski P. et al., 2008; Bugnicourt J.M. et al., 2009; Kobayashi M. et al., 2009). Снижение СКФ является независимым предиктором неблагоприятного исхода при ИИ и ГИ, ассоциируясь с более высокой смертностью (Yahalom G. et al., 2009).

Выделяют несколько механизмов развития ренальной дисфункции при ССЗ: активация системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС), дисбаланс между системой NO и активными формами кислорода, воспаление, гиперактивация симпатической нервной системы. У больных с ренальной дисфункцией ренин и альдостерон могут являться независимыми ФР развития и прогрессирования как церебро-кардио-васкулярных, так и почечных осложнений. Так, неблагоприятными церебро-кардио-ренальными влияниями альдостерона являются:

Сосуды – ЭД, воспаление, оксидативный стресс;

Почки – гломерулосклероз, интерстициальный фиброз, протеинурия, почечная недостаточность. Гиперактивация РААС приводит к снижению чувствительности почек к натрийуретическим пептидам, приводя неблагоприятному исходу;

Сердце – желудочковая гипертрофия, фиброз, контрактальная дисфункция, сердечная недостаточность.

Рассмотрим каждый из них.

Одна из основных функций эндотелия состоит в сбалансированном выделении регуляторных субстанций, определяющих целостную работу системы кровообращения. Существует два варианта физиологической секреторной активности эндотелия – базальная или постоянная (синтез NO, простаглицлина) и стимулированная секреция, т.е. выделение биологически активных веществ при стимуляции или повреждении эндотелия (фактор Виллебранда, активатор тканевого плазминогена, эндотелин-1 (ЭТ-1) и др.). Известно 3 основных фактора, стимулирующих

секреторную активность эндотелия: изменение скорости кровотока – увеличение напряжения сдвига (например, повышение АД); циркулирующие и/или «внутристеночные» нейрогормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, брадикинин, аденозин, гистамин и др.); факторы, выделяющиеся из тромбоцитов при их активации (серотонин, АДФ, тромбин). Сохранение целостности и физиологической активности эндотелия является основой эндогенной защиты от атеросклеротического повреждения сосудистой стенки.

Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и сосудистый тонус. ЭД можно определить как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ. Она имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Нарушения обнаруживаются практически при всех ССЗ, атеросклерозе, АГ, СД, сепсисе, злокачественных образованиях, эректильной дисфункции.

К ФР повреждения эндотелия относятся гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышенный уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IL-8). По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы: факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простаглицлин); факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена); факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (ЭТ-1, молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и васкулоэндотелиальный фактор роста (VCAM-1), E-селектин, PAI-1); факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

ЭД может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ан-

гиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ИБС. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия (Аляви А.Л., Розыходжаева Г.А., 2005).



Рис. 11. Эндотелий сосудов.

В головном мозге интенсивность окислительного метаболизма значительно выше, чем в других органах. Высокое содержание липидов и низкая активность антиоксидантных систем в мозговой ткани повышают риск развития оксидативного стресса. Исследования выявили наличие оксидативного стресса уже на самых ранних стадиях развития ХБП, который ускоряет атерогенез, вызывает ЭД и сердечно-сосудистые осложнения. Отмечена прямая взаимосвязь степени ренальной дисфункции и уровня периферической симпатической активности. Длительная симпатическая гиперактивность вызывает β -адренергическую резистентность как при ренальной, так и при кардио- или цереброваскулярной недостаточности.

Таким образом, существуют тесная взаимосвязь и единые патогенетические механизмы развития и прогрессирования церебро-, кардиоваскулярной и почечной патологий, что, в конце концов, образует порочный круг и хроническую полиорганную недостаточность. Существование параллельно текущих патофизиологических процессов в церебральной, кардиальной и ренальной системах и тесных церебро-кардио-ренальных взаимодействий в организме формирует понятие «церебро-кардио-ренального синдрома» или «церебро-кардио-ренального континуума», что необходимо учитывать у больных с патологией го-

ловного мозга, сердца и почек (Расулова Х.А., Даминов Б.Т., 2015).

Как уже было отмечено, идеологической основой профилактики ССЗ, ЦВЗ, а также болезней почек является концепция ФР. Установлено, что ФР этих заболеваний едины. ФР подразделяют на немодифицируемые (неустранимые) и потенциально модифицируемые (устранимые). Это разделение важно для целей профилактики. К первой группе ФР (немодифицируемым) относят возраст, пол, расовые и этнические особенности, наследственность, масса тела при рождении, социально-экономический статус. Ко второй – АГ, дислипидемия, микроальбуминурия (МАУ), ожирение, метаболический синдром, СД, инфекции, курение. По данным экспертов ВОЗ, на такие модифицируемые ФР, как АГ, гиперхолестеринемия, ожирение, курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, приходится 75,6% потенциального риска развития инфарктов миокарда и инсультов. Согласно исследованию, проведенному в Фремингеме (США), наличие одного ФР увеличивает число случаев смерти от ССЗ в 2 раза, комбинация двух ФР – в 4 раза, трех ФР – в 8 раз, по сравнению с контрольной группой лиц, не имеющих таких факторов (Kannel W.B., 2000).

Немодифицируемые ФР, на которые невозможно повлиять, все же должны учитываться в практике любого практикующего врача, и особенно врача-гериатра, в единстве с потенциально модифицируемыми факторами. Потенциально модифицируемые ФР оказывают более заметное влияние на формирование предрасположенности к ЦВЗ, ССЗ и ХБП в общей популяции. Контроль устранимых ФР позволяет значительно отдалить, а в ряде случаев – полностью предупредить развитие тяжелых форм заболеваний. В любом случае, возможность управления ФР так или иначе является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Многочисленные клинические и эпидемиологические исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи кардио- и ЦВЗ, что обусловлено близким характером этиопатогенетических механизмов их развития. ФР развития этих заболеваний во многом схожи.

По данным исследования INTERHEART и INTERSTROKE, к общим ФР ИБС и инсульта следует отнести АГ, курение, дис-

липидемию, ожирение, СД, психосоциальный стресс, нерациональную физическую активность, а также возраст и мужской пол. В качестве самостоятельного ФР развития инсульта в исследовании отмечены также так называемые «кардиальные» причины: фибрилляция предсердий, перенесенный инфаркт миокарда, ревматическое поражение и протезирование клапанов сердца, что также соответствует представлениям о тесной взаимосвязи этих заболеваний.

Среди общих для кардио- и ЦВЗ, а также ХБП модифицируемых ФР основными являются АГ, дислипидемия, СД, метаболический синдром, ожирение, микроальбуминурия, окислительный стресс, гипергомоцистемия и курение.

Артериальная гипертензия. Ведущим ФР развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), мозга и почек является АГ. Актуальность проблемы АГ связана, прежде всего, с ее распространенностью, которая носит эпидемический характер. По данным крупный российских эпидемиологических исследований (ЭПОХА-АГ, ЭПОХА-ХСН), этот показатель составляет почти 40%. Контроль АД остается неудовлетворительным: только 59% женщин и 37% мужчин знают о существовании у них АГ, лечатся только 46% женщин и 21% мужчин, но целевые значения АД достигаются лишь у 17,5% женщин и 5,7% мужчин. Как известно, при неадекватном контроле АД значительно повышается частота возникновения ЦВЗ и ССЗ. Длительно существующая АГ приводит к прогрессированию заболеваний и увеличивает риск смертности. Она может вызывать изменения в эндотелиальных клетках и тем самым провоцирует нарушения микроциркуляции при ХИМ.

Не только тяжелая, неконтролируемая гипертензия может приводить к развитию гломерулосклероза и смерти больных от почечной недостаточности, как это традиционно было принято считать. Формирование гипертонической нефропатии начинается уже при АГ I стадии. Развивается нарастающий глобальный нефросклероз с вовлечением как структур клубочка, так и тубулоинтерстиция, дополняемый дезадаптивной перестройкой внутрипочечного сосудистого русла, главным образом, на территории микроциркуляторного русла. Умеренное снижение функции почек, соответствующее III стадии ХБП, отмечается у

13-30% больных с адекватно контролируемой эссенциальной гипертензией. Даже так называемое «высоконормальное АД» ассоциировано с повышенным риском формирования ХБП. Прогрессирование гипертонической нефропатии значительно ускоряется при длительном существовании АГ, отсутствии или неадекватности антигипертензивной терапии и особенно при сопутствующих обменных нарушениях: ожирении, инсулинорезистентности и СД II типа.

Ухудшение функционального состояния почек при АГ связано с ухудшением сердечно-сосудистого прогноза. Показано, в частности, что с увеличением дисфункции почек и длительности АГ при ХБП возрастает угнетение сосудодвигательной и нитроксидпродуцирующей функций эндотелия, что проявляется снижением показателей, характеризующих эндотелийзависимую вазодилатацию, суммарную NO-активность и индекс реактивности эндотелия. Установлено также, что снижение клиренса креатинина менее 60 мл/мин у больных с АГ ассоциируется с отчетливым увеличением сердечно-сосудистых осложнений.

Нормализация повышенного АД у больных с ХБП является одним из основных факторов, препятствующих прогрессированию ИБС, гипертрофии левого желудочка и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. Однако, известно, что избыточное снижение АД пациентам с АГ повышает риск смерти от сердечно-сосудистых причин. К тому же, вследствие того, что кровоснабжение миокарда по коронарным сосудам происходит во время диастолы сердца, снижение диастолического АД (ДАД) у больных с ИБС ниже критических значений может способствовать увеличению риска коронарных событий и развитию инфаркта миокарда.

Еще в 1970-1980 гг. было убедительно показано, что опасность ИИ у больных с АГ в 4 раза выше, чем у нормотензивных пациентов. При этом нет критического уровня кровяного давления, при котором возрастает количество инфарктов мозга, но любой подъем АД приводит к увеличению их частоты. В связи с тем, что изолированная систолическая гипертензия ассоциируется с увеличением числа инфарктов мозга, Kannel W.B. и соавт. (2000) выделили систолическое АД (САД) в качестве независимого ФР для инсульта. Позднее эпидемиологические исследования доказали, что лечение АГ, в частности изолированной систолической гипертензии, уменьшает заболеваемость и смерт-

ность от инсульта в старости. Было установлено также, что подъем ДАД на 5 мм рт. ст. увеличивает риск ИБС на 21%, а инсульта – на 34%. Приведенные результаты исследований свидетельствуют о том, что агрессивная антигипертензивная терапия больных с ХБП III-V стадии, направленная на эффективную нефропротекцию, сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений и повышением смертности от сердечно-сосудистых причин.

Дислипидемия. Дислипидемия играет важную роль в возникновении ишемических заболеваний головного мозга и сердца. Это касается развития как острых, так и хронических нарушений мозгового и коронарного кровообращения. Нарушение липидного обмена также приводит к снижению функции почек. Нарушения обмена липопротеидов, в том числе гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия, усиливают опасность развития атеросклероза и тромбозов, а, следовательно, нарушений коронарной, церебральной и почечной гемодинамики, особенно при наличии других синергично действующих ФР.

Отмечается, что у пациентов с окклюзионными заболеваниями ветвей дуги аорты и сочетанными поражениями других сосудистых бассейнов, часто приводящими к развитию цереброваскулярной патологии, имеются выраженные нарушения обмена белков и липопротеидов, свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ) организма, гемокоагуляции и гемореологии, центральной и регионарной гемодинамики. Эти нарушения имеют между собой устойчивые корреляционные связи, которые с прогрессированием атеросклероза сердечно-сосудистой системы становятся более высокими.

Дислипидемия предрасполагает к ХБП и способствует ее прогрессированию. Первоочередной мишенью избытка атерогенных фракций холестерина (липопротеидов низкой и очень низкой плотности) являются эндотелий почечных клубочков, а также мезангиоциты и эпителиоциты проксимальных канальцев. Дислипидемия способствует атеросклеротическому поражению почечных сосудов и непосредственно почечной ткани с формированием особого варианта фокально-сегментарного гломерулосклероза – так называемой «липопро-

теидной гломерулопатии». Уже на ранних стадиях ХБП у больных изменяются показатели липидограммы и развивается вазомоторная дисфункция эндотелия, что в сочетании с ФР (АГ, повышение ИМТ и др.) способствует развитию доклинической фазы атеросклероза.

У пациентов с ХБП без клинических признаков сердечно-сосудистой патологии при помощи фармакологических проб с вазоактивными веществами выявлена недостаточная вазодилатация в сосудах микроциркуляторного русла кожи, расположенных дистантно от почек, что свидетельствует о системном нарушении вазодилататорных реакций. Более выраженные нарушения механизмов эндотелий-зависимой вазодилатации имели место у больных с инструментальными признаками атеросклеротического поражения сонных артерий. Учитывая универсальность механизмов регуляции тонуса капилляров, аналогичные изменения в регуляции тонуса у больных с ХБП имеются и в других сосудистых бассейнах, в том числе внутриорганных, что может свидетельствовать о возникновении сердечно-сосудистых расстройств у больных с ХБП задолго до появления клинической симптоматики.

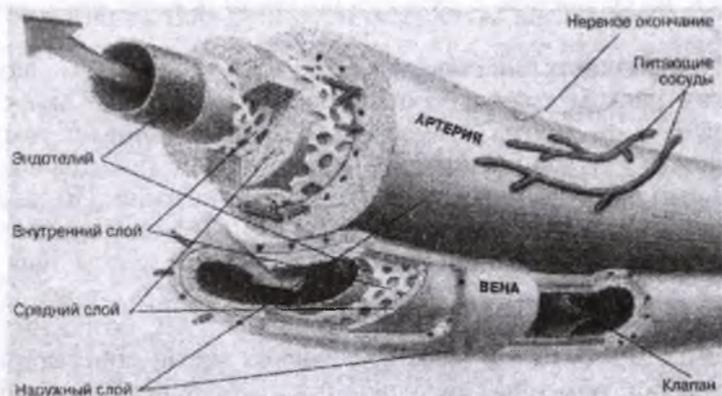


Рис. 12. Структура сосудов.

Сахарный диабет. Наличие СД провоцирует более быстрое прогрессирование атеросклероза. Следствием этого является прогрессирование ЦВЗ, ССЗ и ХБП. Повышенный риск развития инсульта у больных с СД II типа в значительной степени связан с альбуминурией. СД, как ФР развития тяжелых наруше-

ний мозгового кровообращения, особенно значим для женщин, у которых при уровне глюкозы в крови > 160 мг/л инсульт развивается вдвое чаще, чем у мужчин. Нарушения углеводного обмена играют роль в развитии ХБП уже на стадии инсулинорезистентности; СД II типа – один из главных ФР развития ХБП в общей популяции. Диабетическое поражение почек можно предотвратить или, по крайней мере, стабилизировать при достижении строгого контроля гликемии и ассоциированных ФР (АГ, нарушения обмена липопротеидов).

Диабетическая нефропатия является одной из ведущих причин терминальной почечной недостаточности. Установлено позитивное влияние строгого гликемического контроля и «интенсивной» инсулинотерапии на уровни макро- и микроальбуминурии у больных с СД (Даминов Б.Т. и др., 2010). По данным Y. Ohkubo и соавт., наблюдавших 110 пациентов с СД II типа, при режиме множественных инъекций инсулина у этих больных прогрессирование диабетической нефропатии отмечено в 6,6% случаев, по сравнению с 28% при обычном режиме инсулинотерапии.

Метаболический синдром (МС) и ожирение. МС связан с высоким риском атеросклеротических заболеваний. Ожирение, независимо от других стандартных ФР, увеличивает частоту смертности у мужчин и женщин моложе 50 лет, повышает относительный риск развития АГ, СД, гиперлипидемии. По данным китайских исследователей, у больных с СД II типа без альбуминурии риск инсульта удваивается при индексе массы тела > 24 кг/м² и пониженном содержании гемоглобина в крови (< 140 г/л). Вероятность развития ХБП при наличии МС возрастает более чем в 3,5 раза; по мере увеличения числа сочетающихся между собой обменных нарушений нарастает риск альбуминурии и снижения СКФ.

При МС находит подтверждение гипотеза о возрастании частоты ХБП при сочетании нескольких ФР. Показано, что распространенность ХБП (СКФ < 60 мл/мин) в общей популяции при наличии одного ФР составляет 0,9%, если же присутствуют все пять компонентов МС (АГ, ИБС, ожирение, атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность), то частота ХБП увеличивается более чем в 10 раз – до 9,2%. Особенно существенно

влияние МС на развитие ХБП в возрастной группе моложе 60 лет. При длительном наблюдении было выявлено, что у молодых людей с АГ и СД даже при отсутствии специфической почечной патологии, значения ИМТ $>25 \text{ кг/м}^2$ ассоциируются с увеличением риска развития терминальной почечной недостаточности (ТПН); риск особенно возрастает при повышенном потреблении соли. При нарушении неэкскреторной функции почек в организме происходят биохимические сдвиги. К ним относятся микроальбуминурия, хронический воспалительный стресс, оксидантный стресс, гипергомоцистеинемия.

Микроальбуминурия. Как известно, термином «микроальбуминурия» (МАУ) обозначается незначительная альбуминурия в пределах 30-300 мг/сут. Ее распространенность среди условно здоровых лиц в общей популяции составляет 5-7%. МАУ представляет собой показатель ЭД, которая, в свою очередь, является причиной ускоренного атерогенеза и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и почечного фиброза. МАУ – наиболее ранний и достаточно распространенный признак поражения гломерулярного барьера при ССЗ и СД. Ее развитие связано со всеми компонентами МС. Общепринятые градации альбуминурии с большой достоверностью характеризуют относительный риск ИБС у пациентов с АГ. Даже МАУ низкой степени связана с повышением риска ССЗ.

В исследовании PREVEND изучали риск развития АГ и СД II типа в общей популяции. Результаты проспективного наблюдения длительностью 4,2 года показали, что при альбуминурии 15-29 мг/сут вероятность возникновения указанных заболеваний в 1,5-2 раза выше, по сравнению с людьми, у которых суточный уровень экскреции альбумина с мочой не превышает 15 мг. Обобщение результатов крупных популяционных исследований показало повышение риска нежелательных кардиоваскулярных событий и смерти при МАУ выше 15 мг/сут.

При развитии ишемических изменений в головном мозге также развивается выраженная дисфункция эндотелия. В ряде работ показано, что низкая СКФ и МАУ ассоциированы с повышенным риском развития инсульта. Следовательно, МАУ является фактором прогрессирования не только ХБП и ССЗ, но и цереброваскулярной патологии. Исследование LIFE показало, что у больных с ХБП и АГ с высокими исходными значениями МАУ риск инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от

сердечно-сосудистых причин в 3-4 раза выше, чем у пациентов с ХБП, также страдающих АГ, но имеющих низкие начальные значения МАУ. Более того, в исследуемой группе больных (6679 человек) была выявлена тесная прямая корреляция между степенью снижения МАУ под влиянием длительной антигипертензивной терапии и положительной динамикой сердечно-сосудистой смертности. Упомянутая корреляция не зависела от возраста пациентов, анамнеза предшествующих ССЗ или наличия у них СД.

В исследовании RENAAL проводили ретроспективную оценку связи сердечно-сосудистых исходов с динамикой альбуминурии у больных с СД II типа с выраженной ХБП. Обследованы 1513 пациентов, длительность наблюдения составила 3,4 года. Установлено, что у больных с высоким начальным уровнем потери белка с мочой (соотношение альбумин/креатинин мочи $>3,0$ г/г) риск госпитализации по поводу обострения ХСН в 2,7 раза выше. Риск достижения первичной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда, госпитализация в связи с ХСН или нестабильной стенокардией) в 1,92 раза выше, по сравнению с пациентами, у которых был диагностирован относительно низкий начальный уровень альбуминурии (альбумин/креатинин мочи $<1,5$ г/г). Выявлено также, что двукратное снижение альбуминурии на 27% уменьшает число госпитализаций по поводу ХСН и на 18% снижает риск нестабильной стенокардии, ХСН, инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых причин. Благоприятная динамика альбуминурии у больных с ХБП на фоне СД II типа является наиболее информативным и точным прогностическим показателем, указывающим на снижение вероятности сердечно-сосудистых осложнений.

Оксидативный стресс. Оксидативный (или окислительный) стресс – это повреждение тканей в результате избыточного образования свободнорадикальных окислительных компонентов и недостаточности механизмов АОЗ. Оксидативный стресс является универсальным механизмом развития повреждения тканей организма. Он представляет собой важное патогенетическое звено развития самых разных состояний и болезней. Доказано, что оксидативный стресс и воспаление – взаимосвязанные про-

цессы, которые индуцируют и усиливают друг друга, образуя замкнутый патогенетический круг. Оксидативный стресс наблюдается при ТПН и является важной причиной кардиоваскулярных и других ее осложнений. Современные данные свидетельствуют о том, что оксидативный стресс выявляется уже на самых ранних стадиях развития ХБП, при этом он и ускоряет атерогенез, вызывает ЭД и, следовательно, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы.

Маркеры воспаления. В ряде работ показано, что маркеры воспаления (С-реактивный белок, IL-6, TNF- α и др.) имеют прогностическое значение в отношении развития сердечно-сосудистой патологии. Высокие уровни маркеров воспаления ассоциируются с плохим сердечно-сосудистым прогнозом у пациентов с ХБП, получающих лечение гемодиализом. В крупном многоцентровом исследовании MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) у больных при снижении СКФ < 60 мл/мин, то есть уже на начальных стадиях ХБП, отмечали высокие значения С-реактивного белка. Относительный риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у них был в 1,73 раза выше, чем у лиц с сохранной СКФ и нормальным уровнем С-реактивного белка.

Гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) является результатом нарушений метаболизма серосодержащей аминокислоты гомоцистеина (ГЦ). С 1990-х годов концентрация ГЦ плазмы признана независимым ФР развития атеросклероза. Известно также, что ГГЦ является предиктором сердечно-сосудистой смертности в общей популяции. В ряде исследований обнаружено, что риск сердечно-сосудистых осложнений пропорционален степени повышения ГЦ плазмы в общей популяции (Мирджураев Э.М., Шадманова Л.А., 2009).

В популяции почечных больных ГГЦ также является значимым кардиоваскулярным ФР. Вместе с тем, у больных с ХБП распространенность ГГЦ значительно превышает популяционную, даже при начальных стадиях дисфункции почек, а у больных, получающих заместительную почечную терапию, концентрация ГЦ может достигать очень высокого уровня.

По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербурге с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии, концентрация общего ГЦ у здоровых доноров в возрасте 21-26 лет не превышала $6,2 \pm 1,7$ мкмоль /л, тогда как у

больных с ИБС данный показатель составил в среднем $15,4 \pm 10,9$ мкмоль/л, а у пациентов с цереброваскулярной патологией – $12,3 \pm 7,0$ мкмоль/л. Другое исследование, проведенное в том же регионе, показало, что значения ГЦ, превышающие нормальные (12 мкмоль/л), выявляются при СКФ > 60 мл/мин в 37,5% случаев, при СКФ от 30 до 59 мл/мин – в 65,4% случаев, а при СКФ < 30 мл/мин ГЦ наблюдалась у 90,2% больных. Подобные взаимосвязи снижения СКФ и повышения уровня ГЦ в плазме крови наблюдали и другие авторы (Арьев А.Л. и др., 2011).

Распространенность и выраженность ГЦ повышаются по мере прогрессирования ХБП. У лиц с начальными признаками дисфункции почек средний уровень ГЦ составил 12,6 мкмоль/л, при ХБП III стадии – 15,8 мкмоль/л, при IV-V стадии ХБП – 23,0 мкмоль/л, а у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии, средний уровень ГЦ в плазме крови достигал 31,3 мкмоль/л, причем в этой группе больных лишь у 5,3% показатели содержания ГЦ в плазме крови были в пределах нормы (Смирнов А.В. и др., 2005).

Повышение содержания ГЦ в плазме крови, достигающее при ХБП высоких значений, является одним из важных механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, в особенности у больных с дисфункцией почек. В то же время, ГЦ рассматривается как самостоятельный потенциальный ФР развития и прогрессирования ХБП. Таким образом, нарушение метаболизма ГЦ является одним из механизмов, позволяющих объяснить взаимообусловленность и параллелизм развития и прогрессирования цереброваскулярной, сердечно-сосудистой патологии и ХБП.

Курение. Курение ассоциировано с нарушением различных метаболических процессов, в том числе увеличивает в плазме уровень свободных жирных кислот, глюкозы, липопротеинов очень низкой плотности, снижает уровень липопротеинов высокой плотности. Табакокурение играет роль фактора прогрессирования как на начальных этапах ХБП, индуцируя дисфункцию клубочкового эпителия с последующим ростом экскреции альбумина и уменьшением СКФ, так и при стойком ухудшении функции почек. Результаты исследований свидетельствуют о том, что курение является ФР снижения СКФ и развития МАУ.

Негативное влияние курения на почки особенно выражено у лиц с повышенным АД. Установлено, что у курящих пациентов с коронарной болезнью сердца без признаков первичной почечной патологии уровень СКФ достоверно ниже в сравнении с некурящими.

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что существуют единые патогенетические механизмы развития и прогрессирования патологии почек и сердечно-сосудистой системы, включая ЦВЗ. При сравнительном анализе ФР выявляются общие для всех перечисленных систем механизмы развития и прогрессирования заболевания, то есть ФР развития ЦВЗ одновременно являются и ФР развития ССЗ и ХБП. Возможность управления ФР является ключевым в замедлении процессов старения организма и препятствии развития преждевременного старения в целом.

Таким образом, оправданным является выделение наднозологического понятия «церебро-кардио-ренальный синдром». Такой подход предопределяет и обосновывает необходимость междисциплинарного подхода в ведении и лечении, в первую очередь, гериатрических пациентов.

4.2. Клинические аспекты полиорганной недостаточности при инсультах

В последние годы благодаря эффективной и своевременной нейрореанимационной и нейрохирургической помощи больные с массивными сосудистыми поражениями мозга все чаще переживают острейший период, и неврологические осложнения инсульта во многих случаях уже не определяют тяжесть состояния больных и летальный исход. На первый план начинает выступать экстрацеребральная патология.

Тяжесть состояния больных с инсультом обусловлена обширностью поражения головного мозга, непосредственным или опосредованным повреждением жизненно важных центров ствола мозга, глубоким нарушением уровня сознания, развитием неврологических осложнений, нарушениями дыхания и глотания. Прогноз у этих больных, как в отношении летальности, так и качества последующей жизни остается самым неблагоприятным.

Тяжелое первичное поражение ЦНС, обладающей координирующими и регуляторными функциями на уровне всего организма, как никакая другая система может обуславливать катастрофические последствия для функционирования любых органов и систем человека. У всех больных с тяжелыми формами инсульта неврологические расстройства сопровождаются развитием экстрацеребральной патологии. Научные исследования позволили установить пять наиболее часто встречающихся видов острой экстрацеребральной патологии, которые осложняют течение и оказывают влияние на исход тяжелого инсульта независимо от характера и локализации последнего (Пирадов М.А. и др., 2013):

- острая патология органов дыхания,
- патология сердечно-сосудистой системы,
- тромбоэмболия легочной артерии,
- патология мочевыделительной системы,
- патология желудочно-кишечного тракта.

Острая патология органов дыхания встречается у всех больных. Наряду с инфекционно-воспалительными бронхолегочными процессами (трахеитами, бронхитами, трахеобронхитами и пневмониями), обнаруживаются и такие крайне тяжелые формы легочной патологии, как ателектазы и инфаркты легких, острый респираторный дистресс-синдром, отек легких, кровоизлияния в легочную ткань и острая эмфизема. Возникновение и прогрессирование патологии органов дыхания при тяжелом инсульте обусловлено рядом факторов, а именно: центральными нарушениями регуляции дыхания с формированием синдромов альвеолярной гипер- и гиповентиляции при непосредственном или опосредованном поражении бульбопонтинного респираторного центра ствола головного мозга; фарингеальным или фаринголарингеальным парезом или параличом при поражении каудальной группы ядер черепных нервов, что приводит к гиперсекреции слизи и нарушению проходимости верхних дыхательных путей, а также дисфагии, снижению кашлевого рефлекса и аспирации; центральными гемодинамическими изменениями легочного кровотока; гипостатическими процессами в легких. Неизбежны также осложнения интубации

трахеи, трахеостомии и длительного проведения аппаратного дыхания. При развитии острой патологии органов дыхания гипоксия на фоне дыхательной недостаточности, а также интоксикация при пневмонии ухудшают состояние больных с тяжелым инсультом. Развитие тяжелых форм пневмонии обуславливает летальный исход у 5% больных, переживших период неврологических осложнений (Мартынов Ю.С. и др., 1998; Крылов В.В. и др., 2003).

Острая сердечно-сосудистая патология возникает у 2/3 больных. Тесная патогенетическая взаимосвязь и взаимовлияние патологии сердечно-сосудистой системы и нарушений мозгового кровообращения очевидны. Подавляющее большинство больных с нарушениями мозгового кровообращения страдают атеросклерозом, АГ и имеют хроническую патологию со стороны сердца. На фоне атеросклеротического стеноза коронарных артерий, характерного для группы больных с ИИ, развивается острый инфаркт миокарда, определяющий в 4% случаев исход инсульта. Стойкое повышение АД у больных с АГ (более 180/100 мм рт. ст.), трудно поддающееся медикаментозной коррекции, нередко способствует развитию таких неврологических осложнений в остром периоде инсульта, как геморрагическое пропитывание очага инфаркта мозга и прорыв крови в желудочковую систему. Острая сердечно-сосудистая недостаточность и различные формы аритмий, возникающие на фоне хронической патологии сердца, инфаркта миокарда, а также острых очаговых метаболических изменений миокарда и субэндокардиальных кровоизлияний, приводят к церебральной и органной гипоперфузии (Виленский Б.С., 2004).

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – наиболее опасное осложнение у больных с тяжелым инсультом и встречается в 43% случаев. ТЭЛА обуславливает летальный исход у каждого пятого больного и в настоящее время рассматривается как ведущая причина летальных исходов при тяжелом инсульте, обусловленных экстрацеребральной патологией. Среди множества факторов, играющих роль в возникновении ТЭЛА, ведущее значение при тяжелом инсульте имеют: нарушение сознания до сопора или комы, развитие глубокого двигательного дефицита и гиподинамии, пожилой возраст больных (старше 60 лет), увеличение вязкости крови, хроническая венозная недостаточность, наличие гнойных инфекций, ожирение, сопутствующая сердеч-

но-сосудистая патология. Основными источниками ТЭЛА являются процесс тромбообразования в системе нижней полой вены, а также флебиты и флеботромбозы вследствие пункции и катетеризации вен (Пирадов М.А. и др., 2013).

Острая патология почек и мочевыделительной системы встречается почти у половины больных и включает в себя острую почечную недостаточность (ОПН), острый пиелонефрит, циститы и кровоизлияния в слизистую мочевого пузыря. В патогенезе ОПН при тяжелых формах инсульта ведущую роль играют коллапсы, наблюдаемые при непосредственном или опосредованном воздействии на сосудисто-двигательный центр в стволе головного мозга, развитие острых инфарктов почек и предшествующая патология почек на фоне атеросклероза и АГ. В ряде случаев острая патология почек – неизбежное следствие таких мероприятий интенсивной терапии и нейрореанимации, как трансфузия гиперосмолярных растворов, длительное введение антибактериальных препаратов и вазоконстрикторов. Возникающие водно-электролитные нарушения и азотемия приводят к возникновению гиперосмотического состояния при инсульте. Тяжелые формы ОПН с развитием олигурии, уремии в 4% случаев определяют летальный исход больных с инсультом. Циститы и восходящая инфекция мочевыводящих путей в основном обусловлены необходимостью длительной катетеризации мочевого пузыря.

Острая патология желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена острыми изменениями слизистой пищевода, язвами и эрозиями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечным кровотечением, динамической кишечной непроходимостью и энтероколитом, синдромом Меллори-Вейса. Эзофагогастроуденоскопическое исследование слизистой ЖКТ в остром периоде тяжелого инсульта выявляет острые изменения слизистой ЖКТ в 60% случаев при инфарктах и при кровоизлияниях в мозг. В патогенезе их возникновения рассматриваются неспецифическая стресс-реакция организма на возникновение критического состояния и нарушения кровоснабжения слизистой оболочки ЖКТ. Нельзя исключить также травматическое воздействие на слизистую желудка при длительном стоянии назогастрального зонда. Обострение хро-

нической язвенной болезни наблюдается в виде некроза прилежащих к язве участков слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки и кровотечения из хронических язв ЖКТ. У больных с геморрагическим характером нарушения мозгового кровообращения в 3% случаев развиваются острые массивные желудочно-кишечные кровотечения, приводящие к летальному исходу.

Таким образом, при тяжелых формах инсульта присутствует многообразие форм экстрацеребральной патологии на уровне отдельного органа или системы. Одни заболевания внутренних органов представляют собой обострения хронической патологии, имевшей место до развития нарушения мозгового кровообращения, другие впервые появляются на фоне инсульта, в том числе вследствие применения интенсивных методов лечения. Усугубляет клиническое состояние больных сочетание острой и хронической экстрацеребральной патологии с полиорганной недостаточностью, т.е. наличие хронической полипатии и **синдрома полиорганной недостаточности (СПОН)**. Присоединение СПОН значительно ухудшает состояние больных с тяжелым инсультом и повышает вероятность летального исхода. Недостаточность двух органов и/или функциональных систем приводит к летальному исходу в 50% случаев; трех – в 75%, а четырех систем – в 90% случаев (Пирадов М.А. и др., 2013).

СПОН определяют как недостаточность функций двух и более органов или функциональных систем, которые не способны поддерживать постоянство внутренней среды организма у больных, находящихся в критическом состоянии. Впервые СПОН был описан L. Tulney и соавт. (1973), A.E. Waue и B. Eismann и соавт. (1975). Однако до настоящего времени эта патология изучена недостаточно. Известно, что СПОН развивается у 15-87% больных при различных критических состояниях, таких как массивная кровопотеря, перитонит, панкреатит, кишечная непроходимость, сепсис, сочетанная травма и ряд других. В настоящее время в современной реаниматологии СПОН придается исключительное значение в связи с тем, что он рассматривается как ведущая причина летальных исходов у подавляющего большинства больных, находящихся в критическом состоянии. Повышение качества оказания реанимационной помощи позволяет продлевать жизнь пациентов на срок, достаточный для развития полиорганной патологии. Аналогичная ситуация складывается и при тяжелых формах инсульта, на долю которых

приходится до 40-45% всех случаев инфарктов и кровоизлияний в головной мозг (Пирадов М.А. и др., 2013).

Выделяют первичные и вторичные системные изменения, приводящие к формированию первичного или вторичного СПОН. Первичный СПОН формируется рано и является результатом прямого воздействия повреждающего фактора. Системное воздействие при первичном СПОН обусловлено распространенностью и глубиной локальных повреждений. Вторичный СПОН представляет собой отсроченный результат генерализованного системного ответа организма на повреждающий фактор. Описаны следующие патогенетические механизмы его развития: а) синдром системного воспалительного ответа с развитием цитокинемии, б) системная гиперметаболическая гипоксия, в) тканевая гипоксия с развитием лактатацидоза, г) микроваскулярная коагулопатия и активация эндотелия, д) нарушение регуляции процессов апоптоза и е) «кишечная» эндотоксемия (Онищенко Н.А. и др., 2001).

Ключевая роль в развитии полиорганной патологии при тяжелых инсультах отводится нарушениям вегетативной и эндокринной регуляции. Непосредственное или опосредованное повреждение надсегментарных вегетативных центров ведет к быстрому возникновению трофогенной дизрегуляции и соматогенной деафферентации. Быстрая активизация симпатoadреналовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы сопровождается усиленным выбросом в кровяное русло глюкокортикоидов, минералокортикоидов и катехоламинов (неспецифическая стресс-реакция по Селье). Стрессорная реакция при тяжелых инсультах развивается в условиях первичной дезадаптации и становится частью патологического процесса. Структурно-функциональные изменения при инсульте запускают как местный, так и системный, при нарушениях ГЭБ, воспалительный ответ с развитием цитокинемии. Центральные нарушения регуляции клеточного и гуморального звеньев иммунитета приводят к гиперактивации или депрессии иммунного ответа. Остро развившаяся дискоординация системных церебральных влияний, по-видимому, объясняет высокую частоту развития и быстроту формирования СПОН при тяжелых инсультах.

ГЛАВА 5. МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

5.1. Нервная и гуморальная регуляция функции почек

Нервная регуляция

Почки являются одним из важных исполнительных органов в системе различных рефлексов, регулирующих постоянство внутренней среды организма. Главная функция почек – выделительная (экскреторная). Они удаляют из организма продукты распада, излишки воды, солей, вредные вещества и некоторые лекарственные препараты. Кроме этого:

- Почки поддерживают на относительно постоянном уровне осмотическое давление внутренней среды организма за счет удаления излишка воды и солей (главным образом, хлорида натрия), то есть выполняют интегративную деятельность по поддержанию волемиического, осмотического и водно-электролитного баланса.

- Почки обеспечивают постоянство реакции крови (рН крови) за счет изменения интенсивности выделения кислых или щелочных солей фосфорной кислоты при сдвигах реакции крови в кислую или щелочную сторону.

- Почки осуществляют секреторную функцию, обладая способностью к секреции органических кислот и оснований, ионов K^+ и водорода.

- Инкреторная функция почек заключается в образовании ренина (РААС), простагландинов, кининов и других веществ.

- Установлено участие почек не только в минеральном, липидном, белковом и углеводном обмене, но и в регуляции эритропоэза (эритропоэтин).

Таким образом, почки, регулируя величину осмотического давления в организме, постоянство реакции крови, осуществляя синтетическую, секреторную, инкреторную и экскреторную функции, принимают активное участие в поддержании постоянства состава внутренней среды организма (гомеостаза).

Почки обильно иннервируются вегетативной нервной системой. Они получают нервные сигналы через волокна симпатической нервной системы и блуждающего нерва. Еще в

1901 году русский гистолог В. Смирнов представил данные, которые показали, что и клубочки, и извитые канальцы снабжены веточками симпатического и блуждающего нервов.

Механизмы регуляции функций почек до конца не ясны. Можно выделить несколько уровней регуляции работы тазовых органов: высший корковый, подкорковый, стволовой, мозжечковый, спинальный (нижнегрудной, симпатический) и пояснично-крестцовый (парасимпатический и соматический), ганглионарный (симпатический), периферический, внутриорганный ганглионарный (парасимпатический), нейромедиаторный, рецепторный, алостерический рецепторный (околорецепторный).

К механизмам центральной нервной регуляции относят осмотическое регулирование (АДГ), регуляцию обмена (по Mertz, гломерулотропин, рефлекс Gauer-Henry, РААС, механизм Thirau) и чувство жажды (клеточная дегидратация осмотических рецепторов гипоталамуса, быстрое уменьшение внеклеточной жидкости, недостаток калия в клетках).

Корковые центры, регулирующие тазовые органы представлены в лобной, височной (островке Рейля) и затылочной областях. Роль нервных центров, расположенных в лобных долях, состоит в подавлении позывов на мочеиспускание, координации полового и мочевого поведения. Эти области имеют тесную связь с обонятельными, осязательными, слуховыми и зрительными центрами. Поражение этих зон при инсульте, объемном воздействии опухолей головного мозга и гематом может приводить к императивному мочеиспусканию, императивному недержанию мочи, усилению либидо (полового влечения), вследствие утраты подавляющих влияний этих зон. Усиление образования мочи наблюдается при уколе в зрительный бугор, в серый бугор, в мозжечок и в дно IV желудочка головного мозга (рис. 13).

Работами академика К.М. Быкова было показано, что деятельность почек находится под влиянием коры головного мозга. В опытах на собаках он вводил им определенное количество воды, что вызывало у них увеличение мочеотделения. Введение воды сопровождалось звонком. После нескольких повторных опытов уже только при одном звонке у собаки увеличивалось мочеотделение. Это один из примеров,

наглядно подтверждающих, что работа внутренних органов связана с деятельностью коры головного мозга и основана на активации гипоталамических центров, регулирующих выделение соответствующих гормонов.



Рис. 13. Центры головного мозга, регулирующие мочеиспускание.

Кора мозга влияет на работу почки двумя путями: нервным и гуморальным. В нормальных условиях через нервы поступают импульсы, которые изменяют деятельность почек; но одновременно импульсы поступают и к гипофизу, вызывая изменение его внутрисекреторной деятельности, что, в свою очередь, сказывается на работе почек.

Нервная система оказывает влияние на все процессы мочеобразования — фильтрацию, реабсорбцию и секрецию, а также регулирует гемодинамику почки, работу юкстагломерулярного аппарата (ЮГА).

Раздражение симпатических волокон, которые идут к почке от нижних грудных и поясничных сегментов спинного мозга через чревное и почечное нервные сплетения, приводит к сужению кровеносных сосудов в почках. Сужение приносящих артериол сопровождается уменьшением давления крови в клубочках и уменьшением величины фильтрации. При сужении выносящих артериол фильтрационное давление повышается и фильтрация увеличивается. Симпатические эфферентные влияния стимулируют реабсорбцию натрия и воды. Раздражение парасимпатических волокон, идущих в составе блуждающих нервов и тазового сплетения, усиливает реабсорбцию глюкозы и секре-

цию органических кислот. Афферентная импульсация от почки поступает в ЦНС через волокна, идущие в составе чревных нервов. Нервные окончания имеются в ЮГА, канальцах и сосудах почки. При стрессе и повышении уровня симпатической стимуляции отмечаются вазоконстрикция и увеличение реабсорбции натрия, что, очевидно, опосредуется через аладренорецепторы.

Болевые раздражения приводят к рефлекторному уменьшению диуреза вплоть до полного его прекращения (болевая анурия), механизм которого заключается в спазме приносящих артериол при возбуждении симпатической нервной системы, усилении секреции катехоламинов надпочечниками, что приводит к резкому снижению клубочковой фильтрации. Помимо этого, в результате активации ядер гипоталамуса происходит увеличение секреции антидиуретического гормона (АДГ), или вазопрессина, который усиливает реабсорбцию воды и тем самым уменьшает диурез. Прекращение мочеотделения, наблюдаемое при болевом раздражении, может быть вызвано условно-рефлекторно. Условно-рефлекторным путем может быть вызвано и увеличение диуреза. Условно-рефлекторные изменения величины диуреза свидетельствуют о влиянии на деятельность почек высших отделов ЦНС, а именно коры головного мозга.

Рефлексы почек отличаются от рефлексов других органов. Если перерезать все нервы (денервировать) почку, то это почти не сказывается на диурезе и функции почек. После такой операции деятельность почек нарушается только в первые два дня, а затем они вновь начинают работать нормально. Для этого существуют дополнительные механизмы регуляции. Нормальная работа почек продолжается до тех пор, пока в организме или во внешней среде не наступают какие-либо резкие изменения. В этих условиях деятельность почки, лишенной нервных связей, резко отличается от работы обычной почки. Так, при охлаждении животного, у которого одна почка нормальная, а в другой перерезаны нервы, работа нормальной почки почти не меняется, иногда же наступает незначительная анурия, в другой же, денервированной почке наступает полиурия.

Доказательством того, что почка может функционировать без нервных связей с организмом, послужили опыты с пересадкой почки. В них у собаки вырезалась почка и помещалась под

кожу шеи, а ее кровеносные сосуды пришивали к сосудам шеи. Через некоторое время, когда рана заживала и пересаженная почка начинала функционировать, у собаки вырезалась и удалялась вторая почка. Таким образом, оставаясь только лишь с одной почкой на шее, собака могла жить очень долгое время.

Гуморальная регуляция

Ведущая роль принадлежит гуморальной регуляции деятельности почек, связанной со способностью некоторых гормонов и биологически активных веществ изменять тонус артериол клубочка и величину гидростатического давления крови в клубочковых капиллярах. В целом, перестройка деятельности почек, ее приспособление к непрерывно меняющимся условиям существования выделяется преимущественно влияниями на гломерулярный и канальцевый аппараты различных гормонов: АДГ, альдостерона, паратгормона, тироксина и многих других; из них наиболее важными являются первые два.

Вазоконстрикторы: норадреналин, вазопрессин, ангиотензин II, тромбоксан, эндотелин – вызывают сужение приносящей артериолы и резкое уменьшение СКФ. Вазодилататоры: предсердный натрийуретический гормон, простагландины, простаглицлин, оксид азота – вызывают расширение приносящей артериолы и увеличение клубочковой фильтрации. Большинство из вышеперечисленных вазоактивных веществ образуется в самих клубочках, в клетках ЮГА, и в качестве паракринных факторов участвует в тонкой регуляции процесса клубочковой фильтрации.

АДГ (вазопрессин) – циклический октапептид, имеющий важное значение для поддержания константы осмотического давления крови. Образование АДГ в гипоталамусе и выброс его в кровь из задней доли гипофиза увеличивается при уменьшении содержания воды в организме (дегидратации), снижении АД (гипотензии), а также при повышении осмотического давления крови (гиперосмии). АДГ начинает выделяться при осмолярности плазмы 280-290 мосм/л. При повышении осмотического давления повышается секреция АДГ и это приводит к отделению концентрированной мочи, что освобождает организм от избытка солей с минимальными потерями воды. Уменьшение осмотического давления крови приводит к снижению секреции

АДГ и, следовательно, к выделению более жидкой мочи и освобождению организма от излишков воды. Уровень секреции АДГ зависит не только от активности осморецепторов, но и от активности волюморецепторов, которые реагируют на изменение объема внутрисосудистой и внеклеточной жидкости. Этот гормон действует на эпителий дистальных канальцев и собирательных трубочек почки и вызывает повышение его проницаемости для воды вследствие формирования в цитоплазме эпителиальных клеток особых белков (аквапоринов), которые встраиваются в мембраны и формируют каналы для тока воды.

АДГ повышает проницаемость стенок собирательных трубок опосредованно через активацию фермента гиалауонидазы, который деполимеризует гиалуоновую кислоту, входящую в состав межклеточного вещества стенок собирательных трубок. Стенки собирательных трубок становятся более пористыми за счет увеличения межклеточных промежутков и создаются условия для перемещения воды по осмотическому градиенту. Фермент гиалауонидаза образуется, по-видимому, эпителием собирательных трубок и активируется под влиянием АДГ. При уменьшении секреции АДГ (травма, опухоль гипоталамуса) стенки дистальных отделов нефрона становятся практически полностью непроницаемыми для воды, и большое количество ее выводится с мочой (гипотоничная моча), при этом диурез может возрасти до 25 л в сутки. Такое состояние называется «несахарным диабетом» (несахарное мочеизнурение); потеря жидкости с мочой может привести к обезвоживанию организма. Таким образом, АДГ способствует сохранению воды в организме; под его влиянием происходит увеличение реабсорбции воды, снижение диуреза и повышение концентрации образующейся мочи.

Альдостерон – стероидный гормон из группы минералокортикоидов, являющийся частью РААС, синтезируется в клубочковой зоне коры надпочечников, действует на эпителиальные клетки дистальных отделов нефрона и собирательных трубочек, вызывает увеличение реабсорбции ионов Na^+ и воды, повышение секреции ионов K^+ (или ионов H^+ при их избыточном содержании в организме) клетками почечных канальцев. Из внеклеточной жидкости этот гормон проникает через базальную плазматическую мембрану в цитоплазму клетки, соединяется с

рецептором, и этот комплекс поступает в ядро, где образуется новый комплекс альдостерона со стереоспецифичным для него хроматином. Увеличение секреции ионов K^+ под влиянием альдостерона не связано с активацией белоксинтезирующего аппарата клетки. Альдостерон повышает калиевую проницаемость апикальной мембраны клетки и тем самым увеличивает поступление ионов K^+ в мочу. Альдостерон уменьшает реабсорбцию кальция и магния в проксимальных отделах канальцев. Регулирование реабсорбции Na^+ и K^+ с помощью альдостерона происходит также через образование в почках ренина.

Предсердный натрийуретический гормон образуется миоцитами предсердий (преимущественно в правом) при их растяжении (дилатации) избыточным объемом крови, то есть при гиперволемии. Основным механизмом действия пептида является расширение приносящих артериол с одновременным сужением выносящих, что повышает СКФ. Также он уменьшает реабсорбцию Na^+ и воды в дистальных отделах нефрона, вследствие чего происходит усиление процесса мочеобразования и выведение из организма избытка воды, подавляет синтез ренина и альдостерона, что дополнительно тормозит дистальную реабсорбцию ионов Na^+ и воды. Под действием натрийуретического гормона возрастает диурез, усиливается выделение натрия, хлора и калия.

В организме есть и другие гормоны, влияющие на всасывание ионов. Так, реабсорбция Ca^{2+} регулируется с помощью паратгормона, тиреокальцитонин и витамина D_3 .

Эффект практически всех гормонов, которые регулируют реабсорбцию солей, интегрирован с местными регуляторами — простагландинами и кининами. Простагландины синтезируются преимущественно в мозговом веществе почек, оказывают местный сосудорасширяющий эффект, повышают клубочковый кровоток и клубочковую фильтрацию, обладают натрийуретическим эффектом (простагландин E_2), увеличивают диурез и концентрацию натрия в моче.

Синтез простагландинов взаимно усиливает синтез калликреин-кининовой системы. Калликреины синтезируются в почке преимущественно в дистальной части канальца нефрона. Под их воздействием из находящихся в канальцевой жидкости кининогенов образуются кинины. Брадикинины являются сильны-

ми вазодилататорами сосудов. Суммарным эффектом почечных кининов является увеличение диуреза и натрийуреза.

Таким образом, процесс образования гормонов, которые регулируют реабсорбцию воды и ионов, зависит от объема циркулирующей крови (ОЦК), концентрации в ней Na^+ и осмотического давления крови. Кроме этого, при стимулировании волюморцепторов рефлекторно через симпатический нерв снижается реабсорбция Na^+ и воды в канальцах. При этом также уменьшается секреция ренина клетками ЮГА.

Регуляция клубочковой фильтрации

Количество фильтрата (первичной мочи) меняется в зависимости от проницаемости клубочкового фильтра и эффективного фильтрационного давления. При этом нервные и гуморальные влияния на фильтрацию могут осуществляться через регуляцию гидростатического давления в клубочковых капиллярах.

Гормон мозгового вещества надпочечников адреналин может по-разному влиять на процесс фильтрации, что зависит от его концентрации в плазме крови. В низких концентрациях адреналин увеличивает СКФ и мочеобразование вследствие сужения преимущественно выносящей артериолы. В высоких концентрациях адреналин вызывает сужение приносящей артериолы и уменьшение клубочковой фильтрации.

Регуляция канальцевой реабсорбции и секреции

Осуществляется, главным образом, в дистальных отделах нефрона с помощью гуморальных механизмов, то есть находится под контролем различных гормонов.

Проксимальная реабсорбция, в отличие процессов переноса веществ в дистальных канальцах и собирательных трубочках, не подвергается такому тщательному контролю со стороны организма, поэтому ее часто называют «облигатной (обязательной) реабсорбцией». Она мало зависит от водной нагрузки и механизмов регуляции. В настоящее время установлено, что интенсивность облигатной реабсорбции может изменяться под

влиянием некоторых нервных и гуморальных воздействий. Так, возбуждение симпатической нервной системы ведет к увеличению реабсорбции ионов Na^+ , фосфатов, глюкозы, воды клетками эпителия проксимальных канальцев нефрона. Ангиотензин II также способен вызывать увеличение скорости проксимальной реабсорбции ионов Na^+ .

Интенсивность проксимальной реабсорбции зависит от величины клубочковой фильтрации и возрастает с увеличением СКФ, что носит название «клубочково-канальцевое равновесие». Клубочково-канальцевый баланс – феномен, заключающийся в том, что при значительных изменениях СКФ почка способна поддерживать водно-электролитный обмен. Механизмы сохранения этого равновесия до конца не изучены, однако известно, что они относятся к внутрпочечным регуляторным механизмам и их осуществление не требует дополнительных нервных и гуморальных влияний со стороны организма.

В дистальных канальцах и собирательных трубочках почки осуществляется, главным образом, реабсорбция воды и ионов, выраженность которой зависит от водно-электролитного баланса организма. Дистальная реабсорбция воды и ионов называется «факультативной (зависимой)» и контролируется АДГ, альдостероном, предсердным натрийуретическим гормоном.

Регуляция почечного кровообращения

Кровообращение в почках является относительно автономным. Давление в капиллярах остается постоянным, несмотря на колебания АД в пределах 90-190 мм рт. ст. (12,3-25 кПа). Это обеспечивается механизмами ауторегуляции кровообращения. В связи с относительно небольшим количеством адренорецепторов симпатические нервы слабо влияют на почечные сосуды. Стабильное давление в капиллярах клубочка в значительной мере поддерживается за счет рационального соотношения диаметров приносящих и выносящих сосудов. Есть два основных механизма их регуляции: миогенная ауторегуляция (преимущественная) и гуморальная.

При миогенной ауторегуляции гладкие мышцы приносящих артериол сокращаются при повышении в них АД. При этом количество крови, поступающей в капилляры, уменьшается, и давление в них снижается.

Тонус артериол регулируют вазоактивные субстанции, большинство из которых образуется в почке. Одни из них действуют на оба сосуда (*v. afferens* и *v. efferens*), другие – преимущественно на один сосуд. Важнейшее из них, ангиотензин II – сужает оба сосуда, но активнее – *v. efferens*. Подобным образом влияют тромбоксаны и лейкотриены. Аденозин сужает приносящие артериолы, предсердный натрийуретический пептид расширяет *v. afferens*. Вазодилататорами обоих сосудов является ацетилхолин, дофамин, гистамин, простаглицлин. Эндотелиальный фактор расслабления, который образуется в эндотелии артериол, усиливает способность многих из названных соединений к расширению сосудов. Комплекс указанных механизмов обеспечивает поддержку кровообращения и давления в капиллярах клубочка на постоянном уровне.

Несмотря на относительное постоянство почечного кровообращения, при ряде стрессовых ситуаций (кровопотеря, интенсивная физическая нагрузка, эмоциональный стресс и др.) кровообращение в почках может изменяться. Почечные артериолы сужаются, иногда настолько сильно, что кровообращение почти полностью прекращается, следовательно, нарушается и процесс мочеобразования. Это происходит под влиянием интенсивной симпатической импульсации и действия сосудосуживающих гормонов и местных вазоактивных субстанций.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

В связи с тем, что кровообращение в почках значительно влияет на процесс создания мочи, почки принимают участие в регуляции как своего собственного внутриорганного кровообращения (саморегуляция), так и системного ОЦК путем задержки или выделения воды. Немалую роль в этом играет специфический фактор – ренин, который контролирует сосудистый тонус.

При снижении АД в приносящих сосудах почек включаются местные барорецепторные механизмы. Одновременно образуется ренин в клетках ЮГА, которые располагаются в стенках приносящих артериол в области корня клубочка и тесно контактируют с плотным пятном. Ренин – это протеаза, под влиянием

которой в плазме крови α -глобулин (ангиотензиноген печеночного происхождения) превращается в декапептид – ангиотензин I. В свою очередь, под влиянием специфического фермента (активность его высокая в легких) ангиотензин I трансформируется в ангиотензин II. Ангиотензин II – одно из сильнейших сосудосуживающих веществ. Он вызывает сокращение гладких мышц сосудов, повышает тонус артериол и АД, вызывает локальный спазм приносящей артериолы клубочка, снижает уровень клубочковой фильтрации, стимулирует реабсорбцию натрия, повышает секрецию альдостерона, АДГ и катехоламинов, повышает активность симпатической нервной системы, увеличивает чувство жажды, повышает всасывание натрия в кишках. Суммарно его эффекты сводятся к повышению АД, снижению клубочкового кровотока и СКФ, повышению реабсорбции натрия и воды, снижению диуреза, повышению ОЦК и задержке жидкости в организме. За счет сужения сосудов и задержки воды ангиотензин II обеспечивают оптимальный уровень АД и нормализуют кровоток в почках в случае его снижения.

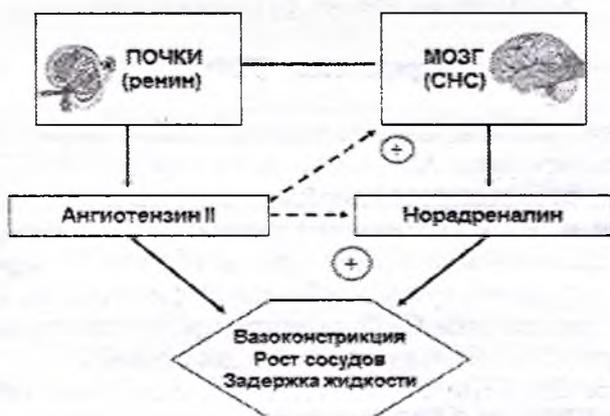


Рис. 14. Отношение между ренин-ангиотензиновой и симпатической нервной системами.

Задачей РААС является повышение системного АД, усиление кровообращения через почки и регуляция реабсорбции Na^+ и воды в организме.

В дополнение к независимым эффектам РААС и симпатической нервной системы на САД, существует ряд важных взаимодействий между этими системами. Не только в том, что симпатическая нервная система нарушает секрецию ренина, но и ангиотензин II может увеличить активность симпатической нервной системы. В дополнение к тому, что ангиотензин II может увеличить симпатические импульсы в ЦНС, он оказывает ряд эффектов и на периферии. Важнейший из них – стимуляция выброса норадреналина (рис. 14).

В заключение следует сказать, что уменьшение и увеличение диуреза может быть вызвано условно-рефлекторным путем, что свидетельствует о выраженном влиянии высших отделов ЦНС на работу почек. ЦНС регулирует работу почек или непосредственно через вегетативные нервы, или через нейроны гипоталамо-гипофизарной системы, изменяя секрецию гормонов. В этом проявляется единство нервной и гуморальной регуляции.

5.2. Методы оценки функции почек

Определение СКФ

Согласно современным рекомендациям, с целью диагностики и классификации ХБП необходимо определение СКФ, которая может быть измерена клиренсовыми методами, либо рассчитана при помощи специальных формул по концентрации в сыворотке крови креатинина или других веществ, которые выводятся из организма путем клубочковой фильтрации. Расчетный метод определения СКФ является предпочтительным для широкой практики как более простой и доступный.

Для расчета СКФ используется формула Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation (мл/мин/1,73 м² поверхности тела):

$$\text{СКФ} = 186,3 \times (\text{сывороточный креатинин, мг/дл})^{-1,154} \times (\text{возраст})^{-0,203} \times (0,742 \text{ для женщин}).$$

Для пациентов детского и подросткового возраста СКФ подсчитывается с использованием формулы Шварца (мл/мин/1,73 м² поверхности тела):

$$\text{клиренс креатинина (мл/мин)} = \frac{0,0484 \times \text{рост (см)}}{\text{Сг крови (мкмоль/л)}}$$

или $\frac{40 \times \text{рост}}{\text{Сг крови (мкмоль/л)}}$

Из формул, используемых для расчета СКФ у взрослых, на сегодняшний день наиболее совершенной является формула СКД-EPI, в которой учитываются раса, пол, возраст, креатинин сыворотки. Расчет СКФ по этой формуле по сравнению с другими формулами (Кокрофта-Голта, MDRD) дает результаты, наиболее точно сопоставимые с данными, полученными при оценке клиренса $^{99m}\text{Tc-DTPA}$, в том числе при сохранной функции почек. Нужный вариант формулы выбирается в зависимости от расы, пола и уровня креатинина сыворотки пациента, что позволяет преодолеть влияние различий в мышечной массе лиц разного возраста и пола, а также ошибку, связанную с активацией канальцевой секреции креатинина на поздних стадиях ХБП (табл. 3).

Таблица 6

Формула СКД-EPI, 2009 г, модификация 2011 г.

Раса	Пол	Креатинин сыворотки, мг/100 мл	Формула
Белые и остальные	Женский	≤0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7} \cdot 0,328$
Белые и остальные	Женский	>0,7	$144 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7} \cdot 1,21$
Белые и остальные	Мужской	≤0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9} \cdot 0,412$
Белые и остальные	Мужской	>0,9	$141 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9} \cdot 1,21$
Азиаты	Женский	≤0,7	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7} \cdot 0,328$
Азиаты	Женский	>0,7	$151 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,7} \cdot 1,21$
Азиаты	Мужской	≤0,9	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9} \cdot 0,412$
Азиаты	Мужской	>0,9	$149 * (0,993)^{\text{Возраст} * \text{Кр}/0,9} \cdot 1,21$

Примечание: не приведены формулы для негроидной расы, испано-американцев и индейцев.

Для расчета СКФ по формуле СКД-EPI можно воспользоваться калькуляторами, представленными в интернете (http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm,

http://nkddep.nih.gov/professionals/gfr_calculators/index.htm) или специальными приложениями для мобильных устройств (QxMDCalculator), номограммами.

Оценка СКФ клиренсовым методом с использованием 24-часовой пробы Реберга-Тареева характеризуется высокой точностью при условии правильного проведения и точного измерения объема мочи, который должен быть не менее 1000 мл. Она может использоваться при специализированном стационарном обследовании. Существуют ситуации, когда использование формул некорректно и клиренсовый метод остается единственным возможным для оценки СКФ: беременность, нестандартные размеры тела, тяжелая белково-энергетическая недостаточность, заболевания скелетных мышц, параплегия и тетраплегия, вегетарианская диета, быстро меняющаяся функция почек. При необходимости назначения нефротоксичных препаратов больным с нарушенной функцией почек, когда требуется особо точная оценка функционального состояния почек для определения безопасной дозы препаратов и при решении вопроса о начале заместительной почечной терапии также следует использовать клиренсовые методы определения СКФ.

Наиболее точным методом оценки СКФ остается метод измерения клиренса экзогенных гломерулотропных веществ, например радиофармацевтических препаратов [^{51}Cr]-EDTA (этилендиамин-тетрауксусная кислота) [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]-DTPA (диэтилентриаминпентауксусная кислота), [^{125}I]-иоталамат. Радиоизотопное исследование СКФ позволяет отдельно оценить функцию каждой почки, что имеет большое значение при односторонних поражениях.

В качестве альтернативного маркера для оценки функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска в последние годы рассматривается цистатин С, уровень которого, в отличие от креатинина, не зависит от мышечной массы, что позволяет более точно определять СКФ у людей с нестандартным телосложением, дефицитом или избыточным развитием мышечной массы, детей, пожилых, больных СД, ожирением, беременных. Уровень цистатина С в сыворотке крови более динамично меняется, по сравнению с креатинином при остром нарушении функции почек, что дает ему большие преимуще-

ства в ранней диагностике ОПП. Однако высокая стоимость данного исследования в настоящее время ограничивает его широкое применение. Разработаны формулы для расчета СКФ на основании цистатина С.

Оценка альбуминурии/протеинурии

Существуют качественные/полуколичественные и количественные методы оценки экскреции альбумина и общего белка (всех фракций белка, в том числе альбумина) с мочой. Качественную оценку альбуминурии/протеинурии выполняют с использованием тест-полосок (метод сухой химии), что привлекает доступностью, удобством, невысокой стоимостью определения. Однако данный метод характеризуется довольно большой погрешностью. Для количественного определения альбуминурии используются иммуноферментные, иммунотурбидиметрические и радиоиммунные методы. Наиболее чувствительными и точными методами определения общего белка в моче являются фотометрические (в частности, с использованием красителя пирогаллолового красного).

Организация исследования протеинурии / альбуминурии

• Для скрининговых исследований и обследования лиц с отсутствием ФР развития ХБП могут использоваться тест-полоски, дающие качественное или полуколичественное определение альбумина или общего белка в моче, что позволяет существенно снизить стоимость исследования.

• Лицам с положительными результатами исследования при помощи тест-полосок необходимо провести точное количественное определение.

• Обследование лиц с высоким риском развития ХБП целесообразно начинать сразу с количественных методов.

• При проведении скрининговых исследований среди условно здорового населения в качестве начального теста целесообразно определение уровня альбуминурии.

• У пациентов с выраженной потерей белка ($>0,5$ г/сут) целесообразно с точки зрения экономии бюджета вместо определения альбуминурии проводить исследование общего белка в суточной моче или отношения Об/Кр в утренней порции мочи.

• Для исследований, требующих повышенной точности (уточнение диагноза, выбор и оценка эффективности лечения, оценка прогноза, экспертиза и т.д.), применяется количественное определение альбумина или общего белка в суточной моче, однако это требует правильного сбора и измерения объема мочи, поэтому больше подходит для стационарных обследований.

• Анализ разовых порций мочи дает приблизительный результат, поскольку на концентрацию белка влияют случайные факторы (в частности, водный режим). Исследование утренней пробы мочи дает более воспроизводимые результаты, чем в случайной порции, взятой в течение суток.

• Методом, повышающим точность оценки степени протеинурии/альбуминурии по разовой или утренней порции мочи, является поправка на уровень креатинина мочи, которая нивелирует искажения результатов, связанные с водным режимом.

• При оценке протеинурии/альбуминурии необходимо учитывать внепочечные факторы, влияющие на их уровень (интенсивная физическая нагрузка, лихорадка, злоупотребление белковой пищей), целесообразно соблюдение условий, минимизирующих вариабельность показателя протеинурии/альбуминурии.

• Впервые выявленная повышенная протеинурия/альбуминурия нуждается в подтверждении 1-2 повторными анализами с интервалом в 1-2 недели.

Алгоритм выявления хронической болезни почек у больных с цереброваскулярными заболеваниями

• Для диагностики ХБП у взрослых пациентов с ЦВЗ или повышенным риском их развития необходимо определить уровень креатинина сыворотки и рассчитать СКФ по формуле MDRD или СКД-ЕРІ. Если СКФ <60 мл/мин/1,73 м², повторить исследование через 3 месяца или ранее. В утренней порции мочи определить отношение альбумин/креатинин (Ал/Кр). Если отношение Ал/Кр >30 мг/г (>3 мг/ммоль), повторить исследование через 3 месяца или ранее. Выполнить визуализирующие исследования для уточнения наличия почечного повреждения.

- Если значения СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² и/или отношение Ал/Кр > 30 мг/г (> 3 мг/ммоль) сохраняются, по крайней мере, 3 месяца, диагностируется ХБП, показано лечение в соответствии с рекомендациями.

- Если СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² и/или быстро снижается или отношение Ал/Кр > 300 мг/г (> 30 мг/ммоль), пациента следует направить к нефрологу.

- Если признаки ХБП отсутствуют, рекомендуется ежегодный контроль выше названных показателей.

Способы определения белка в моче

Для клиники имеет значение как качественное, так и количественное определение белка в моче.

Качественные пробы определения белка в моче. Предложено более 100 реакций качественного определения белка в моче. Большинство из них основаны на осаждении белка физическими (нагреванием) или химическими средствами. Наличие белка доказывается появлением муты.

Представляют интерес также и колориметрические сухие пробы.

Проба с сульфосалициловой кислотой. К нескольким миллилитрам мочи прибавляют 2-4 капли 20% раствора сульфосалициловой кислоты. При положительной реакции появляется муть. Результат обозначают терминами: опалесценция, слабо положительная, положительная или сильно положительная реакция. Проба с сульфосалициловой кислотой одна из самых чувствительных проб для установления белка в моче. Ею обнаруживаются даже самые незначительные патологические увеличения белка в моче. Благодаря простой технике эта проба нашла широкое применение.

Проба с асептолом. Асептол является заместителем сульфосалициловой кислоты. Его можно приготовить из имеющихся в любой лаборатории материалов (фенола и серной кислоты). В качестве реактива употребляют 20% раствор асептола. Проба проводится следующим образом: в пробирку, содержащую 2-3 мл мочи, подслаивают на дно 0,5-1 мл раствора асептола. Если на границе между двумя жидкостями получится белое кольцо из свернувшегося белка, проба положительна.

Проба Геллера. Под несколько миллилитров мочи подслаивают 1-2 мл 30% азотной кислоты (удельный вес 1,20). Если на границе обеих жидкостей получится белое кольцо, проба положительная. Реакция становится положительной, если белка больше 3,3 мг%. Иногда белое кольцо получается при наличии больших количеств уратов. В отличие от белкового кольца, уратное кольцо появляется не на границе между обеими жидкостями, а немного выше. Вместо 30% азотной кислоты можно также употреблять в качестве реактива 1% раствор азотной кислоты в насыщенном растворе поваренной соли; это дает большую экономию азотной кислоты.

Проба с железистосинеродистым калием и уксусной кислотой. Эта реакция дает возможность отграничить белки сыворотки от нуклеоальбуминов. В две пробирки наливают равные количества мочи. В одну из них добавляют несколько капель 30% раствора уксусной кислоты. Если получится муть по сравнению с контрольной пробиркой, моча содержит нуклеоальбумин. Если муть не появится, содержимое обеих пробирок смешивают и вновь разделяют на две части. В одну из двух пробирок добавляют несколько капель (избыток может превратить положительную пробу в отрицательную) 10% раствора желтой кровяной соли (железистосинеродистого калия). При наличии протеинов сыворотки получается муть. При концентрированной моче, содержащей большие количества мочевой кислоты и уратов, пробу с железистосинеродистым калием и уксусной кислотой следует производить после предварительного разведения (в 2-3 раза) мочи водой. В противном случае может наступить помутнение, вызванное осевшей мочевой кислотой. Это имеет особенно важное значение при исследовании мочи грудных детей, содержащей много мочевой кислоты и уратов.

Из остальных качественных проб на белок в моче, основанных на осаждении белков, применение нашли: проба кипячением, пробы Эсбаха, Пэрди, Робертса, Альмена, Баллюни, Бу-ро, Клаудиуса, Корсо, Домэ, Гудманна-Сюзанна, Жолле, Экстона, Камлета, Кобуладзе, Лилиендаля-Петерсена, Полачки, Понса, Шпиглера, Танре, Тиле, Броуна, Цушия и др.

При производстве качественных проб на белок в моче, основанных на осаждении белков, необходимо соблюдать следующие общие правила, нарушение которых приводит к значительным ошибкам при исследовании:

1. Исследуемая моча должна иметь кислую реакцию. При щелочной реакции, мочу слегка подкисляют уксусной кислотой. Производство пробы с щелочной мочой в тех случаях, когда используется в качестве реактива кислота, может привести к нейтрализации кислоты и к отрицательному результату при положительной реакции. Это особенно относится к пробе с сульфосалициловой кислотой, так как кислота прибавляется в очень малых количествах и легко может быть нейтрализована.

2. Исследуемая моча должна быть прозрачной.

3. Пробы для установления белка в моче следует всегда производить в двух пробирках, одна из которых служит контролем. Без контрольной пробирки можно не заметить легких помутнений при реакциях.

4. Количество прибавляемой кислоты при пробах не должно быть слишком большим. Большое количество кислоты может привести к образованию растворимых ацидальбуминов и к превращению положительной пробы в отрицательную.

Заслуживают большого внимания, благодаря своей простой технике, колориметрические сухие пробы. При этих пробах используется влияние, которое белок оказывает на цвет индикатора в буферном растворе (т.н. протеиновая ошибка индикаторов). Лента фильтровальной бумаги, пропитанная кислым цитратным буфером и бромфеноловым синим в качестве индикатора, погружается на короткое время в мочу. Проба положительна, если получится сине-зеленая окраска. Сравнивая интенсивность окраски с цветными бумажными стандартами, можно вывести ориентировочно и количественные заключения. Индикаторная бумага продается в пачках с соответственными цветными стандартами, подобно универсальной индикаторной бумаге.

Методы количественного определения белка в моче. Для количественного определения белка в моче предложено много методов. Точные количественные методы определения белков в биологическом материале не нашли широкого применения при определении белка в моче, вследствие сложной и трудоемкой техники. Широкое распространение получили волюметрические методы, особенно метод Эсбаха. Они очень

просты, но, к сожалению, не отличаются большой точностью. Удобны для клиники также и методы группы Брандберга-Стольникова, дающие более точные результаты, чем волнометрические методы, при сравнительно простой технике. При наличии фотометра или нефелометра удобны также нефелометрические методы.

Метод Эсбаха. Он предложен парижским врачом Эсбахом в 1874 году. В специальную пробирку (альбуминометр Эсбаха) наливают мочу и реактив. Пробирку закупоривают резиновой пробкой, тщательно размешивают (не взбивая!) и оставляют в вертикальном положении до следующего дня. Отчитывают деление, до которого доходит столбик белкового осадка. Найденное число показывает содержание белка. Очень важно при методе Эсбаха, чтобы моча была кислой. Щелочная моча может нейтрализовать кислые составные части реактива и воспрепятствовать осаждению белков. Преимущества метода: он прост и удобен на практике. Недостатки: метод неточен, результат получается через 24-48 часов.

Метод Брандберга-Стольникова. Он основан на качественной пробе Геллера. Проба Геллера может быть использована для количественного определения, т.к. она дает положительный результат при содержании белка выше 3,3 мг%. Это предельная концентрация белка, ниже которой проба становится отрицательной.

Модификация Эрлиха и Альтгаузена. Советские ученые С.Л. Эрлих и А.Я. Альтгаузен модифицировали метод Брандберга-Стольникова, указав возможности упрощения исследования и экономии времени при его производстве. Первое упрощение связано с временем появления кольца. Определяется точно время его появления, не придерживаясь непременно 2-ой и 3-ей минуты. Второе упрощение дает возможность установить, какое следует сделать разведение. Авторы доказали, что по виду полученного кольца можно приблизительно установить необходимое разведение. Они различают нитевидное, широкое и компактное кольцо.

Из нефелометрических методов заслуживает быть отмеченным **метод Кингсбэрри и Кларка.** В небольшой градуированный цилиндр наливают 2,5 мл фильтрованной мочи, попол-

няют 3% водным раствором сульфосалициловой кислоты до 10 мл. Тщательно размешивают и через 5 минут фотометрируют в 1 см кюветке, при желтом фильтре, употребляя воду в качестве компенсационной жидкости. При фотометре Пульфриха найденная экстинкция, умноженная на 2,5, дает количество белка в ‰. В том случае, когда экстинкционный показатель выше 1,0, моча предварительно разводится в 2 раза, в 4 раза или еще больше.

Для того, чтобы иметь ясное представление о количестве выделенных в моче белков, необходимо определить не только их концентрацию в отдельной порции мочи, но и их общее суточное количество. Для этого собирают мочу больного в продолжение 24 часов, измеряют ее объем в миллилитрах и определяют концентрацию белка в порции суточной мочи в г‰. Количество выделенных в моче за 24 часа белков определяется в зависимости от суточного количества мочи в граммах.

Клиническое значение белка в моче

Моча человека в норме содержит минимальные количества белка, которые не могут быть установлены обыкновенными качественными пробами исследования белка в моче. Выделение больших количеств белка, при которых обыкновенные качественные пробы на белок в моче становятся положительными — явление ненормальное, называемое **протеинурией**. Протеинурия бывает физиологической только у новорожденного, в первые 4-10 дней после рождения. Употребляемое обыкновенно название альбуминурия неправильно, т.к. в моче выделяются не только альбумины, но и другие виды белков (глобулины и пр.).

Протеинурию, как диагностический симптом, открыл в 1770 году Котуньо. Наиболее важные функциональные почечные протеинурии у детей следующие:

1. Физиологическая протеинурия новорожденного. Встречается у большинства новорожденных и не имеет неблагоприятного значения. Объясняется неокрепшим почечным фильтром, повреждением при рождении или потерей жидкостей в первые дни жизни. Физиологическая протеинурия исчезает на 4-10-ый день после рождения (у недоношенных детей позже). Количество белка невелико. Он представляет собой нуклеаль-

бумин. Неонатальная альбуминурия, продолжающаяся долгое время, может быть симптомом конгенитального люэса.

2. Инсультные альбуминурии. Они вызываются превышением порога нормальной раздражимости почечного фильтра значительными механическими, термическими, химическими, психическими и другими раздражениями – потерей жидкости у грудных детей (дегидрационная протеинурия), холодным купанием, обильной, богатой белками пищей (алиментарная протеинурия), пальпацией почки (пальпаторная альбуминурия), физическим переутомлением, страхом и т.д. Инсультные альбуминурии легче появляются у детей в раннем возрасте, чем у детей в старшем возрасте и у взрослых, так как почки грудного и маленького ребенка легче поддаются раздражениям. Дегидрационная альбуминурия (нарушение кормления, гидрелабилитет, токсикозы, поносы, рвоты) особенно часто наблюдается у грудных детей. Инсультные альбуминурии доброкачественны. Они исчезают сразу же после устранения вызывающих их причин. В осадке иногда находятся единичные лейкоциты, цилиндры и эритроциты. Белок чаще представляет собой нуклеоальбумин.

3. Ортостатическая протеинурия. Это состояние характерно для детей дошкольного и школьного возрастов. Оно возникает на почве вазомоторных нарушений кровоснабжения почки. Типическим для ортостатической альбуминурии (отсюда и ее название) является то, что она появляется только при стоячем положении ребенка, когда позвоночник занимает лордотическое положение. В лежачем положении она исчезает. Выделяется нуклеоальбумин. В сомнительных случаях можно прибегнуть к ортостатическому опыту, который заключается в следующем: вечером, за час до того как лечь, ребенок опоражнивает мочевой пузырь; утром, вставая с постели, он снова выпускает мочу. Эта моча не содержит белка. Затем ребенка ставят на колени в продолжение 15-30 минут с палкой за спиной, между согнутыми локтями обеих рук. Создается положение лордоза, которое приводит к выделению белка, без изменений в осадке. При ортостатической альбуминурии в сутки может выделяться 8-10 г белка.

Важнейшее клиническое значение между всеми протеинуриями имеют органические почечные протеинурии. Они вызы-

ваются органическими заболеваниями почек (нефритами, нефрозами, нефросклерозами). Протеинурия является одним из самых важных и самых известных симптомов органических заболеваний почек.

1. При остром и хроническом гломерулонефрите протеинурия встречается регулярно. Количество белка умеренное, причем не наблюдается параллельности между степенью протеинурии и тяжестью заболевания. Напротив, хронические и более тяжелые нефриты часто протекают с меньшими количествами белка, чем острые. После острого нефрита, иногда в продолжение долгого времени (годами), устанавливаются небольшие количества белка в моче, не имеющие патологического значения («остаточная альбуминурия»). Не следует забывать, что могут встречаться и «нефриты без протеинурии». Иногда белок обнаруживается в одной порции мочи, а в другой его нет. Отношение альбуминов к глобулинам при острых нефритах высоко, а при хронических нефритах выше.

2. При нефросклерозе количество белков в моче совсем незначительно, часто встречаются формы болезни без белка в моче.

3. Из всех почечных заболеваний нефрозы протекают с наиболее выраженной протеинурией.

4. При инфекционных и токсических состояниях встречаются так называемые «лихорадочные» и «токсические» протеинурии. Это острые нефрозы, при которых количество белка невелико. К этой группе относятся и протеинурии при конвульсивных состояниях (судорогах), при гиперфункции щитовидной железы, желтухах, инвагинациях, энтероколитах, ожогах, тяжелых анемиях и т.д. Эти альбуминурии доброкачественны и быстро проходят (транзиторные альбуминурии).

5. При застое крови в почках встречается так называемая «застойная альбуминурия», характерная для сердечных больных в стадии декомпенсации. Она встречается также при асцитах и опухолях живота. При лихорадочных, токсических и застойных альбуминуриях особенно сильно выражена повышенная проницаемость почечного фильтра. Многие из этих протеинурий протекают без органического повреждения паренхимы почек.

Внепочечные альбуминурии вызываются обыкновенно белковыми примесями (секрециями, распавшимися клетками), которые выделяются заболевшими мочевыми путями и поло-

выми органами. Чаще встречаются внепочечные альбуминурии вследствие цистопиелитов (пиурии), реже вследствие вульвовагинитов, конкрементов и опухолей мочевых путей.

При внепочечной альбуминурии в осадке находят большое количество лейкоцитов и бактерий. Почечные элементы почти не встречаются. Количество белка невелико. Фильтрованная или центрифугированная моча обыкновенно не дает положительной пробы на белок. У выздоравливающих от пиелита альбуминурия исчезает после бактериурии и пиурии. Следует подчеркнуть как характерное явление, что в раннем детском возрасте органические почечные заболевания появляются чрезвычайно редко, поэтому и органические протеинурии также редки. Из них встречаются, главным образом, лихорадочные и токсические. В отличие от органических протеинурий, у детей в раннем возрасте очень сильно распространены инсультные альбуминурии. У детей старшего возраста органические протеинурии чаще функциональных. Вообще с возрастом функциональные протеинурии встречаются реже, а органические — чаще.

Электрофоретические исследования белков в моче. Ряд исследователей пользуются электрофоретическим методом для исследования белков в моче (уропротеинов). Из полученных электрофореграмм видно, что они имеют тот же качественный состав, как и белки плазмы. Это указывает на то, что белки в моче происходят из плазменных белков.

ГЛАВА 6. ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК И ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

6.1. Определение, диагностические критерии и классификация хронической болезни почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) – наднозологическое понятие, объединяющее всех пациентов с сохраняющимися в течение трех и более месяцев признаками повреждения почек и/или снижением их функции. Частота ХБП составляет порядка 15% в общей заболеваемости в развитых странах (Couser W.G. et al., 2011).

Таблица 7

Диагностические критерии ХБП

Маркеры почечного повреждения (один или больше)	Альбинурия (скорость экскреции альбумина с мочой ≥ 30 мг/24 час, отношение Ал/Кр мочи ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль)) Изменения мочевого осадка Канальцевая дисфункция Гистологические изменения Структурные изменения при визуализирующих методах исследования Трансплантация почки в анамнезе
Снижение СКФ	СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (категории СКФ 3а-5)

Примечание: *если они сохраняются более 3 месяцев;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации,
Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин.

В случае сохранной или повышенной СКФ, а также у больных с ее начальным снижением ($60 \leq \text{СКФ} < 90$ мл/мин/1,73 м²), для диагноза ХБП необходимо присутствие признаков повреждения почек (альбинурия ≥ 30 мг/сут или отношение Ал/Кр в моче ≥ 30 мг/г (≥ 3 мг/ммоль), изменение осадка мочи, электролитные нарушения, структурные и морфологические изменения, трансплантация почки в анамнезе). При СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² ХБП диагностируется даже при отсутствии маркеров повреждения почек.

ХБП считается патологическим состоянием, которое в зависимости от снижения СКФ делится на 5 стадий и включает терминальную стадию ХПН.

Современные международные рекомендации предлагают классифицировать ХБП с учетом величины СКФ (табл. 8) и уровня альбуминурии (табл. 9), поскольку СКФ и экскреция альбумина с мочой имеют самостоятельное диагностическое и прогностическое значение. Кроме того, новые рекомендации предполагают разделение 3-ей стадии ХБП по уровню СКФ на стадии 3а и 3б, поскольку почечный и сердечно-сосудистый прогнозы не одинаковы в группах лиц с ХБП 3-ей стадии с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² и от 44 до 30 мл/мин/1,73 м². Если в подгруппе лиц с СКФ от 59 до 45 мл/мин/1,73 м² весьма высоки сердечно-сосудистые риски при умеренных темпах прогрессирования ХБП, то у пациентов с уровнем СКФ от 44 до 30 мл/мин/1,73 м² риск развития ТПН оказывается выше, чем риск летальных сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица 8

Классификация ХБП по уровню СКФ

Стадия	Уровень СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	Описание
C1	>90	Высокая или оптимальная*
C2	60-89	Незначительно сниженная*
C3а	45-59	Умеренно сниженная
C3б	30-44	Существенно сниженная
C4	15-29	Резко сниженная
C5	<15	Терминальная почечная недостаточность (Д/Т)**

Примечание: * - в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП;

** - если пациент получает заместительную почечную терапию следует указывать ее вид – диализ (Д) и трансплантация (Т).

Основанием для введения классификации ХБП по уровню альбуминурии послужили убедительные данные о том, что рис-

ки общей и сердечно-сосудистой смертности, развития ТПН, острого поражения почек и прогрессирования ХБП в любом диапазоне СКФ существенно отличаются в зависимости от уровня экскреции альбумина с мочой.

Таблица 9

Индексация ХБП по уровню альбуминурии

Показатель, метод оценки	Индексация по степени		
	Оптимальная или незначи- тельно повышенная (А1)	Высокая (А2)	Очень высокая (А3)
Альбумин в моче			
СЭА (мг/сут)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/г)	<30	30-300	>300
Ал/Кр мочи (мг/ммоль)	<3	3-30	>30
Общий белок в моче			
СЭБ (мг/сут)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/г)	<150	150-500	>500
Об/Кр мочи (мг/ммоль)	<15	15-50	>50

Примечание: СЭА – суточная экскреция альбумина,
Ал/Кр – отношение альбумин/креатинин,
СЭБ – суточная экскреция белка,
Об/Кр – отношение общий белок/креатинин.

Длительное время «нормальным» уровнем альбуминурии считали мочевую экскрецию альбумина <30 мг/сут. Однако, накопленные в настоящее время сведения обосновывают более строгую нижнюю границу нормы экскреции альбумина почками – 10 мг/сут (или 10 мг альбумина/г креатинина), поскольку в диапазоне 10-29 мг/сут сохраняется связь между уровнем альбумина мочи и риском сердечно-сосудистых осложнений.

В рекомендациях KDIGO (2011) было предложено оставить текущие градации альбуминурии, но с новой их характеристикой: А1 (отношение Ал/Кр мочи <30 мг/г или <3 мг/ммоль) – норма или незначительное повышение; А2 (Ал/Кр 30-300 мг/г или 3-30 мг/ммоль) – умеренное повышение; А3 (Ал/Кр >300

мг/г или >30 мг/ммоль) – значительное повышение, включая очень высокое при нефротическом синдроме (табл. 9).

В современных рекомендациях KDIGO (2011) принята индексация альбуминурии, предусматривающая выделение 3 категорий, а не 5, как было сделано в опубликованных ранее Российских рекомендациях по ХБП (2012). Поскольку подходы к нефропротективной терапии у пациентов с альбуминурией <10 и 10-29 мг/г не различаются, предлагается градации A0 и A1 (по Российским рекомендациям 2012 г.) рассматривать вместе, называя «Оптимальная или незначительно повышенная альбуминурия», и обозначать как A1. Это же касается стадий A3 и A4 (по Российским рекомендациям 2012 г.), которые объединены в одну градацию «Очень высокая альбуминурия», индекс A3 (табл. 9 и 11).

Применение ранее использовавшихся терминов «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия» и «макроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным. Очевидно, что у больных, получающих лечение постоянным гемодиализом или перитонеальным диализом, необходимости в индексации альбуминурии/протеинурии нет.

Таблица 10

**Соответствие стадий хронической болезни почек
кодировке МКБ-10**

Стадии ХБП	Код МКБ-10
C1	N 18.1
C2	N 18.2
C3a	N 18.3
C3b	N 18.3
C4	N 18.4
C5	N 18.5
Стадия не уточнена	N 18.9

В новой редакции МКБ-10 для обозначения ХБП используется код N18 (который прежде применялся для обозначения хронической почечной недостаточности). Коды N18.1-N18.5 были присвоены 1-5 стадиям ХБП, а код N18.9 предназначен для обозначения ХБП с неуточненной стадией (табл. 10). Дан-

ные коды необходимо использовать во всех случаях, когда имеются признаки ХБП, это важно для регистрации новых случаев ХБП и учета ее распространенности.

Таблица 11

Комбинированный риск прогрессирования ХБП и развития сердечно-сосудистых осложнений в зависимости от степени снижения СКФ и выраженности альбуминурии

				Альбуминурия**		
				A1	A2	A3
				Оптимальная или незначительно повышенная	Высокая	Очень высокая
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300 мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль
Категории СКФ (мл/мин/1,73 м ²)	C1	Высокая или оптимальная*	>90	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C2	Незначительно сниженная*	60-89	Низкий*	Умеренный	Высокий
	C3 а	Умеренно сниженная	45-59	Умеренный	Высокий	Очень высокий
	C3 б	Существенно сниженная	30-44	Высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C4	Резко сниженная	15-29	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий
	C5	Терминальная почечная недостаточность (ДТ)**	<15	Очень высокий	Очень высокий	Очень высокий

Примечание: * - низкий риск – как в общей популяции, в отсутствии признаков повреждения почек категории СКФ C1 или C2 не удовлетворяют критериям ХБП; ** - альбуминурия – определяется как отношение альбумин/креатинин в разовой (предпочтительно утренней) порции мочи, СКФ – рассчитывается по формуле СКD-EPI.

Введение понятия ХБП ни в коем случае не отменяет использование современной нозологической классификации болезней почек. В диагностическом заключении следует указывать нозологическую форму заболевания с описанием особенностей клинического течения и морфологических изменений (если проводилась биопсия), а затем – стадию ХБП по степени снижения СКФ и категорию альбуминурии.

Внедрение в реальную клиническую практику ключевых подходов к диагностике ХБП имело важные последствия. За десять лет, прошедших с момента принятия концепции ХБП, значительно повысилась осведомленность и настороженность врачей различных специальностей в отношении ХБП как значимой проблемы здравоохранения. Введение автоматического расчета СКФ в лабораториях и включение ее величины в результаты лабораторного исследования в дополнение к уровню креатинина сыворотки способствовало увеличению первичного обращения к нефрологу пациентов с ХБП на 68,4%.

Использование категорий СКФ и альбуминурии позволяет стратифицировать больных ХБП по риску почечных исходов (снижение СКФ, прогрессирование альбуминурии, ОПН, ТПН) и других осложнений (сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, эндокринные и метаболические нарушения, лекарственная токсичность) (табл. 11).

6.2. Неврологические расстройства при хронической болезни почек

Этиология ХБП может быть связана как с первичным поражением почек, так и с другими заболеваниями, например СД, который сейчас считается одной из основных причин ХБП. Вне зависимости от причины ХБП сопровождается целым рядом неврологических осложнений, которые касаются всех уровней нервной системы, включая центральную нервную систему (ЦНС) (инсульт, энцефалопатия, когнитивные расстройства, деменция) и периферическую нервную систему (ПНС) (автономные и периферические нейропатии). Наличие неврологических осложнений отражается как на тяжести течения, так и смертности больных при ХБП. Считается, что эти осложнения возника-

ют по многим причинам. Установлено, что при 3-5 стадии ХБП ухудшение когнитивной функции наступает параллельно с уменьшением СКФ и не зависит от сосудистого ФР.

Стремительное ухудшение когнитивной функции наблюдается при снижении СКФ <30 мл/ мин/ $1,73$ м². Так известно, что при ХБП изменения сосудов головного мозга встречаются в 10 раз чаще, чем у больных без почечной патологии. Считают, что патофизиологические механизмы, которые лежат в основе неврологических расстройств при ХБП, включают морфологические изменения сосудистой стенки, нарушения процессов регуляции функции сосудов и изменения двусторонних гуморальных путей взаимодействия между почками и мозгом. Все это приводит к наступлению дегенеративных изменений не только в почках, но и в головном мозге (Синюхин В.Н. и др., 2017; Lu R. et al., 2015).

ХБП довольно часто начинается с острого заболевания почек, сопровождающегося острой почечной недостаточностью (ОПН), характеризующегося внезапным нарушением почечной функции, когда в течение 48 часов наблюдается увеличение концентрации креатинина более чем на 50% и наступает олигурия. ОПН может вызывать поражение мозговых структур, так как сопровождается секрецией больших концентраций цитокинов, экстравазацией лейкоцитов, оксидативным стрессом и нарушением функции натриевых, калиевых и водных каналов. Известно, что эпизод ОПН может стать начальным пусковым механизмом поражения не только почек, но и мозга (Lu R. et al., 2015).

Понимание патофизиологических механизмов неврологических расстройств при ХБП безусловно улучшает тактику ведения этих больных. Учитывая тот факт, что осложнения со стороны нервной системы имеют особое клиническое значение при терминальной стадии ХПН, их лечение и профилактику следует проводить на более ранних стадиях ХБП.

У больных ХБП наблюдаются различные сбои в системе регуляции работы не только почек, но и различных органов, что, в конечном счете, приводит к нарушениям функции ЦНС и ПНС. Нельзя отрицать многофакторный характер поражения ЦНС при ХБП.

Существуют две гипотезы, объясняющие поражение нервной системы при ХБП: сосудистая и нейродегенеративная.

Сосудистая гипотеза поражения нервной системы при ХБП

Головной мозг и почки являются органами с высокой степенью перфузионного кровотока и низким сосудистым сопротивлением, что позволяет протекать через эти органы большим объемам крови. В таком случае любые обменные нарушения могут приводить к изменению стенки сосудов и нарушению их функции из-за постоянного контакта с большими концентрациями в крови различных соединений. У больных, страдающих ХБП, встречаются такие традиционные ФР поражения ЦНС, как ГБ, диабет, гиперхолестеринемия, преклонный возраст. Хотя эти факторы и считаются основной причиной поражения сосудов, при ХБП их действие усиливается и ускоряется такими нетрадиционными факторами, характерными для почечной недостаточности, как метаболические расстройства, воспаление, состояние гиперкоагуляции и оксидативный стресс. Все это приводит к усилению ЭД и ускоряет процессы атеросклеротического изменения сосудов. Так, снижение выведения фосфатов при ХБП вызывает увеличение их концентрации в сыворотке крови и приводит к образованию фосфатов кальция и повышению концентрации паратгормона, что вызывает ускорение процесса кальцификации сосудистой стенки (McQuillan R., Jassal S.V., 2010; Watanabe K. et al., 2014; Yaffe K. et al., 2014).

Весомым подтверждением сосудистой этиологии поражения ЦНС при ХБП является тот факт, что у больных с различными стадиями ХБП более часто встречаются инсульты, микрокровоизлияния, атрофические изменения в мозгу, болезнь белого вещества головного мозга, когнитивные расстройства, по сравнению с больными без поражения почек. Более того, при ХБП наблюдается низкая клеточная концентрация тиамина и фолиевой кислоты и нарушенный метаболизм NO, что повышает вероятность наступления инсульта и разрушения белого вещества головного мозга (Bukhari F.J. et al., 2011; Chillon J.M. et al., 2016).

Поражение сосудистого русла при ХБП называют болезнью малых сосудов (БМС). БМС – это патологический процесс, который в связи с большой схожестью сосудистой системы по-

чек и ЦНС одновременно поражает артериолы, венулы и капилляры как почек, так и головного мозга. Это приводит к возникновению в этих органах тромбозов и геморрагий (Wardlaw J.M. et al., 2003; Weiner D.E. et al., 2008; Bukhari F.J. et al., 2011; Chillon J.M. et al., 2016).

Поражение белого вещества головного при ХБП характеризуется накоплением в нем дегенеративных клеток, наличие которых является прогностическим фактором наступления инсульта, деменции и смерти (Debette S. et al., 2010). В исследовании на больных с ХБП было показано, что поражение белого вещества головного мозга отмечено у 33% пациентов, а у лиц с нормальной почечной функцией эта величина составила 6% (Martinez-Vea A. et al., 2006). По данным этих авторов, сосудистая нефропатия являлась независимым прогностическим ФР наступления поражения белого вещества мозга. В результате обследования больных с ХБП (при условии исключения лиц с СД и ГБ) была выявлена четкая взаимосвязь между поражением белого вещества головного мозга, альбуминурией и СКФ (Weiner D.E. et al., 2009; Wada M. et al., 2008). В этом нет ничего удивительного, так как поражение белого вещества мозга зависит как от степени ишемизации его структуры, так и от выраженности сосудистой патологии, которые независимо друг от друга связаны при ХБП с сосудистой нефропатией. К другим ФР возникновения поражения белого вещества головного мозга относятся ГБ, диабет, анемия и ССЗ (Weiner D.E. et al., 2008; Sacco R.L. et al., 2013).

Нейродегенеративная гипотеза поражения нервной системы при ХБП

Установлено, что прямо или опосредованно при ХБП уремические токсины оказывают поражающее действие на ЦНС (Watanabe K. et al., 2014). Показана их роль в системном воспалении, ЭД и патогенезе атеросклероза при ХБП. Было высказано предположение, что мочевая кислота, индоксил сульфат, паракрезол-сульфат, IL-1 β , IL-6, TNF- α оказывают прямое воздействие на ЦНС (Yaffe K. et al., 2014). Совсем недавно было установлено, что высокие концентрации цистатина С, независимо от возраста, расы, образования и сопутствующих заболеваний, сопровождаются снижением когнитивной функции (Watanabe K. et

al., 2014; Yaffe K. et al., 2014). Нейротоксичное действие цистатина С связано с формированием под его воздействием амилоидных бляшек в ЦНС (Yaffe K. et al., 2014).

В патогенезе нервно-психических расстройств важную роль играет уремическая интоксикация, вызванная, главным образом, азотемией в связи с нарушением выделительной функции почек. Развитие нервно-психических нарушений зависит от стадии почечной недостаточности. Признаки неврастенического синдрома наблюдаются уже в ранних ее стадиях, тогда как симптомы органического поражения нервной системы обнаруживаются в стадии декомпенсации.

Клиника поражений нервной системы при заболеваниях почек

Клиника поражений нервной системы при заболеваниях почек характеризуется большим разнообразием неврологических симптомов, обуславливающих следующие синдромы: неврастенический, радикулоневралгический и менингоэнцефалитический.

Неврастенический синдром проявляется раздражительностью, головной болью, головокружением, быстрой утомляемостью, болью в области сердца, неустойчивостью АД, тахикардией, сухостью или гипергидрозом кожи, акроцианозом. Сухожильные и периостальные рефлексы на конечностях симметрично оживлены. С прогрессированием почечной недостаточности и углублением уремической интоксикации неврастенические симптомы могут дополняться двигательными, чувствительными, речевыми и зрительными нарушениями. В таких случаях появляются приступы сильной головной боли, часто сопровождающейся сосудистыми мозговыми и сердечными кризами, ангиоспастическим ретинитом, повышением АД, особенно за счет ДАД. С уменьшением почечной недостаточности неврастенические симптомы начинают регрессировать.

Радикулоневралгический синдром характеризуется болью в поясничной области, которая усиливается при движениях и исчезает в покое. Такая боль чаще наблюдается при почечно-каменной болезни, нефроптозе, поликистозе или ОПН. Главным

симптомом является сильная боль в поясничной области на стороне пораженной почки, которая распространяется на ягодичную область или иррадирует в нижнюю часть брюшной полости; реже она имеет опоясывающий характер. На стороне боли отмечается напряжение прямых мышц спины, нерезко выраженные симптомы натяжения (Ласега, Мацкевича, Вассермана), повышение коленного и ахиллова рефлексов, гиперестезия болевой чувствительности в зоне Th10-La, незначительная болезненность паравerteбральных точек поясничного отдела при пальпации, положительный симптом Пастернацкого. Корешковые расстройства иногда сочетаются с почечно-висцеральными явлениями (боль в области сердца, желудка, печени и др.), что имитирует заболевание внутренних органов. Такая боль, возникшая в каком-либо внутреннем органе при заболевании почек, называется реперкуссивной.

Менингоэнцефалитический синдром обусловлен уремической интоксикацией, возникающей как при ОПН, так и ХПН.

Ранними симптомами уремии являются общая слабость, быстрая утомляемость, чувство постоянной усталости, ощущение тяжести или боли в голове, апатия, адинамия, ослабление памяти и умственной работоспособности, сонливость.

Затем неврастенические симптомы дополняются признаками органического поражения нервной системы. Головная боль усиливается, появляется головокружение, тошнота, иногда рвота. В неврологическом статусе обнаруживается анизокория, анизорефлексия, нистагм, сухожильные рефлексы чаще повышаются, чем понижаются, определяется ригидность мышц затылка и симптом Кернига. Больные часто указывают на появление тонических болезненных судорог икроножных мышц.

При более тяжелой форме уремии в связи с развитием дисциркуляторных нарушений в головном мозге появляется сильная головная боль, сопровождающаяся тошнотой и рвотой, оглушенность, менингеальные и очаговые симптомы выпадения в виде парезов, расстройств речи, патологических рефлексов. Возникает негативизм, помрачение сознания, больной впадает в сомнолентное состояние, которое может углубляться до комы (уремической) или сопровождаться двигательным возбуждением, галлюцинациями, бредом. В этом периоде могут появляться эпилептиформные припадки, которые иногда переходят в эпилептический статус.

К основным неврологическим осложнениям ХБП относятся инсульт, когнитивные расстройства, уремическая энцефалопатия, периферическая нейропатия, дисфункция автономной нервной системы.

Взаимосвязь между инсультом и почками

Инсульт и патология почек – очень серьезная ассоциация. Ранее считалось, что инсульт никак не может быть связан с патологиями почек. Однако исследования последних лет показали, что взаимоотношения между системами организма намного теснее, чем предполагалось ранее и патологии одних органов могут вызывать изменения в других. Так и в случае с почками – нарушения в мочевыделительной системе способны пагубным образом отражаться на процессах кровообращения в мозге, повышая риск развития инсульта.

Главной причиной развития инсульта считают возрастные изменения в стенках кровеносных сосудов мозга, которые со временем теряют свою эластичность и прочность. Также значительную роль играют некоторые обменные заболевания – в основном ожирение и атеросклероз, так как первое повышает общую нагрузку на организм, а второе еще больше изменяет стенки сосудов. Кроме того, повышает риск развития инсульта и стойкое повышение АД или гипертония – оказывая воздействие на и без того измененные стенки кровеносных сосудов, давление крови способствует нарушению мозгового кровообращения.

Почки, являясь главными органами выделения в организме, профильтровывают кровь, удаляя из нее продукты обмена веществ и некоторые токсические вещества, концентрирует их и удаляет из тела вместе с мочой. Долгое время считалось, что это практически единственная задача почек, а другие функции данных органов являются второстепенными. Тем не менее, исследования показали важную роль почек в регуляции некоторых жизненно важных функций человеческого организма.

Во-первых, было выяснено, что ЮГА (сложное образование вокруг нефронов почек) обладает способностью контролировать АД за счет выделения ренина. Это соединение запускает

гемодиализе и перитонеальном диализе носят одноплановый характер, за исключением того, что при перитонеальном диализе не бывает состояний гемодинамической нестабильности и резких изменений мозгового кровотока, которые часто встречаются при гемодиализе. Скорее всего, с этим связан более высокий показатель нарушения когнитивной функции при гемодиализе (Wolfgram D.F. et al., 2015).

Было показано, что после окончания сеанса гемодиализа наблюдается улучшение когнитивных показателей. R. Lu et al. (2015) считают, что это связано с уменьшением концентрации уремических токсинов. Оказалось, что переход со стандартной схемы гемодиализа (3 раза в неделю) на ежедневный ночной диализ уже через 6 месяцев привел к улучшению 10 показателей когнитивной функции. Кроме того, известно, что стандартный гемодиализ сопровождается состояниями гемодинамической нестабильности, перемещением жидкости, изменением ОЦК, ишемией и отеком головного мозга, что вызывает ухудшение когнитивных показателей. Показано, что прямой контроль за объемом удаленной жидкости приводит к улучшению когнитивных тестов (Dogukan A. et al., 2009). R. Lu et al. (2015) высказано предположение, что улучшение ментальности при ежедневном ночном диализе связано с тем, что при нем за короткий промежуток времени не удаляют таких больших объемов жидкости, как при стандартном гемодиализе, что не вызывает резких изменений церебрального кровотока.

Диализная деменция впервые описана в 1960 году, считается фатальным состоянием. Впоследствии было установлено, что это связано с наличием алюминия в системах очистки диализной воды от фосфора. У больных с диализной деменцией концентрация алюминия в коре головного мозга в 11 раз превышала нормальные показатели, тогда как у больных без деменции она была повышена только в 3 раза. При современных методах очистки диализной воды диализная деменция является редким осложнением гемодиализа и встречается у 0,6-1% больных, находящихся на гемодиализе и практически не наблюдается при перитонеальном диализе и после трансплантации почек (Lu R. et al., 2015).

Дисэквилибриум синдром является одной из причин нарушения когнитивной функции у больных на гемодиализе. Он наступает сразу после диализа и сам проходит через несколько

часов после него, сопровождаясь головной болью, заторможенностью и тошнотой. Увеличение частоты диализных сессий уменьшает вероятность возникновения этого состояния. Введение маннитола с целью снижения внутричерепного давления снимает симптоматику этого синдрома у 80-90% больных (Trinh-Trang-Tan M.M. et al., 2005; Lu R. et al., 2015). Существуют две гипотезы возникновения этого состояния. Согласно первой, быстрое выведение мочевины в процессе гемодиализа приводит к перемещению воды в головной мозг. Сторонники второй утверждают, что в этой ситуации происходит идиогенное повышение осмолярности в головном мозге за счет ускорения процессов клеточного метаболизма и чрезмерной выработки таких соединений, как таурин, глицин, сорбитол, инозитол, что приводит к возникновению отека клеток при развитии осмотического градиента во время гемодиализа. В этом случае перемещение воды и мочевины через плазматическую мембрану облегчается активацией переносчиков мочевины и повышенной экспрессией в мозге аквапориновых каналов, которые включают каналы AQP1, AQP4, AQP9 и UT-B1. Увеличение экспрессии этих каналов облегчает осмотическое поступление в мозг воды, а уменьшение экспрессии UT-B1 приводит к уменьшению скорости выведения мочевины (Синюхин В.Н. и др., 2017).

Острое расстройство когнитивной функции такое, как делирий, также встречается во время проведения гемодиализа и может быть связано с перепадами АД, возникновением гипоперфузионного синдрома, метаболических расстройств и гипонатриемии. Установлено, что оптимум показателей когнитивной функции наблюдается через 24 часа после диализа, затем наблюдается ее ухудшение к началу следующей диализной сессии.

Развитие гемодиализной технологии привело к широкому использованию сукцинат-содержащих диализирующих растворов, которые улучшают когнитивную функцию у больных на гемодиализе (Смирнов А.В. и др., 2014).

Имеются данные о положительном влиянии сукцинат-содержащих растворов на неврологический дефицит при острых критических состояниях, в том числе при инсульте на фоне реиальной дисфункции (Расулова Х.А. и др., 2015). При экспери-

ментальном ИИ сукцинасол, содержащий янтарную кислоту, приводил к улучшению эндотелиальной и ренальной дисфункции в виде повышения уровня NO, ацетилхолинэстеразы, васкулоэндотелиального фактора роста, снижения уровня эндотелина-1, а также уменьшения уремии, гиперкреатининемии, протеинурии, МАУ, повышения СКФ (Расулова Х.А. и др., 2017).

Согласно исследованиям А.М. Murray et al. (2007), при сравнении когнитивных показателей перед гемодиализом и через 24 часа после него оказалось, что через 24 после гемодиализа наблюдается улучшение внимания, вербальной и визуальной памяти и скорости психомоторной реакции. Было продемонстрировано ухудшение суммарных показателей когнитивной функции во время гемодиализа и их частичное возвращение к исходному уровню через час после диализной сессии (Синюхин В.Н. и др., 2017).

Уремическая энцефалопатия

Уремическая энцефалопатия является органическим синдромом поражения головного мозга и развивается при нелеченной ХБП. Это заболевание считают разновидностью когнитивных расстройств. Типичными ее проявлениями является синдром хронической усталости, судороги и кома (Brouns R., De Deun P.P., 2004). Патофизиология этого заболевания носит многофакторный характер и связана с накоплением в организме большого нейротоксичных метаболитов, нарушением функции ГЭБ и нарушением механизмов транспорта воды в клетки. Наличие гормональных расстройств, включающих повышение концентрации паратиреоидного гормона и нарушения баланса медиаторов, ответственных за процессы возбуждения и торможения, также имеют отношение к патогенезу этого заболевания. В исследовании на животных на модели уремиической энцефалопатии показано наличие воспалительного процесса в головном мозге, сопровождающегося увеличением проницаемости сосудистой стенки (Liu M. et al., 2008).

Уменьшение концентрации медиаторов в коре головного мозга больных с уремией может вызывать такие симптомы энцефалопатии, как анорексия и нарушения ментального статуса. У больных с уремией было выявлено нарушение профиля аминокислот со снижением концентрации в спинномозговой жид-

кости нейтральных аминокислот и аминокислот с разветвленными боковыми цепями. Наличие этого феномена облегчает проникновение больших количеств триптофана через ГЭБ, что приводит к ускорению скорости синтеза нейромедиатора серотонина и повышению его концентрации в ЦНС (Aguilera A. et al., 2007).

В опытах на мышах на модели уремии было показано, что увеличение концентрации цитозольного кальция в синапсоммах связано с увеличением концентрации паратиреоидного гормона. В результате синапсомма начинают неадекватно реагировать на процесс деполяризации, что приводит к нарушению процесса выделения медиаторов и их метаболизма. Все это может привести к возникновению моторной дисфункции и изменению поведения больного. На модели уремии также было показано уменьшение содержания в мозгу ГАМК и нарушение процессов выделения, обратного захвата и разрушения норадреналина и ацетилхолина. Оказалось, что это частично связано с гиперпаратиреоидизмом, так как паратиреоидэктомия предотвращает данный процесс (Smogorzewski M.J., 2001).

Гипертензивная энцефалопатия у больных с ХБП – это сочетание высокого АД и энцефалопатических симптомов, которые проходят при снижении АД. Резкий подъем АД у больного при ТПН может привести к возникновению синдрома «обратимой задней лейкоэнцефалопатии» (PRES), который сопровождается помутнением сознания, головной болью, судорогами. У этих больных на МРТ обнаруживают изменения в белом веществе задних отделов головного мозга. Ингибиторы кальциневрина (циклоспорин и такролимус), которые применяют у больных с трансплантированной почкой, также могут вызвать этот синдром (Roth C., Ferbert A., 2011).

К особому виду энцефалопатии относится «энцефалопатия реакции отторжения», которую вызывает выброс цитокинов. Купирование этой реакции приводит к исчезновению энцефалопатических симптомов (Brouns R., De Deyn P.P., 2004).

Было установлено, что трансплантация почек быстро приводит к улучшению когнитивных показателей у больных с терминальной ХПН, которое удерживалось в течение двух лет наблюдения. Улучшение памяти наблюдается через год после

У больных, находящихся на перитонеальном диализе, по сравнению с пациентами без почечной патологии, наблюдается более высокая вероятность наступления ГИ и ИИ (Wang H.H. et al., 2014). Однако у этих больных наблюдается меньшее количество ГИ, чем при гемодиализе. S. Davies et al. (2014) связывают это с тем, что при перитонеальном диализе не применяют антикоагулянты. Установлено, что перитонеальный диализ эффективно удаляет глутамин, который при инсульте выделяется в экстрацеллюлярное пространство и вызывает смерть нервных клеток. Установлено, что его удаление уменьшает размер инфаркта и сокращает время восстановления нервных клеток.

Таким образом, открытая взаимосвязь между такими разными состояниями, как инсульт и заболевания почек являются первой «ласточкой» в новом понимании тесных связей внутри человеческого организма.

Почки и когнитивные расстройства

Когнитивные тесты выявляют среднетяжелые и тяжелые когнитивные расстройства у 70% больных с ХБП, которые заключаются в ухудшении памяти и «исполнительной функции» пациентов. Делирий, энцефалопатия и деменция встречаются у 16-38% больных с ХБП (Kurella Tamura M. et al., 2011). Последнее нарушение связано с изменением процесса проведения нервных импульсов по фронто-субкортикальным проводящим путям (Lee J.J. et al., 2011). При ХБП встречаются нарушения памяти, напоминающие таковые при болезни Альцгеймера. Однако, в данном случае они указывают на сочетание нейродегенеративной и сосудистой деменции (Miwa K. et al., 2014). Даже при отсутствии неврологических расстройств, психометрические тесты позволяют выявить когнитивные нарушения у больных ХБП (Brouns R., De Deyn P.P., 2004).

«Mini Mental Status Examination» (MMSE) является стандартным психометрическим скрининговым методом выявления нарушений когнитивной функции с чувствительностью и специфичностью более 80%. Этот тест имеет один недостаток: он не позволяет оценить «исполнительную функцию» больного. Шкала «Monreal Cognitive Assesment» (MOCA) также обладает большой чувствительностью и специфичностью и предназначена для оценки как этой важной функции, так и внимания, ско-

рости принятия решений, ориентировки в пространстве, вербальной памяти и речи. Эти два теста широко используются для оценки когнитивных нарушений при ХБП (Синюхин В.Н. и др., 2017).

Патофизиологические механизмы возникновения когнитивных нарушений при ХБП до конца не ясны. Установлено, что гомоцистеинемия и процесс возрастной нейродегенерации играют большую роль в возникновении когнитивных нарушений. Долгое время считалось, что поражение сосудов является определяющим фактором возникновения этих расстройств. Затем было показано, что этот процесс не касается всех участков ЦНС, а связан исключительно с субкортикальным лакунарным поражением головного мозга (Koga H. et al., 2009). Хотя принято считать, что болезнь белого вещества головного мозга также приводит к возникновению когнитивных расстройств, в исследовании K. Miwa et al. (2014) удалось продемонстрировать, что сама по себе ХБП, даже без поправки на наличие БМС и поражения белого вещества, является независимым ФР возникновения деменции и когнитивных расстройств.

К основным ФР возникновения когнитивных расстройств относится возраст, женский пол, принадлежность к негроидной расе, СД, ГБ, низкий образовательный статус. Дополнительными ФР считаются ГЦ, гиперпаратиреозидизм, оксидативный стресс, низкие показатели гломерулярной фильтрации, альбуминурия, недостаточное питание, хроническое воспаление (Kurella Tamura M. et al., 2011).

ГЦ (повышение концентрации ГЦ в крови более 15 мкмоль/л) часто встречается при ХБП. Высокий уровень ГЦ приводит к процессу прямого образования тромбов на эндотелии и стимулирует эндотелиальный воспалительный процесс, что увеличивает риск возникновения когнитивных нарушений. ГЦ оказывает прямой нейротоксический эффект путем активации рецептора к N-метил D-аспартату (NMDA) или путем образования из него токсичной гомоцистеиновой кислоты (Perna A.F. et al., 2009).

Уремическая интоксикация вызывает возникновение оксидативного стресса путем суперактивации NMDA рецепторов и активации синтеза NO, что приводит к образованию перокси-

нитрита и нитрованию белка. Эти патологические процессы также могут вызвать когнитивные нарушения, так как приводят к выраженным метаболическим и структурным изменениям в головном мозге (Fujisaki K. et al., 2014).

Взаимосвязь между когнитивными нарушениями и оксидативным стрессом была продемонстрирована на мышах на модели ХБП. Проспективную память животных оценивали по тесту «восьми рукавного радиального лабиринта» (radial arm water maze test). ХБП у мышей вызывали путем удаления одной почки и коагуляции корковых структур у другой. Мыши с ХБП, по сравнению с контролем, давали при тестировании большее количество ошибок. Применение антиоксиданта (темпол) улучшало показатели теста у мышей с ХБП. При гистологическом исследовании головного мозга у мышей с ХБП, по сравнению с контролем и мышами, которым давали антиоксидант, было выявлено увеличение количества нейронов гиппокампа, находящихся в состоянии апоптоза и некроза (Fujisaki K. et al., 2014).

Установлена четкая взаимосвязь между когнитивными нарушениями и скоростью гломерулярной фильтрации (Koga H. et al., 2009). Она была выявлена как при незначительном уменьшении фильтрационных характеристик, так и при средней степени ХБП. Показано, что у пожилых больных, вне зависимости от наличия БМС, альбуминурия ассоциируется с когнитивной дисфункцией (Kurella Tamura M. et al., 2011). По-видимому, это связано с тем, что альбуминурия лучше характеризует наличие ХБП и в общем виде отражает дисфункцию эндотелия сосудов (Vander Velde M. et al., 2011).

В последнее время при нарушении когнитивной функции при ХБП большое внимание уделяется изучению роли трансмембранного белка Klotho. Этот белок экспрессируется во многих тканях, но особенно в больших количествах в почках и головном мозге. Он существует в растворимом виде и в форме, связанной с мембранами клеток. Растворимая разновидность этого вещества секретируется прямо с мембраны или образуется геном Klotho путем альтернативного сплайсинга. В почках форма, связанная с мембраной, образует связь с фактором роста фибробластов 23 (FGF-23) и участвует в регуляции кальций-фосфатного гомеостаза. При ХБП наблюдается уменьшение экспрессии Klotho. Это связано с уменьшением почечной массы, гиперфосфатемией, дефицитом витамина D, активацией РААС,

дислипидемией, увеличением содержания таких субстанций, как TNF- α , интерферон, индоксил сульфат. Считается, что при ХБП наблюдается не только почечный, но и системный дефицит белка Klotho. Установлено, что растворимая форма этого белка несет эндокринную функцию и тормозит процесс старения, блокируя сигналы факторов роста и оксидативный стресс (Hu M.C. et al., 2013). В экспериментах на мышах и при обследовании людей было показано, что при повышении содержания белка Klotho наблюдается улучшение показателей когнитивных тестов. В опытах на мышах установлено, что этот эффект реализуется через α -глутаматный рецептор (Dubal D.V. et al., 2014).

Когнитивные расстройства при терминальной стадии почечной недостаточности зависят от указанных ранее различных ФР – это основные (возраст, пол, негроидная раса, СД, ССЗ, ГБ, низкий образовательный уровень) и дополнительные (гиперпаратиреозидизм, повышение концентрации FGF-23, снижение содержания витамина D, анемия, недостаточное питание, воспаление и оксидативный стресс) (Shaffi K. et al., 2013; Drew D.A. et al., 2014). Кроме того, установлено, что есть факторы, специфичные только для диализа: адекватность, модальность, гемодинамическая нестабильность и осмотические сдвиги (Kurella Tamura M. et al., 2013).

При дефиците витамина D у больных, находящихся на гемодиализе, наблюдается ухудшение когнитивной показателей по тесту выявления нарушений «исполнительной функции» при отрицательных показателях по тестам определения ухудшения памяти (Shaffi K. et al., 2013).

FGF-23 является фосфатурическим гормоном и его высокие концентрации определяются в костях и головном мозге при ХБП. У больных, находящихся на гемодиализе, высокий уровень этого вещества ассоциируется с ухудшением когнитивных показателей, особенно при суммарной оценке памяти (Drew D.A. et al., 2014).

Когнитивные расстройства встречаются у 30-60% больных, находящихся на гемодиализе, и у 2/3 больных – на перитонеальном диализе. Этот показатель в 3 раза выше, чем у пациентов без ХБП. Риск наступления деменции также ниже при перитонеальном диализе. Механизмы нарушения когнитивной функции при

в организме каскад реакций, приводящих к повышению давления.

Во-вторых, ЮГА выделяет еще и другой гормон – эритропоэтин – стимулирующий образование эритроцитов в красном костном мозге. А это значит, что почки принимают активное участие в процессах кроветворения.

В-третьих, почки в процессе образования мочи влияют на обмен ионов в организме, в особенности калия, натрия и кальция – каждый из этих катионов принимает активное участие во многих биологических процессах.

С учетом такого разнообразия функций была выдвинута теория, что почки способны влиять на частоту возникновения инсульта. Наблюдения больных со временем блестяще доказали это предположение – у людей с поражением почек в разы чаще наблюдается нарушение мозгового кровообращения. Такое открытие обладает огромной важностью – урологическим и нефрологическим больным теперь можно проводить профилактику инсульта. Это значительно уменьшит риск развития такого состояния и позволит уменьшить смертность от него.

Объяснение взаимосвязи

Связь инсульта с поражением почек для многих врачей стала полной неожиданностью – ранее считалось, что больные почки могут играть очень второстепенную роль при развитии нарушения мозгового кровообращения. Поэтому, после проведения соответствующих исследований, ученые стали искать объяснение этому явлению.

Согласно общепринятому мнению, риск развития инсульта при заболеваниях почек обусловлен, в первую очередь, тем, что болезни последних приводят к нарушению функции сердечно-сосудистой системы и обмена веществ. Повышать риск развития инсульта могут следующие нарушения в организме, обусловленные заболеваниями почек:

- повышение и перепады АД в результате поражения ЮГА;
- повышенный синтез эритроэтина, приводящий к эритроцитозу (повышенному количеству эритроцитов в крови) и как следствие – к увеличению вязкости крови;
- задержка почками кальция в организме, ухудшающего свойства сосудистой стенки и облегчающего развитие атеросклеротических бляшек;

- нарушение водного обмена, приводящего к задержке жидкости в организме. В результате возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему и развиваются отеки тканей.

Совокупность этих факторов при поражениях почек способствует тому, что в сосудах головного мозга возрастает количество различных нарушений и патологий на фоне повышенного АД и избытка жидкости, воздействие крови на стенки сосудов.

Повышенный кальций, с другой стороны, облегчает спазм (сужение) артериол, еще сильнее ограничивая подачу крови, богатой кислородом, к тканям головного мозга. В период повышенных нагрузок (эмоциональный стресс, метеочувствительность) развивается инсульт – резкая ишемия мозга, вызванная спазмом или кровоизлиянием.

Инсульт при болезнях мочевыделительной системы также отражается тяжестью течения и его намного сложнее лечить. После него развивается отек мозга, значительно ухудшающий состояние человека – скорость устранения этого отека имеет прямую зависимость со скоростью выздоровления. Если почки работают плохо – отек устраняется медленно, изменения в головном мозге могут стать необратимыми и это может привести даже к смерти человека (Расулова Х.А., 2017).

У больных с ХБП довольно часто встречается ИИ. Диагноз, как правило, основывается на данных постоянного клинического наблюдения у невролога больных с ХБП с целью выявления и оценки динамики воздействия постоянного травмирования ЦНС продуктами уремической интоксикации. Используются стандартные методы осмотра пациента и современные методики визуализации поражения ЦНС. У больных, находящихся на диализе, частота возникновения инсульта составляет 17%, у больных ХБП без диализа – 10%, у лиц без почечной патологии – 4%. Смертность после инсульта больных на диализе в 3-5 раз превышает этот показатель у пациентов без почечной патологии (Masson P. et al., 2015; Arnold J. et al., 2016). Выявлена обратно пропорциональная зависимость между СКФ и риском наступления инсульта, который увеличивался на 7% при каждом уменьшении этого показателя на 10 мл/мин (Kobayashi M. et al., 2009).

Больные с ХБП, которым не проводится гемодиализ, также имеют высокий риск инсульта. У них такие ФР, как ГБ, гиперхолестеринемия, фибрилляция предсердий, нарушения свертываемости крови, анемия, расстройства минерального обмена, наслаиваются на имеющееся субклиническое поражение сосудов головного мозга (Seliger S.L. et al., 2005). Кроме того, на фоне болезни церебральных сосудов у этой группы больных довольно часто определяются участки мелких повреждений ЦНС. Интересно отметить, что у 50% больных ХБП 4 стадии на МРТ выявляются «молчащие» инфаркты головного мозга (Kobayashi M. et al., 2009). Наличие этих инфарктов тесно взаимосвязано с уменьшением СКФ (Kobayashi M. et al., 2010; Kumai Y. et al., 2012). У людей старше 65 лет концентрация цистатина С в крови, который является точным маркером почечной функции, имеет еще более тесную взаимосвязь с асимптоматическими инфарктами головного мозга, чем содержание креатинина или СКФ (Seliger S.L. et al., 2005). Показано, что течение таких инфарктов независимо связано с выраженностью протеинурии (Kumai Y. et al., 2012). Следует подчеркнуть, что данные инфаркты являются независимым прогностическим фактором прогрессирования заболевания почек при ХБП, что свидетельствует о бифункциональной природе этой патологии (Kobayashi M. et al., 2010).

Лечение острого поражения ЦНС у больных с ХБП, которые не находятся на гемодиализе, и у больных без почечной патологии одинаково и включает стандартные схемы. Однако, у больных с ХБП, находящихся на гемодиализе, в связи с более высокой степенью ЭД и изменениями тромбоцитов имеется высокий риск возникновения кровоизлияния при применении активаторов плазминогена. В этом случае методы механической тромбэктомии являются альтернативой тромболитису (Dad T. et al., 2015).

Как известно, первым ФР возникновения инсульта у больных с ХБП является гипертония. Снижение АД у больных, имеющих СКФ менее 60 мл/мин, снижает риск возникновения инсульта. Однако, во время диализа у больных наблюдаются эпизоды резкого подъема и падения АД. Для таких случаев оптимальные цифры АД до сих пор не установлены (Kobayashi M. et al., 2009).

Снижение концентрации липидов при ХБП гиполипидемическими средствами в значительной степени уменьшает вероятность наступления ИИ (Arnold J. et al., 2016). Это утверждение не касается предтерминальной стадии почечной недостаточности, при которой до сих пор не удалось доказать эффективность такой терапии. Однако, учитывая тот факт, что лечение этими препаратами в достаточной степени безопасно, их следует назначать всем больным с ХБП в качестве профилактики.

Фибрилляция предсердий встречается у 20% больных ХБП, не находящихся на гемодиализе, и может быть причиной тромбэмболического инсульта или КЭИ. До сих пор не удалось определиться с эффективностью профилактики тромбообразования при фибрилляции предсердий у больных с ХБП. Есть данные, что варфарин уменьшает вероятность наступления инсульта при 3 стадии ХБП. Однако это не касается диализных больных, у которых не удалось показать влияния антикоагулянтной терапии на уменьшение степени риска наступления инсульта (Dad T. et al., 2015).

Гипергомоцистеинемия, часто встречаемая при ХБП, также связана с вероятностью наступления инсульта. Однако, клинические наблюдения говорят о том, что витаминотерапия фолиевой кислотой с целью снижения концентрации этого вещества не уменьшает риск инсульта.

Несмотря на то, что существуют данные о нейропротективном эффекте эритропоэтина, лечение анемии при терминальной ХПН этим препаратом увеличивает риск инсульта. Установлено, что при коррекции анемии уровень гемоглобина следует удерживать в диапазоне 110-120 г/л. При его более высоких показателях может наступить ухудшение состояния больного, повышается риск возникновения инсульта и смерти (Arnold J. et al., 2016).

Гемодиализ вызывает выраженные изменения показателей гемодинамики, что приводит к уменьшению перфузионного кровотока в органах и головном мозге. В этом случае, с целью улучшения гемодинамической стабильности больного используют методы охлаждения диализата, гемодиофильтрацию и более низкую скорость ультрафильтрации (Dad T. et al., 2015).

пересадки почки, а тесты на абстрактное мышление, внимание, визуальное планирование, скорость психомоторных реакций и моторику приходили в норму сразу после трансплантации и оставались стабильными в течение всего периода наблюдения. Применение иммунодепрессантов вызывало ухудшение памяти сразу после пересадки почки и замедляло процесс его улучшения после трансплантации. Показано, что степень улучшения когнитивных показателей после трансплантации почки зависит от возраста, длительности периода нахождения на диализе и функции трансплантата больного с пересаженной почкой (Roth C., Ferbert A., 2011).

Периферическая (уремическая) нейропатия

Периферическая нейропатия при ХБП, также известная под названием уремической нейропатии, встречается у 90% больных с ХБП. Больные обычно жалуются на боль, потерю чувствительности и слабость. Принято считать, что эта патология проявляется при снижении гломерулярной фильтрации до 12 мл/мин. Последние исследования показали ее наличие у 70% больных с предтерминальной ХПН. В общем виде уремия приводит к замедлению проведения нервных импульсов по сенсорным и моторным нервам. Это происходит под воздействием неизвестного уремического токсина. На наличие нейротоксического эффекта был исследован целый ряд соединений: мочевины, креатинин, гуанидин, метилгуанидин, гуанидинолимонная кислота, мочевиная кислота, оксалиновая кислота, фенолы, ароматические кислоты, индикан, амины, миоинозитол, «средние молекулы» аминокислот, медиаторы, паратгормон, β 2-микроглобулин. Ни одно из этих веществ не было причиной нейротоксичности.

Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет основную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которая проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей. При постановке диагноза уремической нейропатии следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями соединительной ткани, демиелинизирующей и диабетической нейропатией. Применение грамотной диализной стратегии и гемодиализации, диета с низким содержанием

калия приводит к улучшению состояния больного. Несомненно, что трансплантация почки является самым эффективным методом лечения нейропатии при терминальной ХПН (Arnold R. et al., 2016). Однако применение ингибиторов кальциневрина блокирует этот процесс (Arnold R. et al., 2013). При лечении болевого синдрома у больных нейропатией, несмотря на наличие побочных эффектов (гипотензия, задержка мочи, отрицательный инотропный эффект), нашли применение антиконвульсанты и трициклические антидепрессанты (Grassi G. et al., 2011).

Таким образом, практически у всех больных с ХБП встречается полинейропатия. До сих пор не удалось выявить взаимосвязь этого патологического состояния с каким-либо соединением, накапливающимся при ХБП. Последние исследования показали, что гиперкалиемия играет важную роль в патогенезе нейропатии и вызывает дозозависимое нарушение функции проведения по нервным волокнам, которое проходит при снижении уровня калия до нормальных показателей.

Дисфункция автономной нервной системы

При ХБП наблюдается дисфункция автономной нервной системы, при которой наблюдается повышенная активность симпатической и снижение активности парасимпатической нервной системы, что сопровождается возникновением вегетативных расстройств, нарушением сердечного ритма, гипертензией и ортостатической гипотонией, нарушением моторики ЖКТ, диспепсией и импотенцией. Это наблюдается у 50% больных, находящихся на гемодиализе (Salman I.M., 2015). Повышенная активность симпатической нервной системы потенцируется плохой хемосенсорной функцией больной почки и приводит к повышению концентрации в крови ангиотензина II и других метаболических факторов, ремоделированию функции сердечно-сосудистой системы. В исследованиях G. Grassi et al. (2011), R. Arnold et al. (2016) было показано, что дисфункция автономной нервной системы наблюдается уже на ранних стадиях ХБП и соответствует тяжести этого заболевания. Особый интерес представляют клинические исследования, которые показали, что симпатическая активация, приводящая к нарушению авто-

номной регуляции работы сердечно-сосудистой системы, не зависит от накопления уремических токсинов. Трансплантация почек приводит к улучшению функции симпатической и парасимпатической нервной системы. Терапия нарушений функции сердечно-сосудистой системы при автономной нейропатии проводится назначением комбинаций гипотензивных препаратов, блокаторов ангиотензиновых рецепторов (за исключением ингибиторов АПФ), α - и β -блокаторов (Salman I.M., 2015; Arnold R. et al., 2016).

Таким образом, наблюдаемая при ХБП дисфункция автономной нервной системы характеризуется повышением активности симпатической и снижением активности парасимпатической нервных систем, что сопровождается вегетативными расстройствами, нарушением сердечного ритма, гипертензией и ортостатической гипотонией, расстройством моторики ЖКТ и диспепсией, импотенцией. Считается, что симпатическая активация при ХБП не связана с каким-либо токсическим соединением.

Неврологические осложнения у больных на гемодиализе

Серьезной проблемой, которая стоит на пути дальнейшего улучшения результатов лечения больных, являются различные неврологические осложнения, развивающиеся во время программного гемодиализа, частота которых составляет от 40 до 90%. По данным European Renal Association (ERA-EDTA) Registry, летальность от неврологических осложнений составляет 7-25%, а среди больных с развившимся инсультом – 80-90%. К наиболее частым осложнениям относятся острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, такие как ТИА, инсульты, ДЭ и уремическая полинейропатия (Стафинова Е.А., 2008).

Выделяют следующие варианты нарушений ЦНС у больных на гемодиализе: 1) ОНМК во время гемодиализа или сразу после него; 2) хроническая деменция на регулярном программном гемодиализе; 3) субклинические проявления мозговых нарушений у адекватно леченных больных; 4) острые нарушения мозговых функций, не связанные с диализом, а являющиеся следствием уремии или случившиеся у ранее стабильных пациентов.

Диагностика, лечение и профилактика неврологических нарушений у больных на программном гемодиализе представляет сложную задачу, с которой приходится сталкиваться врачам диализных центров. Трудности в лечении этих нарушений связаны с несколькими основными причинами:

- 1) с тяжестью основного заболевания;
- 2) со стертостью и атипичностью клинических проявлений осложнений, затрудняющих их своевременную диагностику;
- 3) с невозможностью всегда выполнить полный комплекс лечебно-диагностических мероприятий в связи с тяжестью состояния больного на гемодиализе;
- 4) лечением этого контингента больных занимаются нефрологи и урологи, плохо владеющие вопросами неотложной неврологии, а для невролога диагностика и лечение больных на гемодиализе также представляет определенные сложности ввиду того, что он, как правило, плохо знает специфику ведения таких пациентов.

До настоящего времени многие вопросы патогенеза и диагностики неврологических расстройств у пациентов с ХБП и тех, которые находятся на программном гемодиализе, остаются спорными и до конца не ясными, что требует дальнейшего изучения.

ГЛАВА 7. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОНЕ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК

7.1. Основные принципы лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний

Лечение ЦВЗ должно быть комплексным и включать мероприятия, направленные на коррекцию основного сосудистого заболевания, инициирующего поражение мозговой ткани (атеросклероз, АГ, васкулиты и др.), коррекцию основных синдромов нарушенных функций головного мозга, восстановление количественных и качественных показателей церебральной гемодинамики, устранение окислительного стресса, улучшение метаболизма и профилактику повторных церебральных дисгемий.

Важнейшим разделом терапии ХИМ является воздействие на имеющиеся ФР ЦВЗ. Наибольшее значение среди корригируемых ФР имеет АГ. Необходимо достичь нормотонии у больного АГ для предупреждения прогрессирования как ЦВЗ, так ХБП. Добиться этого можно, применяя только немедикаментозные методы или сочетая их с лекарственной терапией.

Основные принципы нелекарственной терапии:

1. Снижение избыточной массы тела (не более 115% от идеальной).
2. Резкое снижение потребления насыщенных жиров.
3. Ограничение потребления поваренной соли до 4-6 г/сут (1/2 чайной ложки), при тяжелой АГ – до 3-4 г/сут.
4. Достаточное потребление солей калия, магния и кальция.
5. Снижение потребления алкоголя.
6. Отказ от курения.
7. Регулярные физические нагрузки динамического типа.

В случае неэффективности нормализации образа жизни, к терапии АГ добавляют лекарственные препараты. В настоящее время *средствами первого выбора в лечении АГ* считаются:

1. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ):

- короткодействующие (до 24 часов) – каптоприл. Всасывается через 15 мин, пик концентрации достигается через час, 25-100 мг/сут в 2-3 приема;

- длительного действия (свыше 24 часов) – эналаприл (5-40 мг/сут в 1-2 приема), лизиноприл (не метаболизируется в печени), рамиприл, периндоприл, фозиноприл.

По Оrie (1999) иАПФ делятся также на:

- Класс I – липофильные лекарства: каптоприл, алацеприл, фентиаприл;

- Класс II – подкласс IIА: иАПФ, активные метаболиты которых выводятся преимущественно через почки (эналаприл, беназиприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл);

подкласс IIВ: иАПФ, активные метаболиты которых имеют два пути элиминации (моэксиприл, рамиприл, спираприл, трандолаприл, фозиноприл);

- Класс III – гидрофильные лекарства: лизиноприл, церонаприл.

Установлено, что под воздействием иАПФ восстанавливается эндотелий-зависимая регуляция, происходит обратное развитие гипертрофии миокарда и уменьшение толщины средней оболочки резистивных артериол.

2. Бета-адреноблокаторы (БАБ):

- липофильные – пропранолол (анаприлин) 80-320 мг/сут в 2-3 приема и метопролол, тимолол 50-100 мг/сут в 1-2 приема. Благодаря растворимости в жирах они проникают в ЦНС и могут вызывать сонливость, при длительном применении – депрессию;

- нелипофильные – атенолол (однократно 100-300 мг/сут), надолол оказывают меньшее действие на ЦНС;

- с мембраностабилизирующей активностью (тормозят натриевые каналы клеточных мембран, участвующих в образовании потенциала действия) – пропранолол (анаприлин), окспренолол, пиндолол, талинолол. Препараты оказывают местноанестезирующее и хининоподобное (антиаритмическое) действие.

БАБ также делятся на:

- неселективные – пропранолол, надолол, тимолол, пиндолол, окспренолол, соталол;

- кардиоселективные – бисопролол, метопролол, атенолол, ацебутолол, талинолол, бетаксолон;

- с вазодилатирующими свойствами – небиволол, карведилол, лабеталол, картеолол.

3. Антагонисты кальция:

- дигидропиридиновые производные – нифедипин (коринфар, 10-40 мг/сут в 3 приема), нитрендипин, амлодипин (5-10 мг/сут в 1-2 приема), лерканидипин, фелодипин, исрадин, лацидипин;

- производные бензодиазепинов – дилтиазем (180-360 мг/сут в 2-3 приема);

- производные фенилалкиламинов – верапамил (240-360 мг/сут в 3 приема).

Эти препараты ингибируют поступление кальция в возбудимые гладкомышечные клетки сосудов, снижают их тонус и увеличивают мозговой кровоток. При этом феномен «обкрадывания» не возникает. Многими авторами показано положительное влияние нимодипина на когнитивные и двигательные нарушения у пожилых больных с деменцией.

4. Диуретики:

- салуретики – средства, усиливающие выведение натрия и калия с мочой, увеличивающие диурез и снижающие ОЦК и венозный возврат, – тиазиды (гипотиазид, хлорталидон); «петлевые» диуретики (фуросемид); ингибиторы карбоангидразы (ацетозоламид, диакарб); диуретики с вазодилатирующими свойствами (индапамид);

- калийсберегающие диуретики: спиронолактон (верошпирон, альдактон), триамтерен, амилорид, комбинации (триампур композитум).

В период лечения диуретиками следует вводить в диету продукты, обогащенные калием: курага, изюм, свежие и сушеные фрукты, натуральные соки, картофель.

5. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II): кандесартан (4-32 мг/сут), валсартан (80-320 мг/сут), эпросартан (400-800 мг/сут), ирбесартан (150-300 мг/сут), лозартан (50-100 мг/сут), телмисартан (40-80 мг/сут).

Целью гипотензивной терапии является снижение показателей АД у всех больных моложе 65 лет до нормы, т.е. ниже 140/90 мм рт. ст.

Ингибиторы АПФ и АРА II являются препаратами, для которых доказана максимальная нефропротективная эффективность, способность замедлять прогрессирование ХБП с уменьшением альбуминурии, особенно при СД II типа. Наиболее эффективна их комбинация в снижении протеинурии, частоты развития ХПН, снижении общей смертности, но при этом выше частота гипотензии. АРА II и иАПФ являются препаратами выбора при ЦВЗ и поражении почек, но противопоказаны при двустороннем стенозе почечной артерии, гиперкалиемии и беременности.

Для назначения каждого из препаратов первого ряда имеются **особые показания**:

- для иАПФ: молодой возраст больного (поскольку эти препараты менее других влияют на половую функцию), сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, ИБС, перенесенный инфаркт миокарда, поражение почек (интерстициальное, диабетическое), инсульт и/или ТИА в анамнезе;

- для АРА II: пожилой возраст, непереносимость иАПФ (кашель), гипертрофия левого желудочка, диабетическая и недиабетическая нефропатия, протеинурия, МАУ, ХОБЛ, ЦВЗ;

- для БАБ: молодой возраст, гиперкинетический тип гемодинамики, тахиаритмия, стенокардия и инфаркт миокарда в анамнезе, в неврологическом статусе – дрожательный гиперкинез, цефалгический синдром;

- для антагонистов кальция: пожилой возраст, стенокардия, пароксизмальная тахикардия, систолическая АГ, заболевания периферических сосудов, атеросклероз сонной артерии, цефалгический синдром, беременность;

- для диуретиков: пожилой возраст, ожирение, сердечная недостаточность, ХПН, систолическая АГ.

При наличии гипертрофии предстательной железы назначают α -адренергические блокаторы, при МС и ожирении – агонисты имидазолиновых рецепторов. При рефрактерной АГ применяется комбинированная терапия.

Предложена **поэтапная терапия АГ**:

1. Немедикаментозное лечение (изменение образа жизни, регулярные аэробные упражнения, снижение веса, отказ от ку-

рения, снижение потребления поваренной соли, насыщенных жиров, холестерина, алкоголя, средиземноморская диета, т.д.).

2. При неэффективности назначается один из препаратов первого ряда с учетом сопутствующих заболеваний, если их нет – начинают с диуретика или БАБ + здоровый образ жизни.

3. При неэффективности увеличивается доза препарата или добавляется второй препарат, или меняется на другой.

4. При неэффективности заменяют второй или добавляют третий препарат.

5. При неэффективности добавляют третий или четвертый препарат, проводят дополнительное обследование.

Профилактика прогрессирования ЦВЗ проводится с учетом их гетерогенности:

- При субкортикальной артериосклеротической энцефалопатии и мультиинфарктном состоянии на фоне АГ в основе лежит нормализация АД с коррекцией извращенного циркадного ритма АД.

- При мультиинфарктном состоянии на фоне множественных кардиоэмболий, ангио- и коагулопатий (особенно при антифосфолипидном синдроме) показан прием антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты из расчета 1 мг на 1 кг массы тела в сутки или клопидогрель, или дипиридамола 150-200 мг/сут) и антикоагулянтов (при нарушениях ритма сердечной деятельности абсолютно показан варфарин под контролем международного нормализованного отношения).

- При атеросклеротической энцефалопатии, наряду с антиагрегантами и антиатеросклеротической терапией (диета, статины), при наличии стеноза более 70% от объема сосуда показаны реконструктивные операции. Несмотря на то, что первая операция при стенозе сонной артерии была выполнена M. De Bakey в 1953 г., почти 40 лет понадобилось, чтобы доказать ее безопасность и эффективность. По данным многоцентрового исследования в США и Канаде (1991), при медикаментозном лечении больных с симптомными формами стеноза сонной артерии более 70% через 2 года у 24% наблюдался инсульт, в то время как у больных после каротидной эндартерэктомии инсульт возникал только у 7% (включая интраоперационные осложнения) (Фокин А.А., Мудрякова М.В., 2015).

В профилактическое консервативное лечение по мере необходимости включаются вазоактивные средства: пентоксифиллин, винпоцетин и др. Лечение основных неврологических синдромов включает использование ноотропов, аминокислотных препаратов и нейромедиаторов (глицина, тивортина, ипидакрина, актовегина, церебролизина, холина альфосцерата и др.); при нарушении когнитивных функций – препараты гинкго билобы, антихолинэстеразные препараты; при головокружении и шуме в ушах целесообразно назначение бетагистина по 16 мг 3 раза в сутки.

Эффективное воздействие на церебральную гемодинамику и метаболизм оказывают антиоксиданты (мексидол, цитофлавин и другие сукцинат-содержащие препараты). Причем первичная нейропротективная терапия с использованием антигипоксантов должна начинаться в пределах «терапевтического окна», поскольку ее проведение в этот период уменьшает вероятность тяжелых инсультов, удлиняет безопасный период для проведения тромболитической терапии и в ряде случаев оказывает защитное действие при синдроме избыточной реперфузии.

Поскольку самым грозным и очевидным признаком прогрессирования ЦВЗ считаются инсульты, главным направлением в ведении больных данного профиля является организация эффективных мер первичной и вторичной профилактики ОНМК. Первичная профилактика инсульта означает предупреждение ОНМК у здоровых лиц, пациентов с начальными формами цереброваскулярной патологии и в группах повышенного риска. Вторичная профилактика направлена на предотвращение повторных инсультов (общий риск повторного ОНМК в первые 2 года после перенесенного инсульта составляет от 4 до 14 %). Этот уровень риска схож с таковым у больных ТИА и в 10 раз превышает риск инсульта в общей популяции для того же возраста и пола.

Реабилитация больных и профилактика инсульта проводятся по следующей поэтапной программе:

Этап I – установление реабилитационного диагноза, отражающего клиническую форму, стадию заболевания, наличие сопутствующей патологии, психоэмоциональные нарушения.

Этап 2 – разработка индивидуальной реабилитационной программы с учетом биопсихосоциальной модели болезни (при активном участии пациента) на основе комплексного лечения (фармакотерапия, кинезотерапия, физиотерапия, лазеротерапия, мануальная терапия, рефлексотерапия, биомеханотерапия, психотерапия, и др.).

Этап 3 – контроль эффективности по данным клинико-неврологического обследования и нейропсихологического тестирования с последующим проведением коррекции комплекса реабилитационных мероприятий.

Этап 4 – заключительный – оценка эффективности проведенной реабилитации и составление плана по дальнейшему ведению пациента.

Основой вторичной профилактики считаются антигипоксанты, антиагреганты, антигипертензивные препараты и статины. Применение антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота в суточной дозе 50-325 мг, клопидогрель, дипиридамол), по данным метаанализа результатов 287 клинических испытаний, продемонстрировало снижение риска серьезных сосудистых событий (нефатального инфаркта миокарда, нефатального инсульта и смерти от сосудистых причин) на 25% у больных, ранее перенесших ИИ или ТИА. Однако, антиагреганты в отсутствие постоянного контроля могут вызывать осложнения (обострение гастрита или язвенной болезни, развитие сосудистого события на фоне приема антиагреганта или антикоагулянта, геморрагии).

Медикаментозное снижение АД приводит к существенному пропорциональному уменьшению риска инсульта (индапамид – на 29%, периндоприл в дозе 4 мг вместе с индапамидом в дозе 2-2,5 мг – на 43%). После инсульта или ТИА АД (независимо от его уровня) рекомендуется снижать с помощью диуретиков и/или иАПФ с учетом индивидуальной переносимости такой терапии (уровень доказательности I). Большинство клинических исследований не подтверждает преимуществ той или иной терапии, за исключением данных о преимуществе лозартана над ателололом и хлорталидона над амлодипином.

Третьим компонентом эффективной вторичной профилактики инсульта считается снижение уровня холестерина в крови (использование статинов снижает риск

повторного мозгового события в среднем на 24%). Для пациентов с ИИ или ТИА в анамнезе, в первую очередь, должна быть рассмотрена целесообразность назначения статинов (симвастатина; уровень доказательности I). Вероятно, имеет значение плейотропное действие статинов — их противовоспалительные эффекты, реализующиеся в области атеросклеротических бляшек, приводящие к стабилизации последних. В тот период применение статинов кажется достаточно адекватным даже без контроля уровня холестерина. Применение 20 мг/сут аторвастатина, симвастатина или розувастатина обеспечивает целевое профилактическое действие этих препаратов (с обязательным контролем функций печени в процессе терапии).

Таким образом, многообразие этиологических факторов, вызывающих развитие ЦВЗ, делает задачу дифференциальной диагностики их патогенетических форм архисложной, а подчас невыполнимой. В связи с этим, стратегия и тактика лечения больных данной патологией попадают в поле энтропии и вряд ли в ближайшие годы станут идеальными. С учетом этого, терапия пострадавших становится длительной и многодисциплинарной. Это должны понимать и принимать как врачи разных специальностей, так и пациенты, потому что лечение ССЗ (атеросклероз, ИБС, АГ, тромбозы, врожденные пороки сердца и ревматические заболевания сердца) не должно проходить изолированно — без учета сопутствующих ЦВЗ. Однако терапия последних это не только применение реликтовых лекарственных средств, к которым относятся ноотропные препараты. Современная интерпретация патогенеза ЦВЗ требует обязательного назначения пациентам рассматриваемого профиля антигипоксантов длительными курсами для увеличения устойчивости жизненно важных тканей (миокарда, вещества мозга) к гипоксии как к потенциальной угрозе инфарктов или инсультов.

Максимально раннее и патогенетически обоснованное дифференцированное лечение недостаточности мозгового кровообращения в сочетании с целенаправленной профилактикой ОНМК позволят приблизиться к выполнению задач, определенных Европейским регионарным бюро ВОЗ,

которые заключаются в снижении летальности в течение первого месяца заболевания до 20% и обеспечении независимости в повседневной жизни через 3 месяца от его начала не менее чем у 70% выживших пациентов. В последнее время приоритет отдается амбулаторному проведению профилактических и реабилитационных мероприятий. В первую очередь, это объясняется значительно более низкой стоимостью и доступностью лечения в амбулаторных условиях, по сравнению со стационарными.

7.2. Тактика терапии дисфункции почек у больных с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями

При выборе метода лечения неврологических расстройств при ХБП необходимо учитывать форму заболевания почек и выраженность симптомов поражения нервной системы. В основном, лечение является консервативным (антибиотики, дезинтоксикационные, диуретические, болеутоляющие, успокаивающие или тонизирующие средства, диета, оксигенотерапия, физиотерапия и др.) и может сочетаться с хирургическим (почечнокаменная болезнь, пиелонефрит, гидронефроз, нефроптоз и др.). При лечении больных с функциональными расстройствами ЦНС назначают бромиды, транквилизаторы или антидепрессанты, гидролечение. При сенестопатической боли назначают седативные и нейролептические препараты (валериана, аминазин, др.), в отдельных случаях – ганглиоблокаторы (пахикарпин, бензогексоний). При поражении ПНС рекомендуется медикаментозное (витамины группы В, прозерин, галантамин, стекловидное тело) и физиотерапевтическое лечение (новокаин, прозерин-электрофорез, диатермия, парафино-озокеритовые аппликации, массаж, лечебная физкультура). При появлении менингоэнцефалитических симптомов на фоне истинной уремии необходимо сократить количество белка в пище до 40-30 г в день (чтобы уменьшить нагрузку на почки). Необходимо усилить диурез парентеральным введением 5% раствора глюкозы в количестве 500 мл. При необходимости назначают средства кардиотонического (строфантин), противосудорожного (хлоралгидрат, фенобарбитал) и противошокового действия (раствор глюкозы внутривенно, переливание плазмы, тонизирующие средства, оксигенотерапия).

Остановимся на известных позициях специалистов по тактике применения лекарственных средств, обязательных в терапии больных кардио- и ЦВЗ с дисфункцией почек.

Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия. В отличие от лекарств первостепенной важности (иАПФ, АРА, БАБ и пр.), в ряде случаев применение антиагрегантов и антикоагулянтов является обязательным. Однако именно это может привести к наиболее грозным последствиям. Наличие ХПН способствует увеличению времени кровотечения, агрегации и адгезии тромбоцитов. С другой стороны, наблюдается стойкая гиперкоагуляция, особенно при уремии. Установлено, что у таких больных существенно повышен уровень фактора Виллебранда, фибриногена, факторов VII, VIII и XIII, увеличено образование тромбина. Такая ситуация ставит больного в сложнейшее положение: риск кровотечений от применения гемореологической / гемокоагуляционной терапии очень высок, но она необходима для профилактики тромботических осложнений. Ответственность за судьбу больного, т.е. за тактику терапии, ложится на лечащего врача. G. Marenzi et al. (2006), исходя из опыта лечения пациентов с ХСН с острым коронарным синдромом, рекомендуют назначать аспирин, но в малых дозах, как и нефракционированный гепарин. Если применять эноксапарин по стандартам ведения больных без ХПН, то можно значительно увеличить риск кровотечений. Этим объясняется повышение смертности от использования эноксапарина в обычных дозах, что диктует необходимость его применения в половинной дозе и только один раз в сутки.

Тиазидные и петлевые диуретики. Пациент с клинически выраженной дисфункцией почек, как правило, вынужден принимать большие дозы петлевых диуретиков с целью достижения эводемического состояния, что улучшает качество его жизни. Оказывая положительное симптоматическое действие, они ведут к повышению нейрогуморальной активности. Увеличивается активность не только РААС, но и симпатoadреналовой системы, что, в частности, выражается в стойком повышении содержания в плазме крови норадреналина. Итогом может стать существенное снижение гломерулярной функции, что требует увеличения дозы диуретиков. Порочный круг замыкается.

Кроме того, применение тиазидных диуретиков может вызвать ряд неблагоприятных метаболических нарушений со стороны липидного обмена, гиперурикемию; часто наблюдаются ЭКГ изменения ишемического генеза даже у лиц без ИБС, например, у больных с АГ увеличивается риск коронарной и аритмической смерти.

Неблагоприятное влияние диуретиков на патогенез ХСН и ХПН реализуется за счет сложных механизмов – стимуляции активности факторов роста, профибротических и провоспалительных медиаторов, содержания альдостерона, ангиотензина II, эндотелина, TGF- β , TNF- α и COX-2. Результатом этих нарушений, а также оксидативного стресса в тканях почек, является повышение давления в гломерулярных капиллярах почек и развитие гломерулосклероза, что доказано в экспериментальных исследованиях.

Бета-адреноблокаторы. Крупных проспективных исследований по применению БАБ у обсуждаемой категории больных нет. Несмотря на некоторые разночтения в данных небольших мета-анализов, превалирует мнение, что БАБ способны снижать функцию почек. Применять их следует осторожно, под контролем функции почек. Рекомендуются бисопролол и карведилол, положительный опыт использования которых при ХСН наиболее убедителен. Справедливости ради следует отметить, что сопоставимый по своей выраженности с иАПФ нефропротективный эффект получен и при использовании ателолола и метопролола, но у больных без ХСН. Преимущество иАПФ перед метопрололом в плане нефропротекции показано только у афроамериканцев. В то же время, имеется значительное число публикаций по нефротоксичному действию антагонистов Ca^{2+} , не рекомендуемых при ХСН, но часто используемых для коррекции АД, высокие цифры которого встречаются у большинства пациентов с ХПН даже на фоне низкой фракции выброса левого желудочка.

Ингибиторы АПФ. У пациентов с застойной формой ХСН отмечается снижение клиренса многих лекарств. Ситуация усугубляется при наличии у них дисфункции почек, что существенно повышает опасность появления побочных эффектов. У таких больных зачастую имеется ряд коморбидных состояний, требующих комплексной фармакотерапии, но потенциальная опасность лекарственных осложнений является основанием для

ограничения проведения комбинированной «агрессивной» терапии.

На фоне этого стереотипа абсолютный контраст представляют результаты исследований по эффективности БАБ и иАПФ у больных с застойной формой ХСН: их применение оказалось даже более успешным, чем у лиц с нормальной функцией почек.

Известно, что протеинурия – независимый предиктор плохого прогноза как ХПН, так и ССЗ. Она вызывает повышение синтеза ангиотензина II, эндотелина и профибриногенных факторов роста, например, трансформируемого мезенхимальными и тубулярными клетками. Снижение интенсивности и количества теряемого белка вследствие патологии почек является нефропротективной стратегией. Подобный подход, направленный на защиту органов-мишеней, широко применяется и в лечении других пациентов, например, с СД или с АГ, не страдающих ХСН. По данным D.I. Feig и R.L. Johnson (2003), у 90% лиц с впервые установленным диагнозом АГ наблюдается гиперурикемия (уровень мочевой кислоты более 5,5 мг/дл), что чревато риском поражения почек и является предиктором высокого САД у взрослых.

Практически все данные о ренопротективном действии различных иАПФ получены при обследовании пациентов с АГ или СД, причем как на этапе дисфункции почек, проявляющейся микроальбуминурией, так и на ее конечной стадии. Ингибиторы АПФ и АРА снижают исходно высокое давление в гломерулах почек, которое рано или поздно приводит к развитию гломерулосклероза. Повышение интрагломерулярного давления является результатом гипертонуса эфферентных артериол, т.е. их спазма вследствие высокой активности ангиотензина II. Повышение РААС – характерная особенность течения ХСН, но оно может провоцироваться и приемом диуретиков, необходимых при застойной форме ХСН.

Как показали результаты применения рамиприла, эналаприла у больных с СД и каптоприла у пациентов после эпизода острого инфаркта миокарда, иАПФ являются эффективными нефропротекторами для первичной профилактики нефропатий. На большом материале (например, в исследовании NORRE обследовано 7674 больных с альбуминурией, леченных

рамприлом в течение 4,5 года) по вторичной профилактике прогрессирования дисфункции почек показана их высокая эффективность не только у пациентов с МАУ, но и при тяжелом поражении почек. Эти выводы получены при использовании разных иАПФ: рамиприла, эналаприла, лизиноприла, бенaze-прила. Положительное влияние иАПФ на функцию почек наблюдается, даже если они используются в малых дозах, что продемонстрировано при лечении больных АГ с тяжелой дис-функцией почек недиабетического генеза (5 мг эналаприла раз в сутки) (Атрощенко Е.С., 2007).

Антагонисты рецепторов ангиотензина II. Значитель-ным событием для клиницистов стали исследования, посвящен-ные нефропротективному действию АРА II. На основании дан-ных, свидетельствующих о том, что применение АРА у больных с АГ в сочетании с СД типа 2 замедляет прогрессирование нефропатии диабетического генеза, экспертами Американской диабетической ассоциации рекомендовано использовать АРА в сочетании с иАПФ в качестве средств первого выбора для эф-фективного лечения АГ у пациентов с СД типа 2. АРА, как ре-нопротективные препараты, эффективны для первичной (IRMA 2) и вторичной профилактики диабетической нефропатии. Ан-типротеинурическое действие одного из АРА – кандесартана установлено и у больных некардиологического профиля – паци-ентов с хроническим гломерулонефритом. В небольшом рандо-мизированном исследовании RCT показано, что ренопротектив-ный эффект препарата носит дозозависимый характер.

Преимущество комбинации иАПФ и АРА для профилак-ти протеинурии заключается в том, что такое сочетание позво-ляет использовать небольшие, а значит, безопасные дозы этих лекарств. Причем ренопротективное действие комбинации вы-ше, чем при монотерапии большими дозами иАПФ или АРА, что показано в исследовании по беназеприлу и лозартану у больных с первичным гломерулонефритом и у пациентов с про-теинурией не нефротического генеза. Близкие данные получены при комбинации иАПФ с ирбесартаном, лозартаном, кандесар-таном и вальсартаном. АРА снижают нефротоксичность, обу-словленную гиперурикемией, провоцируемой приемом тиазид-ных диуретиков. Доказана целесообразность сочетания иАПФ, АРА со статинами, в частности с аторвастатином, у пациентов с

почечной патологией неатеросклеротического генеза и у лиц с гиперхолестеринемией.

Заметим, что статины при ХСН назначаются редко, хотя основной путь их элиминации – печень. Более того, нет ассоциации между уровнем холестерина и дисфункцией почек. В случаях ТПН холестерин даже существенно снижен, поскольку у таких пациентов наблюдается высокая интенсивность окисления липопротеинов низкой плотности. Влияние дислипидемии на риск появления неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных с тяжело протекающей ХПН носит U-образный характер, повышаясь по мере прогрессирования ХПН, когда уровень холестерина низок. На его содержание влияет не только малнутриция из-за плохого аппетита, но и воспаление, играющее большую роль в развитии ХПН. Статины снижают риск возникновения сердечно-сосудистых событий и замедляют прогрессирование дисфункции почек.

Уместно отметить также еще один положительный аспект применения АРА. Как известно, фибрилляция предсердий является частой причиной развития ХСН вследствие неизбежного развития дисфункции левого предсердия и желудочка сердца. Установлено, что при фибрилляции предсердий активируются элементы РААС в ткани самого предсердия. Факт «ошеломления» миокарда, в частности левого предсердия (Fatkin D. et al., 1994), как следствие данной аритмии дало основание проверить возможность обратного развития станинга предсердия посредством назначения АРА. В сообщении по этому поводу N. Dagues et al. (2006) показали, что назначение ирбесартана за 2 недели до кардиоверсии по поводу фибрилляции предсердий способствует улучшению имеющихся морфологических изменений в кардиомиоцитах и уменьшению размеров левого предсердия. Не исключено, что данный кардиопротективный эффект обусловлен влиянием препарата на «ошеломленные» кардиомиоциты вследствие как эпизода кардиоверсии, так и самой фибрилляцией предсердий (Атрощенко Е.С., 2007).

АРА могут снижать риск возникновения инсульта и благоприятно воздействовать на когнитивную функцию мозга у больных с АГ – важнейшего фактора риска ХСН и ЦВЗ. Церебропротективный эффект установлен при использовании эпро-

сартана в дозе 600 мг в сутки. В перспективе полезный опыт применения эпросартана у больных с фибрилляцией предсердий и нарушениями функции мозга, а также для снижения риска тромбоэмболических осложнений, в том числе мозговых инсультов, принципиально важен для лечения пациентов с ССЗ и ЦВЗ, особенно в сочетании с ХПН.

Перспективным направлением в области использования блокады РААС в лечении больных ХБП является изучение эффективности представителя нового класса антигипертензивных препаратов – прямых ингибиторов ренина – алискирена, который продемонстрировал выраженное нефропротективное действие при добавлении к АРА II.

7.3. Основные принципы лечения инсультов

Лечение острого инсульта складывается из общей (недифференцированной, базисной) и специфической (дифференцированной, патогенетической, нейрохирургической) терапии, профилактики осложнений, ранней реабилитации, вторичной профилактики. Общая базисная терапия инсульта направлена на восстановление жизненно важных органов и систем. Она включает обеспечение адекватной оксигенации, регуляцию функций сердечно-сосудистой системы, своевременную коррекцию АД, отека мозга, нормализацию водно-электролитного баланса, обеспечение сбалансированного питания, купирование судорог, контроль метаболизма глюкозы и температуры тела, профилактику и лечение соматических осложнений, мероприятия по уходу и максимально ранней активизации.

В основе специфического (дифференцированного) лечения острого ИИ лежат два направления: реперфузия, связанная с восстановлением кровотока в зоне ишемии, и нейропротекция, направленная на предотвращение гибели все еще жизнеспособных нейронов в зоне «пенумбры». Современная тактика дифференцированной терапии ИИ основана на ранней диагностике его патогенетического подтипа и требует отдельного подбора анализа. Использование классификации подтипов ИИ позволяет верно определить прогноз, тактику лечения и профилактики. Если нет противопоказаний, золотым стандартом остается тромболизис. Показаны аспирин, антикоагулянты прямого и непрямого действия, возможны ранняя каротидная эндартерэкто-

мия (КЭ) или эндоваскулярное стентирование, адекватное лечение кардиальной патологии (антиаритмические препараты, антиангинальные препараты, сердечные гликозиды и др.), восстановление и поддержание системной гемодинамики, оптимизация АД, коррекция гемореологических изменений, нарушений в системе гемостаза и фибринолиза. С первых дней рекомендуются статины, нейропротекция, репаративная терапия, антиоксиданты, антигипоксантаы.

Специфическое лечение ГИ заключается в назначении специалистами препаратов, основное воздействие которых направлено на восстановление нормального кровотока, защиту нейроцитов головного мозга, а также минимизацию тяжелых последствий: гемодилуция (медикаменты для снижения показателя гематокрита, например, пентоксифиллин, реополиглюкин), антикоагулянты (при нарастании тромбоза внутричерепных сосудов, средства на основе гепарина), при развитии ДВС синдрома показано скорейшее введение свежезамороженной плазмы. В первые часы лечение включает введение тромболизисных препаратов (рекомбинантных тканевых активаторов плазминогена). Для профилактики рецидива кровотечения показаны кровоостанавливающие медикаменты (дицинон, викасол). Для максимально быстрого купирования негативных последствий инсульта применяются препараты с нейропротективным механизмом воздействия (церебролизин, актовегин, цитиколин, кортексин и пр.), а также витаминотерапия.

Оперативное лечение проводится в отделении нейрохирургии в первые несколько суток ГИ по строго индивидуальным показаниям: при обширных полушарных гематомах, массивном прорыве жидкости из кровеносного русла в желудочки головного мозга, а также при нарастании внутричерепного давления после прорыва аневризмы. Удаление гематомы направленно для декомпрессии – существенное уменьшение внутричерепного давления, что в дальнейшем значительно улучшает прогноз и способствует максимальному сохранению жизненно важных параметров организма.

Одной из новейших методик является лечение постинсультных последствий стволовыми клетками. Клинические исследования убедительно доказывают, что стволовые клетки,

введенные внутривенным путем, проникают в головной мозг и эффективно воздействуют локально на негативный очаг.

7.4. Нарушения мочевыделительной функции при инсульте и способы их коррекции

В норме мочеиспускание и удержание мочи контролируются рефлекторной дугой, проходящей от мочевого пузыря до моста и далее — контролем коры, которая взаимодействует с двигательными центрами и супрасакральными проводящими путями спинного мозга. Проблемы с мочеиспусканием после инсульта наблюдаются в 30% случаев. Ситуацию существенно осложняет частичная или полная парализация пациента и необходимость соблюдать постельный режим.

Дисфункция мочевого пузыря возникает по причине атрофии и развития некротических явлений отдельных участков мозговых тканей. Как правило, нарушения сопровождаются инсультом или инфарктом ствола головного мозга.

В результате поражения ствола мозга и кортикотропных путей, по которым передаются сигналы, у пациента наблюдаются неврологические проявления, связанные с неконтролируемым мочеиспусканием. Отмечается невозможность полностью самостоятельно опорожнить мочевой пузырь, либо спонтанное и неконтролируемое мочеиспускание.

Так как координированная деятельность мочевого пузыря достигается сложной системой нервной регуляции, для восстановления нормальной функциональности требуется длительное медикаментозное лечение.

Причины затрудненного мочеиспускания при инсульте. Проблемы с мочеиспусканием при перенесенном инсульте являются прямым указанием на нарушения в работе мышечной системы, регулирующей работу сфинктера мочевого пузыря. Нарушение резервуарной функции приводит к тому, что у пациента плохо отходит моча. Затрудненное мочеиспускание у мужчин, часто связано с одновременным протеканием аденомы предстательной железы.

В нормальном состоянии мышечные ткани мочевого пузыря человека хорошо растягиваются. Самопроизвольному выходу мочи из полости препятствует сфинктер. Буквально за несколько миллисекунд до расслабления мышечных тканей, сфинктер

сокращается, что приводит к нормальному опорожнению пузыря.

Задержка мочеиспускания возникает в результате патологических изменений и нарушений, приводящих к частичной парализации и дисфункции детрузора (мышечных стенок).

Нарушение функций мочевого пузыря приводит к возникновению осложнений в виде:

1. Атрофии почек.
2. Инфекционных заболеваний.
3. Воспалительных процессов.

Причины недержания мочи при инсульте. Патофизиология частого и неконтролируемого мочеиспускания после инсульта основывается на следующих механизмах: 1) поражение проводящих путей и центров мочеиспускания, 2) нарушения и потеря сознания или психоэмоциональные проблемы, 3) парализация нижних конечностей, а также мышечной системы, отвечающей за работу внутренних органов, 4) умственные (интеллектуальные) расстройства и 3) парадоксальная ишурия без непосредственной связи с инсультом. Наиболее часто наблюдается недержание мочи у пожилых людей (25-44%, в остром периоде – 50-70%).

Самыми частыми осложнениями являются:

1. Образование пролежней.
2. Инфицирование.

Заражение крови приводит к общему сепсису организма, что существенно осложняет восстановление после инсульта. Кожа пациента постоянно соприкасается с мочой, что приводит к раздражению, появлению пролежней.

Причины образования камней при инсульте. Кровь в моче после инсульта указывает на наличие серьезных патологических процессов в организме человека. В жидкости обнаруживаются микроскопические частички красных кровяных клеток – эритроцитов.

В некоторых случаях, во время клинических анализов, при визуальном обследовании обнаруживается темная моча после инсульта, с видимыми вкраплениями крови, в других – количество эритроцитов настолько незначительное, что определить их может только инструментальное исследование.

Последствиями появления крови в моче являются:

1. Развитие инфекционного заболевания.
2. Аденома простаты.
3. Рак предстательной железы.
4. Внутренние кровотечения.

Восстановление мочеиспускания после перенесенного инсульта. Уже сами по себе последствия инсульта в пожилом возрасте являются критичными, но, если заболевание осложнено нарушениями в работе мочевого пузыря и почек, прогноз еще более неблагоприятный. Поэтому, если возникли проблемы с мочевой системой, требуется профессиональная и незамедлительная помощь. Решить ситуацию исключительно с помощью нетрадиционных и народных методов терапии невозможно.

Коррекция частого мочеиспускания. Лечение недержания мочи после инсульта у женщин отличается от того, что необходимо мужчинам, так как может быть вызвано разными факторами и обусловлено отличиями в анатомическом строении. Зачастую, нарушения вызывают заболевания, появившиеся еще до поражения головного мозга.

Причиной недержания у женщин является:

1. Климакс.
2. Перенесенное ранее оперативное вмешательство на органах малого таза.

Лечение произвольного мочеиспускания у мужчин необходимо исключительно по причине психических расстройств в работе мозга, сопровождающихся потерей сознания, комой.

У пациентов обоих полов нарушения развиваются вследствие парализации мышечной системы органов малого таза. Больному после инсульта назначаются препараты для лечения недержания.

В традиционной медицине используются:

- Ингибиторы холинэстеразы – улучшают иннервацию мочевого пузыря (галантамин, нейромедин, прозерин, витамины группы В).
- Ноотропные препараты – основным фактором развития недержания мочи являются нарушения мозговой деятельности, поэтому рекомендуется прием препаратов, восстанавливающих активность и работу нервных клеток.
- Метаболические и сосудистые препараты. Количество мочи после инсульта должно быть в пределах нормы здорового

человека, допускаются небольшие отклонения. Обязательно восстановление основных функций пациента, позволяющих избежать возникновения осложнений.

Коррекция трудностей оттока мочи. Недостаточное опорожнение мочевого пузыря чревато развитием инфекционных заболеваний. В нормальном состоянии почки и мочеиспускательная система служит своеобразным барьером, препятствующим сепсису организма. Однако, если прекратился отток мочи, постепенно развиваются серьезные осложнения, приводящие к поражению и полной потере работоспособности почек.

Прекращение работы и полная атрофия почек приводит к смерти пациента. По этой причине крайне важным является нормализовать отток жидкости из организма.

Курс терапии включает в себя следующие меры:

- Мануальное воздействие – выполняется с помощью легкого поглаживания и пальпации в области лобка человека. Мануальное воздействие расслабляет мышечные ткани и способствует полному опорожнению мочевого пузыря.

- Медикаментозная стимуляция мочевого пузыря – пациенту с затруднением в мочеиспускании назначают легкие мочегонные средства.

- Катетер для отведения мочи – принудительно вводится в мочеиспускательный канал и способствует его полному опорожнению. Катетер – это эффективная мера, способствующая устранению застойных явлений и развитию инфекционных заболеваний. При введении катетера от медицинских работников требуется профессионализм и опыт. Неправильное введение системы мочеотведения приводит к развитию гематом и внутренним кровотечениям.

- Необходимо быстро наладить работу мочевого пузыря. Застойные явления приводят к нарушениям в работе и атрофии почек, а также инфекционным заболеваниям, приводящим к развитию общего сепсиса организма.

Коррекция причины кровяных выделений. Болезни мочевого пузыря, опухоли и другие расстройства приводят к появлению кровянистых выделений в моче. У мужчин развитию патологий предшествует аденома простаты. Терапия направлена на устранение причин развития нарушений. Может потребо-

ваться проведение хирургической операции и дальнейшая медикаментозная терапия. При появлении кровянистых выделений потребуется исключить наличие внутренних кровотечений.

Народные средства при проблемах мочевого пузыря. Решение проблемы мочеиспускания народными методами без использования традиционных методов терапии маловероятно. Нетрадиционные способы терапии используются, в основном, для профилактики и предотвращения дальнейших нарушений и осложнений.

Отвары и настойки служат мягким мочегонным средством, а также используются в качестве натурального антисептика. Чтобы нормализовать отток мочи, потребует медикаментозная терапия.

Реабилитация мочевого пузыря после инсульта. Самыми сложными патологиями считаются ложные позывы к мочеиспусканию, вызванные нарушениями головного мозга. Нормализация мышечной ткани и работы сфинктера мочевого пузыря происходит постепенно, по мере восстановления нервных тканей головного мозга.

Прогноз зависит от степени осложнений, вызванных инсультом, и скорости реабилитации пациента. Терапия сводится к необходимости укрепить стенки мочевого пузыря, а также восстановить нормальную мозговую активность. По мере реабилитации мозговых тканей, полностью воссоздаются утраченные функции.

Раннее выявление и лечение заболеваний почек при инсульте должно проводиться в обязательном порядке для предотвращения развития ХПН или хотя бы замедления темпов прогрессирования почечной недостаточности. Еще одним важнейшим аспектом является выявление и устранение потенциально обратимых причин ухудшения функции почек.

Применение лекарственных трав должно быть санкционировано только нефрологом. Известны случаи развития или усугубления почечной недостаточности при бесконтрольном приеме так называемых «кустарниковых чаев» — настоев трав, используемых в китайской медицине.

Пациентам с ХПН необходимо избегать приема нефротоксичных препаратов. Если такие препараты все же назначаются (применение этих лекарств иногда жизненно необходимо), то их

дозы, режим введения и длительность приема обязательно следует согласовать с врачом-нефрологом.

При необъяснимом быстром ухудшении функции почек необходимо исключить нарушение оттока мочи вследствие, например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы у мужчин, обтурации мочевыделительной системы камнем и т.д.

Частыми причинами значительного ухудшения функции почек являются резкое обезвоживание организма (усиленное потоотделение, диарея), чрезмерное потребление поваренной соли с пищей, приводящее к повышению АД и даже застойной сердечной недостаточности.

Неконтролируемая АГ является важнейшим фактором прогрессирования почечной недостаточности. Доказано, что активный контроль АД (которое желательно поддерживать на уровне $\leq 125/75$ мм рт. ст.), особенно при наличии протеинурии более 1 г в сутки, позволяет существенно замедлить темпы прогрессирования ХПН. Предпочтение при этом отдается иАПФ (при отсутствии двухстороннего стеноза почечных артерий), которые не только снижают уровень системного АД, но и предохраняют сохранившиеся клубочки от дальнейшего повреждения. Кроме того, препараты данного класса способны снижать протеинурию – еще один важнейший фактор прогрессирования ХПН.

Степень выраженности ХПН чаще всего определяют по накоплению в крови креатинина. Креатинин и мочевины являются конечными продуктами распада белка в организме (азотистыми шлаками) и выводятся практически полностью через почки. Поэтому они накапливаются в организме при снижении функции этого органа. Концентрация их тем больше, чем выше степень почечной недостаточности.

По количеству выделяемой с мочой мочевины можно судить о количестве потребляемого белка. Концентрация мочевины в крови возрастает также при усилении ее распада в организме вследствие воспалительных процессов, при внутреннем кровотечении.

Итак, при инсульте в той или иной мере повреждаются все органы и системы: одни – больше, другие – меньше. Происходят и изменения значений целого ряда параметров, отражающих

состояние организма (клинико-лабораторные показатели). Пациенту с нарушением функции почек целесообразно знать нормативы некоторых из них и представлять себе направленность их сдвигов. Нарушения функции почек ухудшают прогноз при инсульте. Поэтому, подчеркнем, что в данной ситуации консультироваться следует именно с нефрологами, а не с врачами общей практики или специалистами в других областях медицины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди современных общемировых медико-социальных проблем цереброваскулярные заболевания, среди которых наиболее грозным считается инсульт, занимают одно из ведущих мест ввиду высоких показателей заболеваемости и смертности, имеющих тенденцию к росту. Делая акцент на сердечно-сосудистые заболевания, зачастую меньше внимания уделяется патологии почек, которая играет важную роль в их развитии и дальнейшем прогнозе.

Увеличение частоты распространенности факторов риска, особенно артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета, ожирения и других, наряду с процессом старения населения, обуславливает дальнейший рост числа церебро- и кардиоваскулярных заболеваний, а также болезней почек. Раннее обнаружение и коррекция этих факторов риска в некоторой степени облегчает профилактику этих патологий. Установлена четкая взаимосвязь патофизиологических механизмов церебро-кардио-ренальных взаимодействий, которые в совокупности обозначены термином «церебро-кардио-ренальный континуум».

Заболевания почек характеризуется большим разнообразием неврологических симптомов и синдромов. Основными являются неврастенический, радикулоневралгический и менингоэнцефалитический синдромы. В основе поражения нервной системы при хронической болезни почек лежат сосудистые и нейродегенеративные механизмы.

При хронической болезни почек часто наблюдаются такие неврологические осложнения, как периферическая полинейропатия, дисфункция автономной нервной системы, уремическая энцефалопатия, когнитивные расстройства, цереброваскулярные заболевания и инсульт. Они, как правило, протекают с вовлечением целого ряда патофизиологических механизмов, включающих сопутствующие заболевания, взаимодействие между различными регуляторными системами на фоне воспалительного процесса и влияние на организм больного непосредственно гемодиализа. Уремическая интоксикация (азотемия) играет важную роль в патогенезе нервно-психических и вегето-сосудистых

расстройств, развитие которых зависит от стадии хронической болезни почек.

В основе церебро-ренального континуума лежит идентичное анатомическое строение сосудов мозга и почек, схожесть системы их регуляции, взаимное влияние на их функцию двуполуправленных гуморальных и негуморальных механизмов регуляции физиологических процессов, которые в конечном итоге отражаются на функции как мозга, так и почек. Снижение скорости гломерулярной фильтрации и протеинурия тесно связаны с развитием цереброваскулярных заболеваний и являются одним из факторов прогрессирования патологических изменений не только в почках, но и в мозге. Повышение первого показателя и уменьшение второго приводит к снижению вероятности возникновения инсульта, «молчащих» инфарктов головного мозга, поражения белого вещества головного мозга. Выявлен целый ряд новых факторов риска возникновения когнитивных расстройств, таких как изменение содержания 25-ОН, витамин D, FGF-23, транс-мембранного белка Klotho, а также гипергомоцистеинемия, оксидативный стресс и других, требующих дальнейшего изучения.

В то же время, тяжелое первичное поражение ЦНС, обладающей координирующими и регуляторными функциями на уровне всего организма, как никакая другая система может обуславливать катастрофические последствия для функционирования любых органов и систем человека. У всех больных с тяжелыми формами инсульта неврологические расстройства сопровождаются развитием экстрацеребральной патологии. Из них острая патология почек и мочевыделительной системы встречается более, чем у половины больных.

Сочетание ренальной дисфункции у больных с цереброваскулярными заболеваниями создает серьезные проблемы при определении тактики лечения таких больных, у которых она должна быть комбинированной нейро- и нефропротективной с учетом этих двух коморбидных состояний. Это позволяет изучать новые звенья патогенеза, клиники и исходов болезни с учетом церебро-ренальных нарушений и разработкой тактики нейро- и нефропротективного лечения.

Таким образом, огромные экономические затраты на лечение, реабилитацию, вторичную профилактику пациентов с цереброваскулярными заболеваниями, особенно после перенесен-

ного инсульта, огромны. Большая проблема существует в «омоложении» этих патологий, что также вносит свой вклад в экономические потери, которое несет государство. Проблема церебро-, кардиоваскулярных и ренальных заболеваний имеет огромную значимость не только с точки зрения здоровья каждого отдельного человека, но и здоровья популяции в целом.

В заключение следует отметить, что взаимодействие между почками и мозгом является комплексным и сложным физиологическим процессом, который может нарушаться при целом ряде патологических состояний и заболеваний. Знание механизмов их возникновения позволит проводить эффективную профилактику этих заболеваний. Нет сомнений, что раннее и оптимальное лечение хронической болезни почек в конечном итоге приводит к уменьшению риска развития и выраженности как умеренных, так и тяжелых неврологических расстройств.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ажиева З.Б., Ажиев А.Б. Показатели смертности и летальности от острого мозгового инсульта по регистру г. Нукуса // Неврология. – 2008. – № 3-4: Матер. IV съезда неврологов Узбекистана. – С. 44.
2. Аляви А.Л., Розыходжаева Г.А. Дисфункция эндотелия: патогенез, возможности коррекции у больных с ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста: Рук-во для врачей. – Т.: НИИ мед. реабил. и физиотерапии МЗ РУз, 2005. – 68 с.
3. Арьев А.Л. Кардиоренальный континуум. Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4, СПб., 2008. – С. 210-214.
4. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А. Гериатрический цереброкardiоренальный синдром // Нефрология. – 2010. – Т. 14, №4. – С. 77-80.
5. Арьев А.Л., Овсянникова Н.А., Арьева Г.Т. Факторы риска развития и прогрессирования патологии почек, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной систем едины (взгляд гериатра) // Нефрология. – 2011. – №1. – С. 76-83.
6. Атрошенко Е.С. Больной с сочетанной хронической сердечной и почечной недостаточностью: проблемы и пути их решения // Медицинские новости. – 2007. – №10. – С. 11-15.
7. Виленский Б.С. Неотложные состояния в неврологии. – СПб., 2004. – 512 с.
8. Гончар И.А., Степанова Ю.И., Прудывус И.С. Биохимические предикторы и маркеры инфаркта головного мозга. – Минск: БелМАПО, 2013. – 512 с.
9. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврол. и психиатр.им. С.С. Корсакова. – 2003. – №8. – С. 4-9. – Приложение «Инсульт».
10. Даминов Б.Т., Эгамбердиева Д.А., Абдуллаев Ш.С. Клиническое значение артериальной гипертензии у больных с диабетической нефропатией // Мед. журн. Узбекистана. – 2010. – №4. – С. 56-60.

11. Даминов Б.Т., Эгамбердиева Д.А., Рузметова И.А., Абдуллаев Ш.С. Оценка функционального состояния сердца и почек у пациентов с ренальной дисфункцией при наличии и отсутствии у них диабетической нефропатии // Журн. теорет. и клинич. медицины. – 2011. – №5. – С. 26-30.
12. Камилова У.К., Расулова З.Д., Нурматова Д.Б. Оценка функционального состояния почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. – Метод. пособие, Т., 2013. – 27 с.
13. Кравченко М.А., Варакин Ю.Я., Кунцевич Г.И. и др. Факторы риска, цереброваскулярная и кардиальная патология, выявляемые при скрининге открытой популяции // Сб. статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» / под ред. З.А. Суслиной и др. – М., 2012. – С. 55-57.
14. Крылов В.В., Царенко С.В., Петриков С.С. Диагностика, профилактика и лечение госпитальной пневмонии у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии // Нейрохирургия. – 2003. – №4. – С. 45-48.
15. Левин О.С. Современные подходы к диагностике и лечению постинсультных когнитивных нарушений // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2014. – №1. – С. 40-46.
16. Маджидова Ё.Н., Расулова Х.А. Ишемический инсульт (инфаркт мозга): клиника, диагностика, лечение. – Руководство, Т., 2011. – 232 с.
17. Мартынов Ю.С., Кевдина О.Н., Шувахина Н.А., Соколов Е.Л., Медведева М.С., Борисова Н.Ф. Пневмония при инсульте // Неврол. журнал. – 1998. – №3. – С. 18-21.
18. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр: В 3 т. / ВОЗ. – Женева, 1995.
19. Мирджураев Э.М., Шадманова Л.А. Гипергомоцистеинемия как фактор риска цереброваскулярных заболеваний // Неврология. – 2009. – № 3. – С.61-66.
20. Мирджураев Э.М., Бахадирова М.А., Эргашева Н.О. Краткий справочник классификаций болезней нервной системы: справочник. – Ташкент, Vactria press, 2013. – С.11-24.
21. Мухин Н.А., Фомин В.В., Швецов М.Ю. и др. Ишемическая болезнь почек: некоторые клинические аспекты проблемы // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2004. – Т. 3, № 3 (часть 1). – С. 66-73.

22. Неврология [Электронный ресурс] : национальное руководство / Под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, В.И. Скворцовой, А.Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – <http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970436202.html>
23. Овсянникова Н.А. Клиническая и неврологическая характеристика больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализной терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук. – СПбМАПО, СПб., 2005. – 22 с.
24. Онищенко Н.А., Сускова В.С., Цыпин А.Б., Маремшаев А.М., Ермакова Л.П. Полиорганная недостаточность как проявление иммунной дисрегуляции репаративных процессов в органах при критических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 2001. – №3. – С. 54-58.
25. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Рябинкина Ю.В., Гнедовская Е.В. Тяжелый инсульт и синдром полиорганной недостаточности // Журн. неврологии им. Б.М. Маньковского. – 2013. – №1. – С. 26-30.
26. Расулова Х.А., Даминов Б.Т., Маджидова Ё.Н. Цереброкордио-ренальный континуум при ишемическом инсульте // Медицинский журнал Узбекистана. – 2014. – №4. – С. 72-75.
27. Расулова Х. А., Даминов Б. Т. Современный и перспективный путь к неврологии и нефрологии формата «П4» в аспекте церебро-ренальных взаимоотношений // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2015. – №1. – С. 42-47.
28. Расулова Х.А., Даминов Б.Т., Маджидова Я.Н., Иноятова Ф.Х., Дададжанов Ш.Н., Ким И.Г. Применение отечественного полифункционального инфузионного раствора сукцинасол в клинической практике // National Journal of Neurology (Milli Nevrologiya Jurnalı). – Baku, Azerbaijan, 2015. – №2 (8). – P. 37-41.
29. Расулова Х. А. Инсульт ва буйраклар фаолияти // Сихат-саломатлик. – Ташкент, 2017. – №5. – С. 6-7.
30. Расулова Х.А., Даминов Б.Т., Маджидова Ё.Н. Влияние фармакотерапии на функцию почек и эндотелия сосудов при экспериментальном ишемическом инсульте // Неврология. – 2017. – №4 (72). – С. 6-9.
31. Румянцева С.А., Федин А.И., Силина Е.В., Болевич С.Б. Антиоксидантная нейропротекция при инсульте. – СПб.: Тактик-Студио, 2008. – 104 с.

32. Синюхин В.Н., Рабинович Э.З., Соколов М.А., Сивков А.В. Неврологические расстройства при хронической болезни почек // Экспериментальная и клиническая урология. – 2017. – №2. – С. 120-122.
33. Смирнов А.В., Васильева И.А., Нестерова О.Б., Голубев Р.В., Васильев А.Н., Коростелева Н.Ю. и др. Качество жизни и когнитивные функции у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ с использованием сукцинат-содержащего диализирующего раствора // Тер. Архив. – 2014. – № 86 (6). – С. 11-17
34. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Каюков И.Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. – 2005. – №3. – С. 7-15.
35. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Голубев Р.В., Трофименко И.И., Панина И.Ю., Жлоба А.А., Блашко Э.Л. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек // Нефрология. – 2005. – Т. 9, №2. – С. 48-52.
36. Смирнов А.В., Каюков И.Г., Добронравов В.А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. – 2008. – Т. 12, №1. – С. 7-13.
37. Статинова Е.А. Неврологические осложнения у больных хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом (обзор литературы) // Международный неврол. журн.. – 2008. – №2 (18). – С. 144-148.
38. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. – 2-е изд., доп. и перераб. – М., 2009. – 352 с.
39. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Клиническое руководство по ранней диагностике, лечению и профилактике сосудистых заболеваний головного мозга. – М.: Медпресс-информ, 2015. – 440 с.
40. Суслина З.А., Пирадов М.А., Варакин Ю.Я., др. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: Руководство для врачей. – Медпресс-Информ, М., 2008. – 283 с.
41. Тесленко О.А., Тесленко Н.И. Эпидемиологические особенности цереброваскулярных заболеваний в Харьковской области // Международный неврол. журн.. – 2015. - №4 (74). – С. 136-137.

42. Тугушева Ф.А., Зубина И.М., Митрофанова О.В. Оксидативный стресс и хроническая болезнь почек: Обзор литературы // Нефрология. – 2007. – Т. 11, №3. – С. 29-47.
43. Фокин А.А., Мудрякова М.В. Непосредственные результаты хирургической профилактики ишемического инсульта у больных с контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии // Мед. альманах. – 2015. – №4 (39). – С. 145-148.
44. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. – Инкарт, СПб, 2005. – 224 с.
45. Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 5, № 97. – С. 6-11.
46. Aguilera A., Sanchez-Tomero J.A., Selgas R. Brain activation in uraemic anorexia // J. Ren. Nutr. – 2007. – Vol. 17 (1). – P. 57-61.
47. Alkali N.H., Bwala S.A., Akano A.O. et al. Stroke risk factors, subtypes, and 30-day case fatality in Abuja, Nigeria // Niger. Med. J. – 2013. – Vol. 54 (2). – P. 129-135.
48. Arnold J., Sims D., Ferro C.J. Modulation of stroke risk in chronic kidney disease // Clin. – 2016. – Vol. 9. – P. 29-38.
49. Arnold R., Issar T., Krishnan A.V., Pussell B.A. Neurological complications in chronic kidney disease // JRCM Cardiovasc. Dis. – 2016. – Vol. 5. – P. 1-13.
50. Arnold R., Pussell B.A., Pianta T.J., Lin C.S., Kiernan M.C., Krishnan A.V. Association between calcineurin inhibitor treatment and peripheral nerve dysfunction in renal transplant recipients // Am. J. Transplant. – 2013. – Vol. 13. – P. 2426-2432.
51. Brosius F.C., Hostetter T.H., Kelepouris E., Mitsnefes M.M., Moe S.M. et al. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney And Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: developed in collaboration with the National Kidney Foundation // Circulation. – 2006. – Vol. 114. – P. 1083-1087.

52. Brouns R., De Deyn P.P. Neurological complications in renal failure: a review // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2004. – Vol. 107. – P. 1-16.
53. Bugnicourt J.M., Chillon J.M., Godefroy J., Massy Z.A. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24 (6). – P. 2005-2007.
54. Bukhari F.J., Moradi H., Gollapudi P., Ju Kim H., Vaziri N.D., Said H.M. Effect of chronic kidney disease on the expression of thiamin and folic acid transporter // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2011. – Vol. 26. – P. 2137-2144.
55. Chillon J.M., Massy Z.A., Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2016. – Vol. 31. – P. 1606-1614.
56. Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major non-communicable diseases // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1258-1270.
57. Dad T., Weiner D.E. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages // *Semin. Nephrol.* – 2015. – Vol. 35. – P. 311-322.
58. Davies S., Lally F., Satchithananda D., Kadam U., Roffe C. Extending the role of peritoneal dialysis: can we win hearts and minds? // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29. – P. 1648-1654.
59. DeBette S., Beiser A., DeCarli C., Au R., Himali J.J., Kelly-Hayes M. et al. Association of MRI markers of vascular brain injury with incident stroke, mild cognitive impairment, dementia, and mortality: The Framingham Offspring Study // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41. – P. 600-606.
60. Delbari A., Salman Roghani R., Tabatabaei S.S. et al. Stroke epidemiology and one-month fatality among an urban population in Iran // *Int. J. Stroke.* – 2011. – Vol. 6. – P. 195-200.
61. Dogukan A., Guler M., Yavuzkir M.F., Tekatas A., Poyrazoglu O.K., Aygen B. et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic haemodialysis patients // *Ren. Fail.* – 2009. – Vol. 31 (8). – P. 641-646.
62. Feig D.I., Johnson R.J. Hyperuricemia in childhood primary hypertension // *Hypertension.* – 2003. – Vol. 42. – P. 247-252
63. Feigin V.L., Krishnamurthi R. Stroke prevention in the developing world // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42 (12). – P. 3655-3658.

64. Fujisaki K., Tsuruya K., Yamato M., Toyonaga J., Noguchi H., Nakano T. et al. Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uraemic mice: neuroprotective effect of tempol // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2014. – Vol. 29 (3). – P. 529-538.
65. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2013 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation.* – 2013. – Vol. 127. – P. e6-e245.
66. Grassi G., Quarti-Trevano F., Seravalle G., Arenare F., Volpe M., Furiani S. et al. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 57 (4). – P. 846-851.
67. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Version 2016. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (5 January 2016).
68. Kannel W.B. Risk stratification in hypertension: new insights from the Framingham Study // *Am. J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 13, № 1 – P. 3-10.
69. Kobayashi M., Hirawa N., Yatsu K. et al. Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease // *Nephrol Dial Transplant.* – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 201-207.
70. Kobayashi M., Hirawa N., Morita S., Yatsu K., Kobayashi Y., Yamamoto Y. et al. Silent brain infarction and rapid decline of kidney function in patients with CKD: a prospective cohort study // *Am. J. Kidney Dis.* – 2010ю – Vol. 56. – P. 468-476.
71. Koga H., Takashima Y., Murakawa R., Uchino A., Yuzuriha T., Yao H. Cognitive consequences of multiple lacunes and leukoaraiosis as vascular cognitive impairment in community-dwelling elderly individuals // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 32-37.
72. Kumai Y., Kamouchi M., Hata J., Ago T., Kitayama J., Nakane H. et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke // *Neurology.* – 2012. – Vol. 78. – P. 1909-1915.
73. Kurella Tamura M., Unruh M.L., Nissenson A.R., Larive B., Eggers P.W., Gassman J. et al. Effect of more frequent haemodialysis on cognitive function in the Frequent Haemodialysis Network trials // *Am. J. Kidney Dis.* – 2013. – Vol. 61 (2). – P. 228-237.
74. Kurella Tamura M., Xie D., Yaffe K., Cohen D.L., Teal V., Kasner S.E. et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort

(CRIC) study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2011. – Vol. 6 (2). – P. 248-256.

75. Kurella Tamura M., Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79. – P. 14-22.

76. Lee J.J., Chin H.J., Byun M.S., Choe J.Y., Park J.H., Lee S.B. et al. Impaired frontal executive function and predialytic chronic kidney disease // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2011. – Vol. 59. – P. 1628-1635.

77. Liu M., Liang Y., Chigurupati S., Lathia J.D., Pletnikov M., Sun Z. et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19 (7). – P. 1360-1370.

78. Lu R., Kiernan M.C., Murray A., Rosner M.H., Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2015. – Vol. 11 (12). – P. 707-719.

79. Marenzi G., Assanelli E., Bartorelli A.L. Management of acute coronary syndromes in patients with renal insufficiency // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2006. – Vol. 2. – P. 11-16.

80. Martinez-Vea A., Salvado E., Bardaji A., Gutierrez C., Ramos A., Garcia C., Compte T. et al. Silent cerebral white matter lesions and their relationship with vascular risk factors in middle-aged predialysis patients with CKD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2006. – Vol. 47. – P. 241-225.

81. Masson P., Webster A.C., Hong M., Turner R., Lindley R.I., Craig J.C. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2015. – Vol. 30. – P. 1162-1169.

82. McClellan W.M., Langston R.D., Presley R. Medicare patients with cardiovascular disease have a high prevalence of chronic kidney disease and a high rate of progression to end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15(7). – P. 1912-1919.

83. McQuillan R., Jassal S.V. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6. – P. 471-479.

84. Miwa K., Tanaka M., Okazaki S., Furukado S., Yagita Y., Sakaguchi M. et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease // *Neurology.* – 2014. – Vol. 82. – P. 1051-1057.

85. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1-266.
86. Roth C., Ferbert A. The posterior reversible encephalopathy syndrome: what's certain, what's new? // *Pract. Neurol.* – 2011. – Vol. 11 (3). – P. 136-144.
87. Sacco R.L., Kasner S.E., Broderick J.P., Caplan L.R., Connors J.J., Culebras A. et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44. – P. 2064-2089.
88. Salman I.M. Cardiovascular autonomic dysfunction in chronic kidney disease: a comprehensive review // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2015. – Vol. 17 (8). – P. 59.
89. Seliger S.L., Longstreth W.T.Jr., Katz R., Manolio T., Fried L.F., Shlipak M. et al. Cystatin C and subclinical brain infarction // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16. – P. 3721-3727.
90. Shaffi K., Tighiouart H., Scott T., Lou K., Drew D., Weiner D., Sarnak M. Low 25-hydroxyvitamin D levels and cognitive impairment in haemodialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2013. – Vol. 8 (6). – P. 979-986.
91. Smogorzewski M.J. Central nervous dysfunction in uraemia // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38 (4 Suppl. 1). – S122-8.
92. Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Instruction manual. 5th ed. WHO 2016; 252 p. http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/Content/statichtml /ICD10Volume2_en_2016.pdf (12 January 2016).
93. Straus S.E., Majumdar S.R., McAlister F.A. New evidence for stroke prevention: scientific review // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288 (11). – P. 1388-1395.
94. Vander Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk populations cohorts // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79 (12). – P. 1341-1352.
95. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2005. – Vol. 20(6). – P. 1048-1056.

96. Wada M., Nagasawa H., Iseki C., Takahashi Y., Sato H., Arawaka S. et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly // *J. Neurol. Sci.* – 2008. – Vol. 272. – P. 36-42.
97. Wang H.H., Hung S.Y., Sung J.M., Hung K.Y., Wang J.D. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population // *Am. J. Kidney Dis.* – 2014. – Vol. 63. – P. 604-611.
98. Watanabe K., Watanabe T., Nakayama M. Cerebrorenal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function // *Neurotoxicology.* – 2014. – Vol. 44. – P. 184-193.
99. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? // *Stroke.* – 2003. – Vol. 34. – P. 806-812.
100. Weiner D.E., Tighiouart H., Elsayed E.F., Griffith J.L., Salem D.N., Levey A.S., Sarnak M.J. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2008. – Vol. 51. – P. 212-223.
101. Weiner D.E., Bartolomei K., Scott T., Price L.L., Griffith J.L., Rosenberg I. et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders // *Am. J. Kidney Dis.* – 2009. – Vol. 53. – P. 438-447.
102. Yaffe K., Kurella-Tamura M., Ackerson L., Hoang T.D., Anderson A.H., Duckworth M. et al. Higher levels of cystatin C are associated with worse cognitive function in older adults with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort cognitive study // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 2014. – Vol. 62 (9). – P. 1623-1629.
103. Yahalom G., Schwartz R., Schwammenthal Y. et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40 (4). – P. 1296-1303.
104. Yovchevski P., Goshev E., Kostov K. Chronic kidney disease, hypertension and silent brain infarction // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23 (12). – P. 4083.
105. Zalba G., Fortuco A., Dhez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2006. – Vol. 21 (10). – P. 2686-2690.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
Глава 1. Эпидемиология, классификация и клинические формы цереброваскулярных заболеваний	8
1.1. Актуальность, определение и эпидемиология цереброваскулярных заболеваний	8
1.2. Классификация и клинические формы цереброваскулярных заболеваний	14
Глава 2. Факторы риска и этиопатогенез цереброваскулярных заболеваний	44
2.1. Общие аспекты патогенеза цереброваскулярных заболеваний	44
2.2. Этиопатогенез хронической недостаточности мозгового кровообращения	49
2.3. Этиопатогенез острых нарушений мозгового кровообращения	55
Глава 3. Клинические проявления и принципы диагностики цереброваскулярных заболеваний	76
3.1. Клинические проявления цереброваскулярных заболеваний	76
3.2. Диагностика цереброваскулярных заболеваний	81
Глава 4. Роль соматических болезней в танатогенезе цереброваскулярных заболеваний	89
4.1. Церебро-кардио-ренальный континуум	89
4.2. Клинические аспекты полиорганной недостаточности при инсультах	105
Глава 5. Механизмы регуляции и методы исследования функции почек	111
5.1. Нервная и гуморальная регуляция функции почек	111
5.2. Методы оценки функции почек	122
Глава 6. Хроническая болезнь почек и поражение нервной системы	135
6.1. Определение, диагностические критерии и классификация хронической болезни почек	135
6.2. Неврологические расстройства при хронической болезни почек	140

Глава 7. Принципы лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний на фоне дисфункции почек	163
7.1. Основные принципы лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний	163
7.3. Тактика терапии дисфункции почек у больных с кардио- и цереброваскулярными заболеваниями	171
7.3. Основные принципы лечения инсультов	177
7.4. Нарушения мочевыделительной функции при инсульте и способы их коррекции	179
Заключение	186
Список использованной литературы	189
Содержание	199

ДАМИНОВ Б.Т., РАСУЛОВА Х.А.

**РОЛЬ ПОЧЕК ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЯХ**

(Монография)

**Ташкент – Издательство
«NURFAYZ NASHRIYOTI»**

Редактор: Нормуродова Г.Т.

Ответственный редактор: Эшмуродов В.Ё.

Технический редактор: Баходиров И.И.

Компьютерная верстка: Шайхов З.Ф.

Издательская лицензия АІ № 298 от 22.05.2017 г.

Разрешено в печать 30.07.2018 г.

Гарнитура «Times New Roman».

Офсетная печать. Формат 84x108 1/16.

25 печатных листов, 13 издательских листов.

Тираж 300. (1-издание - 50 шт) Заказ №15.

Отпечатано в типографии «NURFAYZ NASHRIYOTI»,
Ташкент, Чиланзар-2, 56-37.
e-mail: nurfayz_nashr@mail.ru



NURFAYZ NASHRIYOTI

ISBN 978-9943-5283-3-8



9 789943 528338