

КОРОБКОВА ДАРЬЯ ЗАХАРОВНА

**Клинические и томографические маркеры,
определяющие течение острого периода инфарктов головного
мозга в артериях каротидной системы**

14.01.11 - нервные болезни

14.01.13 - лучевая диагностика,
лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Максимова Марина Юрьевна
Кротенкова Марина Викторовна

Официальные оппоненты:

Дамулин Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии и медицинской физики Государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия последиplomного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, руководитель Центра лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «9» декабря 2014 г. в 11:00 на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 001.006.01,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инфаркт мозга продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира. В Российской Федерации заболеваемость цереброваскулярными болезнями в 2012 году составила 794,4 на 100 000 населения, доля ишемического инсульта в их структуре – 207,3 на 100 000 населения [Заболеваемость взрослого населения России, 2012]. Главными этиологическими факторами развития ишемического инсульта остаются атеросклероз и неконтролируемая артериальная гипертензия [Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008].

В клинической практике исходы острого нарушения мозгового кровообращения (НМК) часто остаются неудовлетворительными, несмотря на активные терапевтические воздействия, что требует дальнейшего исследования факторов, определяющих течение и исход ишемического инсульта (ИИ) и выбор рационального метода его лечения. Терапевтические же мероприятия при ИИ любого генеза в первую очередь направлены на спасение потенциально жизнеспособной области с обратимыми нарушениями функций вокруг ядра инфаркта – «ишемической полутени» (пенумбры).

Новейшие исследовательские и диагностические методы – диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и КТ-перфузия – позволяют четко визуализировать область ишемии и область измененного кровотока, соответствующую «ишемической полутени», в первые минуты ишемического инсульта (ИИ). МР - и КТ-ангиография, дуплексное сканирование магистральной артерий головы позволяют получить представление о кровоснабжении мозга. Возможность быстрой визуализации, оценки области потенциально жизнеспособной ткани мозга и кровоснабжения мозга в первые часы инсульта имеет исключительно важное значение для оценки клинической ситуации и своевременного принятия решения о необходимости экстренных мероприятий в пределах «терапевтического окна», например, – проведении тромболитической терапии [Суслина З.А., 2005; Кротенкова М.В., 2011].

Полагают, что тромболитическая терапия является патогенетически обоснованной и наиболее эффективной при преобладании области потенциально жизнеспособной ткани над областью необратимых изменений. Однако вопросы структурных и перфузионных изменений мозга, его кровоснабжения в динамике ИИ при различных патогенетических его подтипах изучены недостаточно.

Все вышеизложенное свидетельствует о необходимости изучения факторов, определяющих течение острого периода ИИ. Поиск алгоритмов нейровизуализационных исследований для выявления пенумбры и оценки области ишемии в динамике в зависимости от патогенеза ИИ является особенно актуальным.

В связи с этим была поставлена **цель исследования**: изучить клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода инфарктов головного мозга в бассейне артерий каротидной системы.

Задачи исследования:

1. Изучить клинические особенности течения ишемического инсульта (первые 4,5 ч, 24 ч, 72 ч, 7-8 сут, 20-21 сут) в зависимости от его патогенетических факторов, величины, локализации инфарктов мозга, сроков поступления больных, а также проведенного лечения.

2. Определить особенности течения ишемического инсульта в зависимости от его патогенетических факторов, данных нейро- и ангиовизуализации в случаях системного тромболизиса.

3. Провести визуальную и количественную оценку области инфаркта в динамике ишемического инсульта.

4. Провести визуальную и количественную оценку области «гипоперфузии», соответствующей «ишемической полутени» и определить ее функциональное состояние в динамике ишемического инсульта.

5. Уточнить маркеры, определяющие течение ишемического инсульта в зависимости от проведенного лечения.

Научная новизна

Проведено исследование течения ишемического инсульта с комбинированным применением высокопольной магнитно-резонансной томографии и перфузионной компьютерной томографии. Изучены морфометрические показатели области ишемии, пенумбры и инфаркта в зависимости от тяжести инсульта, патогенетических факторов и лекарственной терапии. Проведена количественная оценка области «гипоперфузии», соответствующей «ишемической полутени», определено ее функциональное состояние в динамике инсульта в зависимости от патогенетических факторов и проведенного лечения. На основании клинико-инструментальных сопоставлений разработаны маркеры, определяющие течение ишемического инсульта в каротидной системе. С помощью морфометрической оценки области ишемии, инфаркта, пенумбры и параметров мозгового кровотока доказана эффективность системного тромболизиса.

Практическая значимость

Полученные показатели общего балла по шкале инсульта NIH, площади инфаркта (по данным ДВИ), площади ишемии, мозгового кровотока в области пенумбры (по данным КТ–перфузии) могут использоваться для прогноза течения ишемического инсульта.

Определен спектр клинических и томографических факторов тяжелого течения ишемического инсульта. Целенаправленное обследование больных в остром периоде инсульта и выявление этих факторов позволяет выделить группу больных, особенно нуждающихся в интенсивном наблюдении и лечении.

Разработан и внедрен в клиническую практику метод морфометрической оценки состояния области ишемии, пенумбры и инфаркта в остром периоде ишемического инсульта.

Оценка выраженности неврологических нарушений (по шкале инсульта NIH), области ишемии и состояния мозгового кровотока (при помощи

диффузионно-взвешенной МРТ и перфузионной КТ) в динамике ишемического инсульта позволяют объективизировать эффективность лекарственной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. На основании ROC-анализа определены прогностически значимые маркеры, позволяющие выделить группу больных с благоприятным и тяжелым течением ишемического инсульта.

2. Морфометрическая оценка области ишемии и состояния мозгового кровотока в динамике ишемического инсульта позволяет объективизировать эффективность системного тромболизиса. Через 24 ч после системного тромболизиса восстановление кровотока было достигнуто в 66% случаев, через 72 ч выявлено статистически значимое уменьшение площади ишемии.

3. Визуальная и количественная оценка области ишемии позволяет определять ее функциональное состояние в динамике острого периода ишемического инсульта в зависимости от его патогенетических факторов.

4. Системный тромболизис обеспечивает регресс глазодвигательных, двигательных, чувствительных и речевых нарушений, повышает темп восстановления повседневной активности и независимости.

Апробация работы

Работа апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного, нейрохирургического отделений, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения нейрореанимации и интенсивной терапии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, научно-координационного отдела, лаборатории экспериментальной патологии нервной системы, лаборатории гемореологии и нейроиммунологии, отдела исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 11 августа 2014 года (Протокол №8). Материалы диссертации были представлены и обсуждены на II Национальном конгрессе «Кардионеврология» (Москва, 2012 г.), I

национальной конференции «От фундаментальной неврологической науке к клинике» (Москва, 2014 г), XVI Международной конференции «Современные стратегии и тактика в неврологии» (Трускавец, 2014).

Внедрение результатов работы

Полученные результаты внедрены в практику работы 2 неврологического отделения, блока интенсивной терапии, отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 8 научных работ, в том числе 3 печатные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора

Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов в процессе стационарного лечения, осуществлен подбор медикаментозной терапии, освоена методика проведения и самостоятельно выполнялась оценка полученных данных при проведении МРТ и КТ-перфузии. Выполнена аналитическая и статистическая обработка, обобщение полученных данных, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста, включает 58 таблиц и иллюстрирована 31 рисунком. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы. Библиографический указатель содержит 147 источников литературы, из которых 30 отечественных и 117 иностранных авторов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика больных

В исследование включено 90 больных в остром периоде инсульта в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 24 ч от момента развития неврологической симптоматики, из них – 55 (61%) мужчин и 35 (39%) женщин, в возрасте от 32 и до 85 лет, Ме 62 [56;71].

У 29 пациентов диагностирован атеротромботический подтип инсульта (АТИ) (из них 23 мужчины и 6 женщин), у 49 пациентов - кардиогенный эмболический инсульт (КЭИ) (из них 25 мужчин и 24 женщины), у 9 пациентов - лакунарный инсульт (ЛИ) (из них 4 мужчин и 5 женщин), у 3 мужчин - коагулопатия (КП). У большинства пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца (в 69% случаев), мерцательная аритмия имела место в 37% случаев (из них - пароксизмальная форма в 19%), постинфарктный кардиосклероз – в 24%, сахарный диабет – в 21% случаев. Артериальная гипертония наблюдалась у 88% больных, атеросклероз – у 71%, их сочетание выявлено в 63% случаев.

Основными критериями включения в исследование являлись: 1) инсульт в бассейне артерий каротидной системы, 2) время поступления – первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики для группы больных, которым проводился системный тромболизис и первые 24 ч для группы больных, которым проводилась базисная терапия; 3) отсутствие противопоказаний для проведения системного тромболизиса в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов (American Heart Association, АНА), Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association, ASA), а также Европейской организации по изучению инсульта (European Stroke Organization); 4) отсутствие противопоказаний к проведению МРТ и КТ головного мозга.

В *основную группу* вошел 61 пациент с ИИ в возрасте от 32 до 76 лет, Ме 61[55; 69], из них 41 (67%) мужчина и 20 (33%) женщин, поступивших в

первые 4,5 ч с момента развития неврологической симптоматики. Больным проводился системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена «Актилизе» в дозе 0,9 мг/кг (не более 90 мг); 10% препарата вводилось в/в струйно в течение 1 мин, остальные 90% препарата в/в капельно в течение 1 ч.

В *контрольную группу* вошли 29 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 32 до 85 лет, Ме 67 лет [57; 71], из них 14 (48%) мужчин и 15 (52%) женщин, поступивших в первые 24 ч с момента развития неврологической симптоматики. Всем пациентам проводилась базисная терапия, включавшая гипотензивные средства, антиагреганты, антикоагулянты (при прогрессирующем течении атеротромботического инсульта, подтвержденном кардиогенном эмболическом инсульте, для профилактики тромбоэмболии легочной артерии), статины, нейропротекторы.

Клинико-инструментальное обследование

Оценку выраженности неврологического дефицита проводили при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здоровья [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)] – при поступлении, через 24 часа, 3-и, 7-е, 21-е сут; степени восстановления - при помощи модифицированной шкалы Рэнкина [modified Rankins scale (mRs)] (в 21-е сут острого периода ИИ) и индекса активности повседневной жизни Бартел [Barthel Index (BI)] (при поступлении и в 21-е сут).

Всем пациентам при поступлении, на 2-3 и 20-21 сутки ИИ проводилась МРТ головного мозга в стандартных режимах (T2-ВИ, T1-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ) для визуализации инфарктов мозга, оценки их величины, локализации, сопутствующих изменений, а также ДВ-МРТ для качественной и количественной оценки области необратимых изменений в ткани мозга. Исследования пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Оценка реканализации мозговых артерий исследовалась с помощью МР- или КТ-ангиографии до проведения, по окончании и через 24 ч после системного тромболизиса.

Для визуальной и количественной оценки области «гипоперфузии», соответствующей «ишемической полутени», определения ее функционального состояния в динамике ИИ пациентам проводилась КТ - перфузия головного мозга при поступлении, на 2-3 и 20-21 сут инсульта. Сканирование проводилось на уровне очага ишемии, определенного с помощью предварительно выполненной ДВ-МРТ. КТ-перфузия оценивалась визуально по картам, построенным для каждого из параметров, а также количественно по их абсолютным и относительным значениям в соответствующих областях головного мозга. Измерение площади области гипоперфузии производилось путем выделения ее на картах СВУ и МТТ.

Статистическая обработка результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ Statistica7.0 (StatSoft, 2004). Для количественной оценки данных вычислялись описательные статистические показатели с вычислением абсолютного и относительного (процент) количества пациентов, медианы, 25% и 75%-го квартилей (Me [25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применялись следующие непараметрические методы оценки данных: критерий Вилкоксона при сравнении двух связанных признаков, критерий Манна-Уитни при сравнении двух несвязанных между собой признаков. Для уточнения клинических и томографических маркеров неблагоприятного исхода острого периода инсульта (оценка по шкале Рэнкина 4 балла и более), был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с применением пакета компьютерных прикладных программ MedCalc 5.00.020 Statistical Software для Windows. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН (протокол №6/13 от 13.06.2013 г.), все пациенты перед выполнением исследовательских процедур прошли процедуру подписания информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных с острым инсультом

В *основной группе* суммарный балл по шкале инсульта NIH при поступлении в Научный центр неврологии РАМН составил от 5 до 21 балла, Me 14 [11; 16]. Атеротромботический подтип инсульта был диагностирован у 21 (34%) больного, кардиогенный эмболический – у 36 (59%) больных, лакунарный – у 2, другой уточненной этиологии (коагулопатия) – у 2 больных. Инсульт легкой степени тяжести (NIHSS менее 7) наблюдался у 3 пациентов; средней степени тяжести (NIHSS 7-13) – у 24 (39%) больных; тяжелой степени (NIHSS 14 и более) – у 34 (56%) пациентов.

В *контрольной группе* суммарный балл по шкале инсульта NIH при поступлении в стационар в этой группе составил от 2 до 20 баллов, Me 9 [7; 13]. В 8 (28%) случаях был диагностирован АТИ, в 13 (45%) – КЭИ, ЛИ – 7 (24%) больных и у 1 больного – КП. Инсульт легкой степени тяжести наблюдался у 8 (28%) больных, средней степени тяжести – у 16 (55%) больных, тяжелой степени – у 5 (17%) пациентов. Время с момента начала инсульта до поступления пациентов контрольной группы в стационар варьировало от 4 и до 27 часов, Me 19 [12,5; 23]. Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп в первые 24 ч инсульта

Характеристика	Основная	Контрольная	p
Пол (м/ж)	Мужчин – 41 (67%) Женщин – 20 (33%)	Мужчин - 14 (48%) Женщин – 15 (52%)	0,31
Возраст (годы)	61 [55; 69]	67 [57; 71]	0,42
NIHSS в 1 сут	14 [11; 16]	9 [7; 12]	0,003
Индекс Barthel в 1 сут	20 [20; 30]	25 [20; 45]	0,06

Анализ неврологического дефицита в группах с различными подтипами инсульта в первые 24 ч не выявил существенных отличий между АТИ и КЭИ (табл. 2).

Таблица 2

Оценка неврологического дефицита по шкале инсульта NIH в первые 24 ч при различных подтипах инсульта

Шкала	Общий балл	Подтипы ИИ					
		АТИ (n ₁ =21, n ₂ = 8)	КЭИ (n ₁ =36, n ₂ =13)	р между АТИ и КЭИ	ЛИ (n ₁ =2, n ₂ =7)	р	КП (n ₁ =2 n ₂ =1)
NIHSS₁ баллы	14 [11; 16]	15 [11; 16]	15 [11;17]	0,85	9 [7; 11]		10 [7;13]
NIHSS₂ баллы	9 [7; 12]	10 [7; 14]	10 [7;12]	0,97	7 [6; 9]	0,33 ¹ 0,31 ²	17

Примечания: NIHSS₁ и NIHSS₂ – суммарный балл по шкале инсульта в основной (n₁=61) и контрольной (n₂=29) группах. ¹ – уровень статистической значимости различий по NIHSS между АТИ и ЛИ в контрольной группе, ² - уровень статистической значимости различий по NIHSS между КЭИ и ЛИ в контрольной группе.

При анализе динамики суммарного балла по шкале инсульта NIH в 1-е, 3-е, 7-е, 21-е сут было получено достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита от 1-х к 21-м суткам, p<0,001 для обеих групп. В *основной группе* через 24 часа после тромболизиса произошло достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIH, p<0,001. В *контрольной группе* на 2-е сут суммарный балл по шкале инсульта NIH находился в пределах исходных значений, достоверное (p<0,001) его уменьшение происходило на 3-и сутки (рис.1).

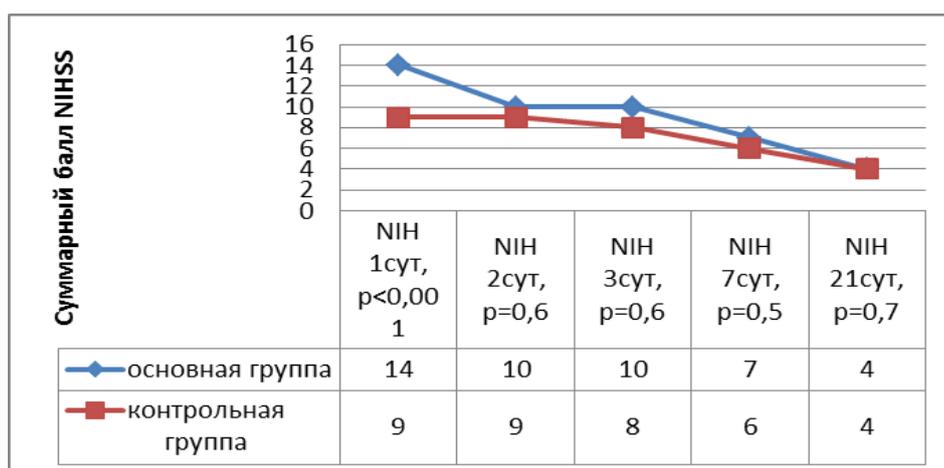


Рисунок 1. Суммарный балл по шкале инсульта НИН в основной и контрольной группах в 1-е, через 24 ч, 3-и, 7-е и 21-е сут; p – уровень статистической значимости по NIHSS между группами.

Для оценки динамики неврологического дефицита в основной и контрольной группе рассчитывался декремент суммарного балла по шкале инсульта НИН (Δ НИН) на 2 сут (НИН 1 сут - НИН 2 сут), 3 сут (НИН 1 сут - НИН 3 сут), 7 сут (НИН 1 сут - НИН 7 сут), 21сут (НИН 1 сут - НИН 21 сут). Динамика Δ НИН в основной и контрольной группах представлена в таблице 3.

Таблица 3

Динамика Δ НИН в основной и контрольной группах

Группа	Δ НИН 2 сут	Δ НИН 3 сут	Δ НИН 7 сут	Δ НИН 21 сут
Основная	3 [1; 5]	4 [1; 7]	5 [2; 8]	7 [5; 10]
Контрольная	0 [0; 0]	1 [1; 2]	3 [2; 4]	5 [3; 6]
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Сравнительный анализ декремента суммарного балла по шкале инсульта НИН в течение всего периода наблюдения выявил более выраженное уменьшение неврологического дефицита в основной группе по сравнению с группой контроля. В группе контроля изменений степени неврологических нарушений ко 2-м суткам инсульта выявлено не было.

Положительная динамика в виде уменьшения выраженности неврологического дефицита после внутривенной тромболитической терапии

наблюдалась у 49 (82%) пациентов. У 28 (47%) больных после системного тромболизиса отмечалось значительное восстановление неврологических функций, что проявлялось уменьшением суммарного балла по шкале инсульта NIH на 4 и более баллов к 24 ч от начала терапии. У 21 (35%) больных отмечалась слабо выраженная положительная динамика в неврологическом статусе, которая сопровождалась уменьшением суммарного балла по шкале NIH менее чем на 4 балла к 24 ч от начала тромболизиса. У 8 (13%) больных на фоне системного тромболизиса состояние оставалось без существенной динамики. Сопоставление степени функционального восстановления и оценка функциональных исходов у больных основной и контрольной групп представлена в таблице 4.

Таблица 4

Оценка восстановления при помощи модифицированной шкалы

Рэнкин и индекса Бартел

Показатель	Основная группа	Контрольная группа	p
Оценка по шкале Рэнкин 21 сут	2 [2; 3], n=61	2 [1; 3], n=29	0,16
Индекс Barthel 1 сут	20 [20; 30], n=61	25 [20; 45], n=29	0,06
Индекс Barthel 21 сут	90 [45; 95], n=56	80 [50; 95], n=29	0,3
Разница индекса Barthel 21-1сут	60 [20; 70], n=56	30 [15; 50], n=29	0,007

По модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут восстановление разной степени в основной группе наблюдалось в 46 (75%) случаях, в контрольной группе – в 24 (83%); частота хороших и удовлетворительных функциональных исходов в группе после системного тромболизиса была несколько выше (67%), чем в контрольной (59%). Тяжелые исходы по модифицированной шкале Рэнкин одинаково часто встречались в обеих группах – в 17% случаев. Однако к 21 сут ишемического инсульта достоверной разницы между процентом хороших и удовлетворительных исходов по модифицированной шкале Рэнкина в основной группе по сравнению с группой контроля не

отмечено ($p=0,7$), что обусловлено меньшей степенью неврологических нарушений в группе контроля в первые сутки. Распределение функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкин в основной и контрольной группах представлено на рисунке 2.

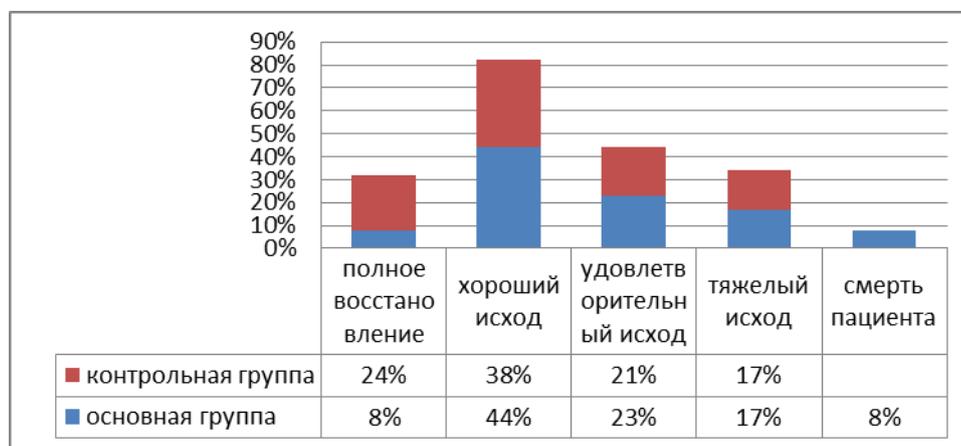


Рисунок 2. Распределение функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкин к 21 сут в основной и контрольной группах.

Анализ степени восстановления повседневной активности к 21 сут ИИ (по разности индекса Бартел в 21-е и 1-е сут) выявил достоверно более высокую степень восстановления в основной группе по сравнению с контрольной, $p=0,007$ (см. табл. 4).

При оценке эффективности системного тромболизиса и базисной терапии у пациентов *основной группы* отмечалась достоверная положительная динамика через 24 ч от начала лечения в виде снижения суммарного балла по шкале инсульта NIH, а также уменьшения выраженности двигательных, чувствительных и речевых нарушений ($p<0,05$). Наиболее эффективным тромболизис оказался для восстановления двигательных функций в конечностях ($p<0,001$), речевых ($p=0,04$), чувствительных ($p=0,005$), а также глазодвигательных функций ($p=0,023$) и регресса пареза мимической мускулатуры лица ($p=0,002$).

После системного тромболизиса (через 24 ч) регресс неврологических нарушений при АТИ и КЭИ происходил с одинаковой частотой – в 82% и 83%

случаев. Значительное восстановление неврологических функций было выявлено у пациентов с КЭИ (57%), тогда как больные с АТИ чаще имели слабо выраженную положительную динамику неврологических нарушений (48%), однако различия были недостоверны ($p>0,05$). Через 24 ч после системного тромболизиса отмечалось статистически значимое ($p<0,001$) уменьшение выраженности неврологической симптоматики независимо от подтипа инсульта. Статистически значимых различий между группами больных с АТИ и КЭИ по темпам и степени уменьшения неврологической симптоматики в течение 21 сут в основной группе выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5

Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH и декремента Δ NIH при различных подтипах инсульта в основной группе

Сутки от начала ИИ		1 сут	2 сут	3 сут	7 сут	21 сут
АТИ (n=21)	NIHSS	15 [11;16]	12 [8;15]	11 [5;14]	9 [5;13]	6 [3;10]
	Δ NIH	-	3 [2;4]	4 [1;6]	5 [2;8]	6 [4;10]
КЭИ (n=36)	NIHSS	15 [11; 17]	10 [7;14]	9 [5;15]	7 [3; 13]	4 [2;10]
	Δ NIH	-	4 [1;5]	4 [1;7]	6 [3;8]	7 [5;11]
p	p ₁	0,85	0,57	0,85	0,49	0,35
	p ₂	-	0,4	0,76	0,65	0,36

Примечания: p₁ – уровень статистической значимости различий по NIHSS между АТИ и КЭИ; p₂ – уровень статистической значимости различий по Δ NIH между АТИ и КЭИ.

Оценка по модифицированной шкале Рэнкина на 21-е сут у пациентов с АТИ составила 3 [2; 3], у пациентов с КЭИ 2 [2; 4] соответственно ($p=0,87$). При оценке функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина восстановление разной степени при АТИ произошло у 81% пациентов, при КЭИ – у 69% ($p=0,71$). Доля как тяжелых функциональных исходов, так и летальных была выше в группе пациентов при КЭИ (20% и 11%), чем у больных при АТИ (14% и 5% соответственно), однако выявленная разница не была статистически значимой ($p>0,05$).

Нейровизуализационная характеристика больных с острым инсультом

По локализации у 59 (66%) пациентов инфаркт выявлен в левом, у 31 (34%) – в правом полушарии большого мозга. Обширный инфаркт (окклюзия ВСА) был выявлен у 8 (9%) пациентов, большой (окклюзия СМА) – у 38 (42%), средний (окклюзия дистальных ветвей СМА) – у 27 (30%) больных, малый глубинный – у 16 (18%) больных, малый поверхностный – у одного пациента. У пациентов с АТИ преобладали инфаркты большого объема (48%), при КЭИ – большие и средние инфаркты мозга (43% и 41% соответственно); при ЛИ – малые инфаркты в глубоких отделах полушарий мозга (100%). При АТИ чаще обнаруживались корково-подкорковые инфаркты – в 16 (55%), подкорковые инфаркты встречались у 13 (45%) пациентов. При КЭИ корково-подкорковые инфаркты наблюдались у 33 (67%) больных, подкорковые – у 9 (19%), корковые – у 7 (14%) пациентов.

Нейровизуализационная характеристика пациентов в 1-е сутки ИИ по данным ДВ-МРТ и КТ-перфузии представлена в таблице 6.

Таблица 6

Нейровизуализационная характеристика пациентов в 1-е сутки

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
S инфаркта по данным ДВИ, мм ²	789 [395; 1422]	459 [178; 1454]	0,06
S пенумбры по данным КТП, мм ²	1203 [667; 2114]	984 [161; 2147]	0,32
S инфаркта по данным КТП, мм ²	1225 [792; 2479]	490 [0; 1534]	0,002
S ишемии по данным КТП, мм ²	3243 [1632; 4410]	1828 [203; 3350]	0,04
ДИ (%)	52 [36; 67]	5 [0; 32]	<0,001
ДП (%)	48 [33; 64]	94 [68; 100]	<0,001

Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; КТП – КТ-перфузия; ДИ – доля инфаркта; ДП – доля пенумбры.

Между площадью инфаркта на ДВИ и площадью инфаркта по данным КТ-перфузии (областью гипоперфузии со сниженным CBV<2мл/100г) была

выявлена сильная прямая корреляция ($r=0,87$, $p<0,001$). Площадь инфаркта на ДВИ не отличалась от таковой на перфузионных изображениях, $p=0,3$.

При инсульте *легкой степени тяжести* медиана площади необратимых изменений по данным ДВИ составила Me 204 [76; 321]; площади инфаркта по данным КТ-перфузии ($CBV<2\text{мл}/100\text{г}$) – 0 [0; 114]; площади пенумбры – 743 [0; 2114]; общей площади ишемии – 365 мм^2 [0; 1490]. ДИ составила 0 [0; 10]; ДП – 100 % [90; 100]. Для инсульта *средней степени тяжести* (суммарный балл по шкале инсульта NIH 7-13 баллов) площадь очага ишемии на ДВИ была достоверно больше, чем в группе пациентов с легким инсультом – 530 [218; 1132], $p=0,01$. ДИ составила 24 [0; 36], ДП – Me 76% [64; 100], $p=0,06$. Площадь ишемии в целом (1418 [339; 2691]), как и площадь пенумбры (866 [339; 1727]) и инфаркта (160 [0; 996]), а также степень ДИ были больше, а ДП меньше в группе пациентов со средней степенью выраженности неврологического дефицита, однако разница данных показателей между группами легкого инсульта и инсульта средней степени тяжести не была статистически значимой ($p>0,05$). При *тяжелом инсульте* площадь необратимых изменений на ДВИ была значимо выше, чем при инсульте средней степени тяжести ($p<0,001$) – 1287 [673; 2157]. По данным КТ-перфузии при тяжелом инсульте площадь инфаркта составила 2070 [894; 2897], пенумбры – 1659 мм^2 [997; 2303], ишемии – 4080 [3243; 4736]. Показатели статистически значимо отличались от таковых при неврологическом дефиците средней степени тяжести ($p<0,001$). ДИ составляла 55 [36; 67], а ДП – 45% [33; 64], $p=0,42$.

Величина очага ишемии при различных подтипах ИИ в первые сутки представлена в таблице 7.

Таблица 7

**Площадь очага ишемии в первые 24 ч при различных подтипах
инсульта по данным ДВ-МРТ и КТ-перфузии**

Показатели	Основная группа	Контрольная группа	p
S инфаркта по данным ДВИ, мм ²	789 [395; 1422]	459 [178; 1454]	0,06
S пенумбры по данным КТП, мм ²	1203 [667; 2114]	984 [161; 2147]	0,32
S инфаркта по данным КТП, мм ²	1225 [792; 2479]	490 [0; 1534]	0,002
S ишемии по данным КТП, мм ²	3243 [1632; 4410]	1828 [203; 3350]	0,04
ДИ (%)	52 [36; 67]	5 [0; 32]	<0,001
ДП (%)	48 [33; 64]	94 [68; 100]	<0,001

Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; КТП – КТ-перфузия; ДИ – доля инфаркта; ДП – доля пенумбры.

При анализе как абсолютных, так и относительных **перфузионных показателей** достоверных отличий показателей перфузии в «ядре» инфаркта и области потенциально жизнеспособной ткани между АТИ и КЭИ в первые сутки инсульта выявлено не было, $p > 0,05$ (табл. 8).

Таблица 8

**Абсолютные показатели мозгового кровотока в области ишемии в
первые 24 ч АТИ и КЭИ по данным КТ-перфузии**

Подтип ИИ	АТИ		КЭИ		p ¹	p ²
	«ядро»	пенумбра	«ядро»	пенумбра		
CBV (мл/100г)	1,09 [0,82; 1,64]	6,47 [5,41; 7,49]	1,45 [0,96; 1,66]	5,03 [3,95; 6,52]	0,47	0,1
CBF (мл/100г/мин)	4,46 [2,07; 5,82]	25,78 [19,32; 51,25]	5,67 [3,37; 10,44]	29,89 [24,31; 38,74]	0,22	0,6
MTT (сек)	24,24 [16,91; 43,76]	14,09 [7,54; 15,13]	20,78 [11,06; 31,25]	10,63 [7,25; 12,71]	0,37	0,25
TPP (сек)	31,31 [22,26; 39,53]	21,43 [17,85; 23,08]	28,44 [18,36; 39,83]	19,8 [16,95; 26,15]	0,88	0,98

Примечания: p^1 - уровень статистической значимости различий перфузионных показателей в ядре между АТИ и КЭИ; p^2 - уровень статистической значимости различий перфузионных показателей в пенумбре между АТИ и КЭИ; CBV – cerebral blood volume; CBF – cerebral blood flow; МТТ – mean transit time; ТТР – time-to-peak .

Анализ динамики величины ишемического очага *по данным ДВ МРТ* показал, что в основной и контрольной группе происходило увеличение ишемического очага к 3-м суткам ($p=0,021$ и $p=0,64$). Степень прироста (в %) ишемического очага к 3-им суткам инсульта в *основной группе* составила 7,6%, в *контрольной* – 5% ($p=0,88$). Достоверных различий по площади инфаркта по данным ДВ-МРТ на 3-и и 21-е сутки между основной и контрольной группой выявлено не было. Динамика площади инфаркта после системного тромболизиса по данным МРТ головного мозга при АТИ и КЭИ в 1-е, 3-и и 21-е сут статистически значимо не различалась (рис 3.).

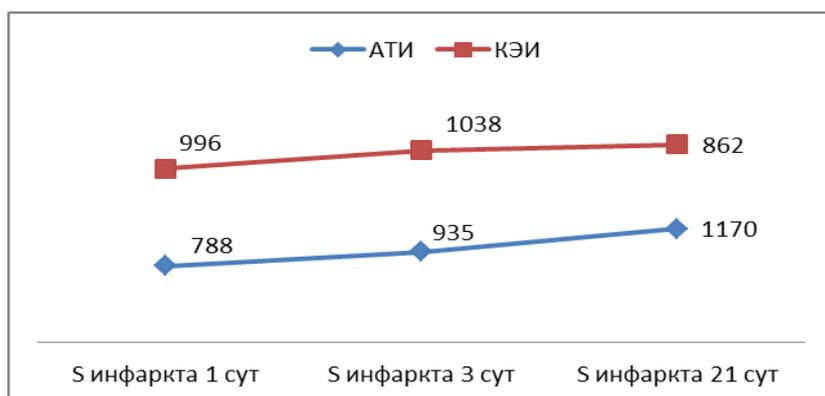


Рис. 3. Динамика площади инфаркта по данным МРТ в основной группе при АТИ и КЭИ; $p>0,05$ между подтипами в 1-е, 3-и, 21-е сут.

Анализ динамики величины области ишемии *по данным КТ-перфузии* на 3-и сутки показал, что после тромболитической терапии в основной группе происходило статистически значимое уменьшение площади всей области ишемии ($p=0,004$), пенумбры ($p=0,018$) и инфаркта ($p=0,02$); в группе контроля статистически значимых различий между площадью перфузионных нарушений в 1-е и 3-и сутки на фоне стандартной терапии выявлено не было ($p>0,05$). Площадь пенумбры к 3-м суткам после системного тромболизиса уменьшалась на 41%, в группе контроля на 14%, $p=0,044$.

К 21-м сут после системного тромболитика происходило восстановление перфузии в области ишемии, тогда как в группе контроля на фоне стандартной терапии небольшая область гипоперфузии сохранялась (рис.4).

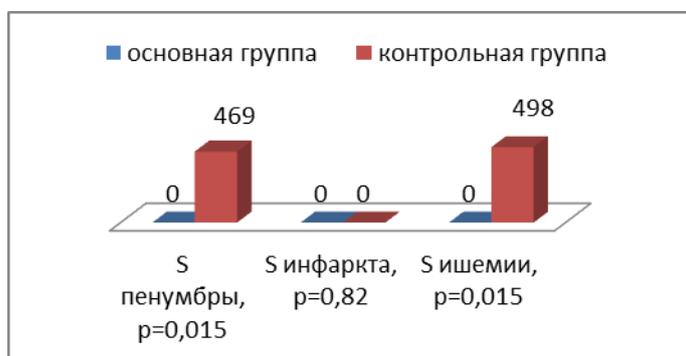


Рис 4. Площадь пенумбры, инфаркта и общей области ишемии по данным КТ-перфузии на 21-е сут ИИ в основной и контрольной группах; p – уровень статистической значимости разницы между группами по площади ишемии.

На 3-и сутки у пациентов *основной группы* в ядре инфаркта и пенумбре происходило статистически значимое улучшение показателей мозгового кровотока по сравнению с 1-ми сутками ($p < 0,05$). В *группе контроля* происходило лишь увеличение CBF ($p < 0,05$). Динамика перфузионных параметров в основной и контрольной группах от 1-х к 21-м сут представлена на рис. 5 и 6.

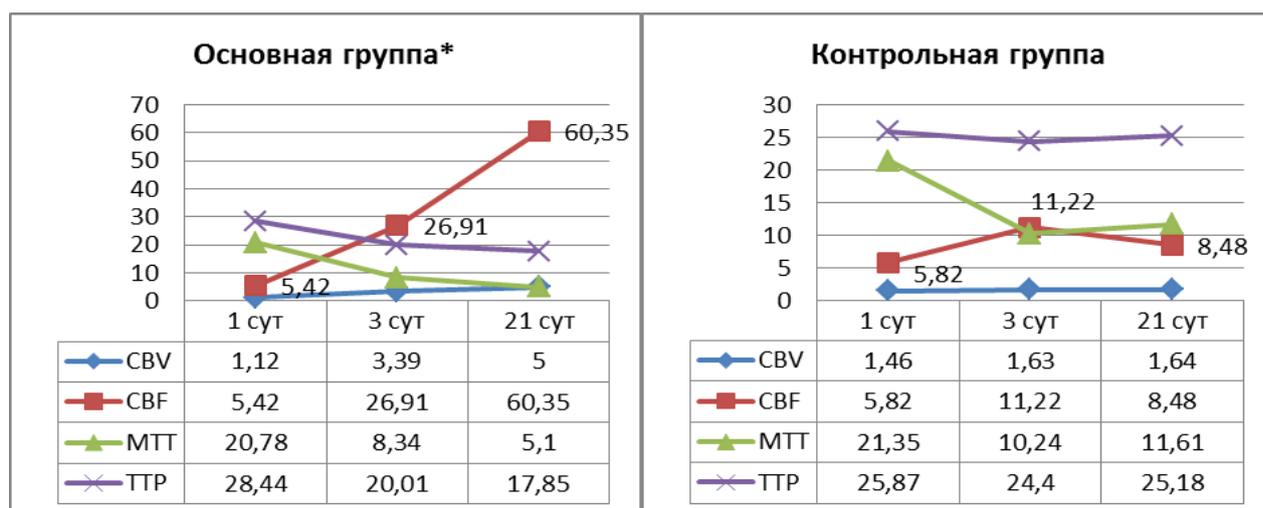


Рис 5. Динамика перфузионных показателей (CBV, CBF, MTT, TTP) в «ядре» инфаркта в группе пациентов после системного тромболитика и пациентов, получавших базисное лечение; * - статистически значимое улучшение всех параметров перфузии в основной группе к 21-м сут, $p < 0,05$.

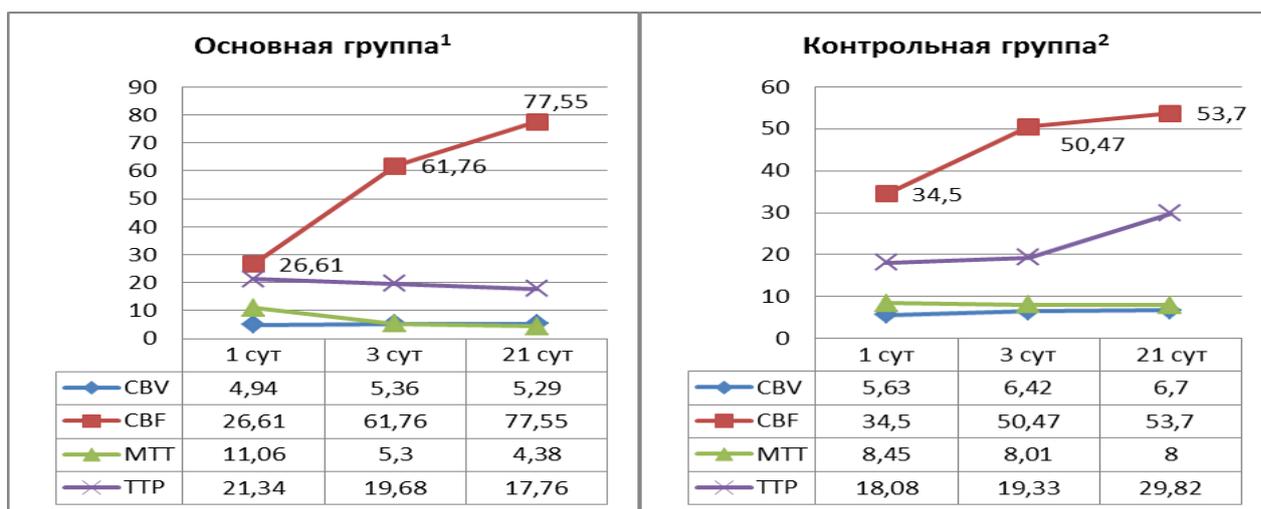


Рис 6. Динамика перфузионных показателей (CBV, CBF, МТТ, ТТР) в области пенумбры в группе пациентов после системного тромболиза и пациентов, получавших базисное лечение; ¹ – статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение всех параметров перфузии от 1-х к 21-м сут; ² – статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение CBF от 1-х к 21-м сут.

Из 61 обследованных больных по данным ангиовизуализации **окклюзия интракраниальных артерий** в основной группе была выявлена у 54 (89%) пациентов. Восстановление кровотока через сутки после системного тромболиза было достигнуто у 35 (66%) больных, из них в 25 случаях полное, в 10 – частичное. Реканализация интракраниальных артерий сопровождалась более высоким темпом и степенью восстановления неврологических нарушений, а также более благоприятным функциональным исходом ($p < 0,01$). У пациентов, у которых через 24 ч после системного тромболиза не произошло восстановление кровотока, в 72% случаев при поступлении наблюдался тяжелый инсульт.

У пациентов без восстановления кровотока в интракраниальной артерии также отмечалось улучшение неврологических функций, в том числе и через 24 ч после тромболиза ($p = 0,026$). Частота восстановления кровотока в интракраниальных артериях у пациентов с АТИ составила 55%, у пациентов с КЭИ – 76% ($p = 0,118$). Динамика неврологического дефицита в зависимости от степени восстановления мозгового кровотока представлена в таблице 9.

Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH в зависимости от степени восстановления мозгового кровотока в основной группе

Реканализация	Суммарный балл NIHSS								
	NIH 1сут	NIH 2сут	p ₁₋₂	NIH 3сут	p ₁₋₃	NIH 7сут	p ₁₋₇	NIH 21сут	p ₁₋₂₁
Полная n=25	13 [9;16]	8 [6;13]	<0,001	5 [4;8]	<0,001	5 [2;8]	<0,001	3 [2;4]	<0,001
Частичная n=10	15 [11;16]	11 [9;14]	0,027	11 [7;13]	0,138	9 [7;15]	0,113	6 [4;8]	0,041
Отсутствие n=18	15 [13;18]	13 [10;16]	0,026	13 [10;16]	0,083	13 [9;13]	0,001	9 [7;12]	<0,001

Примечания: p₁₋₂, p₁₋₃, p₁₋₇, p₁₋₂₁ – уровень статистической значимости различий по NIHSS между 1-ми и 2-ми сутками, 1-ми и 3-ми сутками, 1-ми и 7-ми сутками, 1-ми и 21-ми сутками соответственно.

Геморрагическая трансформация (ГТ) у пациентов основной группы произошла в 25 случаях, в 7 из них – по типу гематомы мозга. ГТ развивалась, как правило, у пациентов с АТИ на 3-и сутки после системного тромболизиса, Me 3 [2; 5], с КЭИ – на 2-е сут, Me 2 [2; 3]. Возникновение ГТ после системного тромболизиса в целом не влияло на степень восстановления неврологических нарушений, а также на функциональный исход заболевания, однако пациенты с ГТ исходно имели более выраженную неврологическую симптоматику (p=0,008) и также большую площадь инфаркта на ДВИ при поступлении (p=0,014). Оценка функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина при возникновении ГТ составила 2 [2; 4], без ГТ – 2 [1; 3], p=0,183.

Маркеры, определяющие течение острого периода ИИ

Для уточнения клинических и томографических маркеров неблагоприятного исхода острого периода ИИ (оценка по шкале Рэнкина 4 балла и более) проведен ROC-анализ. Оценивались чувствительность,

специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). Информативность кривых ROC для различных маркеров течения острого периода ИИ в случае тромболитической и стандартной терапии и их оптимальные пороговые значения представлены в табл. 10.

Таблица 10

Информативность кривых ROC для различных маркеров течения острого периода ИИ

Маркер	Значение	AUC	p	Ч, %	С, %	ПЦПР , %	ПЦОР , %
NIHSS ₁ , баллы	>14	0,808	<0,001	93,3	65,2	46,7	96,8
NIHSS ₂ , баллы	>12	0,962	<0,001	100	91,7	71,4	100
ΔNIH2-1*, баллы	>2	0,692	0,029	69,6	71,4	88,9	41,7
S ДВИ ₁ , мм ²	>1429	0,760	0,007	58,3	88,9	63,6	86,5
S ₂ ишемии, мм ²	>3170	0,791	0,046	80	86,4	57,1	95
СВФ ₂ в пенумбре	<24,29	0,922	0,004	80	94,4	80	94,4

Примечания: Ч – чувствительность, С – специфичность, ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата, ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата, 1 – показатели в основной группе, 2 - показатели в контрольной группе, * - ΔNIH2-1 для оценки благоприятного функционального исхода острого периода ИИ после тромболитической терапии.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая оценка выраженности неврологических нарушений (по шкале инсульта NIH), морфометрическая оценка области ишемии и состояния мозгового кровотока с применением диффузионно-взвешенной МРТ и перфузионной КТ в динамике ишемического инсульта позволяют прогнозировать его течение и объективизировать эффективность системного тромболизиса.

2. Перфузионные показатели в пенумбре и «ядре» инфаркта восстанавливаются в течение 72 ч после системного тромболизиса. Развитие геморрагического компонента в области инфаркта не оказывает влияния на восстановление неврологических функций.

3. Применение современных технологий ангионейровизуализации и перфузионной КТ позволяет уточнить взаимосвязь между восстановлением кровотока в мозговых артериях и регрессом неврологических нарушений, восстановлением активности и независимости больных к концу острого периода ишемического инсульта.

4. Маркером благоприятного течения острого периода ишемического инсульта и восстановления неврологических функций через 24 ч после системного тромболизиса является декремент общего балла Δ NIH более 2.

5. Наиболее значимыми факторами, определяющими тяжелое течение острого периода ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии, являются выраженность неврологических нарушений – общий балл по шкале инсульта NIH более 14, площадь инфаркта по данным ДВИ более 1429 мм².

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Необходимо определение клинических и томографических маркеров течения острого периода ишемического инсульта, которое позволяет дать оценку прогноза заболевания в первые сутки инсульта и выделять группу больных, нуждающихся в особенно тщательном мониторинге независимо от вида терапии.

2. В план обследования пациентов, нуждающихся в проведении тромболизиса, помимо общепринятых методов нейро- и ангиовизуализации необходимо включать проведение КТ-перфузии, которая позволяет осуществлять мониторинг изменений кровотока в области ишемии на стадии, предшествующей появлению структурных изменений, и в течение острого периода инсульта.

3. Область ишемии следует оценивать по совокупности показателей КТ перфузии (снижение СВФ и удлинение МТТ характерно для области гипоперфузии, снижение СВV – для области необратимых изменений, область пенумбры соответствует разнице между МТТ и СВV).

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Гафарова М.Э. Опыт применения дабигатрана в первичной и вторичной профилактике кардиоэмболического инсульта // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.** - 2013.-№ 2. - С.69-77.
2. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы диагностики атеросклероза артерий головного мозга в клинической практике // **Вестник рентгенологии и радиологии.** - 2012. - №6. – С.35-41.
3. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Синева Н.А., Водопьянов Н.П., Михальченко В.П. Применение нейромидина при ишемическом инсульте // **Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.** - 2013. – Т113. - №3. – С.34-38.
4. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте // **Вестник рентгенологии и радиологии.** - 2013.-№ 6.-С.57-66.
5. Коробкова Д.З., Максимова М.Ю. Изменение показателей гемостаза в острейшем периоде кардиоэмболического инсульта // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология». – Москва, 2012. – С.395.
6. Коробкова Д.З., Максимова М.Ю., Кротенкова М.В., Домашенко М.А. Клиническая оценка течения острого периода инфарктов в бассейне артерий каротидной системы. Сборник статей и тезисов I Национальной конференции «От фундаментальной неврологической науке к клинике». Москва, 2014. – С.11-14.

7. Коробкова Д.З., Максимова М.Ю., Кротенкова М.В., Домашенко М.А. «Клинические и томографические маркеры течения острого периода инсульта в бассейне артерий каротидной системы» // Сборник материалов XVI Международной конференции «Современные стратегии и тактика в неврологии» - Трускавец, 2014. – С. 64 – 67.
8. Коробкова Д.З., Максимова М.Ю., Кротенкова М.В., Домашенко М.А. «Клинические и томографические маркеры течения острого периода инсульта в бассейне артерий каротидной системы» // Журнал Неврологии им. Б.Н. Маньковского. – 2014. – №2. – С.40-43.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

НМК – нарушение мозгового кровообращения

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная МРТ

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

ВСА – внутренняя сонная артерий

СМА – средняя мозговая артерия

АТИ – атеротромботический инсульт

КЭИ – кардиогенный эмболический инсульт

ЛИ – лакунарный инсульт

КТП – перфузионная КТ

ДИ – доля инфаркта

ДП – доля пенумбры

CBV – cerebral blood volume

CBF – cerebral blood flow

МТТ – mean transit time

ТТР – time-to-peak

