

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК

На правах рукописи

КОРОБКОВА ДАРЬЯ ЗАХАРОВНА

КЛИНИЧЕСКИЕ И ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ,
ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПЕРИОДА
ИНФАРКТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА В БАССЕЙНЕ АРТЕРИЙ
КАРОТИДНОЙ СИСТЕМЫ

14.01.11 - нервные болезни

14.01.13 - лучевая диагностика,
лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

доктор медицинских наук,
профессор
М.Ю. Максимова

доктор медицинских наук
М.В. Кротенкова

Москва – 2014

Оглавление

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| Цель исследования | 5 |
| Задачи исследования | 5 |
| Научная новизна | 6 |
| Практическая значимость | 7 |
| Основные положения, выносимые на защиту | 7 |
| ГЛАВА 1. Обзор литературы | 9 |
| 1.1. Подтипы ишемического инсульта | 10 |
| 1.2. Медикаментозная терапия в острейшем периоде ишемического инсульта | 11 |
| 1.3. Современные методы нейровизуализации при ишемическом инсульте | 19 |
| 1.3.1. Компьютерная томография головного мозга в диагностике инфаркта мозга | 20 |
| 1.3.2. МРТ головного мозга в диагностике инфаркта мозга | 22 |
| 1.4. Инструментальная оценка области ишемической полутени | 22 |
| 1.4.1. Позитронная эмиссионная томография | 28 |
| 1.4.2. КТ-перфузия головного мозга | 33 |
| 1.4.3. Визуализация пенумбры с помощью комбинированного применения ДВ-МРТ и МРТ-перфузии | 36 |
| 1.5. Диагностика патологии артерий головного мозга в остром периоде ишемического инсульта | 41 |
| ГЛАВА 2. Материал и методы исследования | 45 |
| 2.1. Характеристика больных с острым инсультом | 45 |
| 2.2. Характеристика методов исследования | 49 |
| 2.2.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга | 50 |
| 2.2.2. Перфузионная компьютерная томография | 53 |
| 2.3. Статистическая обработка данных | 57 |
| ГЛАВА 3. Результаты клинического исследования | 59 |

| | |
|--|-----|
| 3.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп | 67 |
| 3.2. Динамика неврологических нарушений при различных подтипах инсульта | 83 |
| ГЛАВА 4. Результаты нейровизуализационного исследования | 91 |
| 4.1. Нейровизуализационная характеристика пациентов основной и контрольной групп..... | 104 |
| 4.2. Анализ перфузионных показателей в основной и контрольной группах | 115 |
| 4.3. Нейровизуализационная характеристика пациентов основной и контрольной групп в конце острого периода ИИ..... | 121 |
| ГЛАВА 5. Маркеры, определяющие течение острого периода ишемического инсульта..... | 134 |
| ГЛАВА 6. Обсуждение полученных результатов..... | 144 |
| ВЫВОДЫ..... | 155 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 156 |
| СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ..... | 157 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 158 |

ВВЕДЕНИЕ

Инфаркт мозга продолжает оставаться наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира [81; 111]. В Российской Федерации заболеваемость цереброваскулярными болезнями (ЦВЗ) в 2012 году составила 794,4 на 100 000 населения, доля ишемического инсульта (ИИ) в их структуре - 207,3 на 100 000 населения [1]. У мужчин и женщин заболеваемость инсультом отчетливо увеличивается с возрастом, хотя до 45 лет инсульт чаще наблюдается у мужчин, а после 50 лет - у женщин [2; 24].

Главными этиологическими факторами развития ишемического инсульта остаются атеросклероз (АС) и неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) [12].

Инфаркты мозга при АС могут быть обусловлены как атеросклеротической окклюзией мозговой артерии, так и возникать по механизму сосудистой мозговой недостаточности (гемодинамический инсульт). Окклюзия мозговой артерии, в свою очередь, может быть обусловлена формированием на поверхности атеросклеротических бляшек обтурирующих тромбов, кардиогенной тромбоэмболией или эмболией фрагментами распадающейся атеросклеротической бляшки или пристеночного тромба из артерий, расположенных проксимально по отношению к окклюзии (артерио-артериальная эмболия) [5].

Гипертонические малые глубинные (лакунарные) инфаркты представляют собой самую частую форму ишемических нарушений мозгового кровообращения, обусловленную АГ [17].

На современном этапе развития ангионеврологии возрастает значение новейших исследовательских и диагностических методов. Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) и КТ-перфузия позволяют визуализировать область ишемии и область измененного кровотока – «гипоперфузии», соответствующую «ишемической полутени». Магнитно-резонансная и

компьютерно-томографическая ангиография, дуплексное сканирование магистральных артерий головы (ДС МАГ) позволяют получить представление о кровоснабжении мозга [16; 20].

Полагают, что тромболитическая терапия является патогенетически обоснованной и наиболее эффективной при преобладании перфузионных изменений над диффузионными. Однако четких представлений о соотношении диффузионных и перфузионных изменений, а также состоянии кровоснабжения мозга при различных подтипах ишемического инсульта нет. Вопросы структурных и перфузионных изменений мозга, его кровоснабжения в динамике ИИ 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.

Цель исследования: изучить клинические и томографические маркеры, определяющие течение острого периода ишемического инсульта 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 тромбозиса.

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 ДВ-МРТ), 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.

ГЛАВА 1. Обзор литературы

Инсульт является важнейшей медико-социальной проблемой. В Российской Федерации смертность от ЦВЗ в 2012 году составила 225,6 на 100 000 населения, доля инфарктов мозга в их структуре – 63,0 на 100 000 населения [8; 18]. Несмотря на тенденцию к снижению смертности населения Российской Федерации от ЦВЗ (в 2008 г смертность от ЦВЗ составила 283,1 на 100 000 населения), этот показатель остается самым высоким среди стран Европы [7; 76; 81; 111].

Летальность в острой стадии инсульта составляет 32-42%, увеличиваясь к первому году от момента развития заболевания до 48-63% [2, 24, 25]. Частота повторного инсульта в Российской Федерации составляет от 26 до 32%, что обосновывает необходимость и важность, наряду с экстренными мерами по госпитализации и лечению больных с инсультом в специализированных учреждениях, ранней профилактики повторного инсульта. Инвалидизация после инсульта занимает 1-е место среди всех причин первичной инвалидности [11]. К концу первого года с момента развития инсульта полностью зависимы от помощи окружающих от 5 до 13% больных, к работе же возвращаются лишь 23% больных среди лиц трудоспособного возраста [2].

В связи с этим, в снижении заболеваемости, смертности и инвалидизации крайне важное значение приобретает первичная профилактика инсульта, своевременная коррекция социальных, бытовых и медицинских факторов риска. Правильно организованная система помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения (НМК), включающая четкие диагностические и лечебные алгоритмы, а также профилактика повторного инсульта может оказать существенный эффект в снижении летальности при инсульте. По оценкам ВОЗ, создание экстренной и специализированной системы помощи больным с инсультом

позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до 20% [11].

1.1. Подтипы ишемического инсульта

Атеросклероз и неконтролируемая артериальная гипертензия по-прежнему остаются главными этиологическими факторами развития инсульта [4]. Неоднородность этиологических причин и патогенетических механизмов развития ишемического инсульта обуславливает выраженный полиморфизм клинической картины. Концепция гетерогенных подтипов ИИ позволяет разрабатывать целенаправленное, обоснованное и, следовательно, эффективное лечение и профилактику инсульта, в том числе повторного [3; 26; 154; 156].

Атеросклероз и артериальная гипертензия, лежащие в основе ишемических НМК, сопровождаются снижением мозгового кровотока, изменением внутрисосудистого сопротивления и состояния гемореологии, гемостаза и атромбогенной активности сосудистой стенки. Дизрегуляции гемореологии и гемостаза является универсальным фактором патогенеза ИИ [27; 30].

Частота основных подтипов ИИ (по данным НЦН РАМН) представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1. Частота основных подтипов инфаркта мозга [11]:

| Подтип ИИ | Частота (%) |
|--|--------------------|
| Атеротромботический: | 34% |
| - Атеротромбоз артерий головного мозга | 21% |
| - Артерио-артериальная эмболия | 13% |
| Кардиогенный эмболический | 22% |
| Лакунарный | 22% |
| Гемодинамический | 15% |
| Гемореологический | 7% |

Клинические проявления ИИ многообразны и зависят от этиологии и патогенеза его развития [11].

1.2. Медикаментозная терапия в острейшем периоде ишемического инсульта

Основой специфической терапии при ИИ является восстановление кровотока в области «ишемической полутени».

Усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция - одно из центральных звеньев патогенеза ИИ [11]. Нарушение тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза является универсальным фактором церебральной гипоперфузии, вызывающим гиперкоагуляцию и нарушение кровотока как на микро-, так и на макроциркуляторном уровне. В связи с этим именно реперфузионная терапия – наиболее эффективный способ восстановления мозгового кровотока [11].

Около 40 лет назад начались исследования эффективности тромболизиса. К настоящему времени эффективность тромболизиса доказана [83]. Однако тромболизис проводится лишь в 1-3% случаев в связи с большим количеством противопоказаний, высокой частотой развития осложнений, недостаточной эффективностью её при определенной структуре тромбов, сложностью госпитализации больных в первые часы от начала инсульта, высокой стоимостью фибринолитических средств [11]. По данным SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke, международный интернет-регистр по инсультам) в мире системный тромболизис проведен более 86 тыс. пациентам [125].

Основным препаратом для тромболизиса является фибриноселективный тромболитик Альтеплаза – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (рТАП). Альтеплазу вводят из расчета

0,9 мг/кг, максимальная доза 90 мг; 10% общей дозы вводится в/в струйно в течение 1 мин, оставшаяся доза – внутривенно капельно в течение 1 ч.

Механизм действия препарата основан на высоком сродстве к фибрину; рТАП активирует плазминоген, вызывает лизис фибрина и разрушение тромба [28]. Системный тромболитический и антикоагулянтный эффект рТАП менее выражен, чем у других фибринолитиков, что снижает риск развития гипокоагуляции и кровотечения [11]. Однако в литературе имеются данные о возможной нейротоксичности рТАП, обусловленной вазоактивностью, усилением тока кальция внутрь клетки и активацией металлопротеиназ внеклеточного матрикса, которые могут стать причиной нарушения гематоэнцефалического барьера [28; 31; 39].

В многочисленных исследованиях [35; 68; 69; 70; 109; 126; 136] было установлено, что применение рТАП является эффективным видом терапии ишемического инсульта (класс I, уровень A). В 1996 году комиссия США по контролю за продовольственными и лекарственными препаратами (FDA) разрешила внутривенное применение рТАП для лечения ИИ. Решение было принято на основании результатов крупного исследования NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) по изучению эффективности системного тромболизиса [136]. На первом этапе конечной точкой оценки являлся регресс или уменьшение неврологических нарушений по шкале инсульта NIH (National Institutes of Health) на 4 балла и более в течение 24 ч после тромболизиса; на втором – регресс или уменьшение неврологических нарушений к концу 3-го месяца после инсульта. По данным результатов двух этапов исследования тромболизис рТАП, проведенный в течение первых 3 ч от начала заболевания, позволил получить улучшение исхода заболевания на 11-13%. Показатели эффективности системной тромболитической терапии (ТЛТ) сохранялись также спустя один год после инсульта.

Частым осложнением тромболизиса является развитие гематом мозга (ГМ). В исследовании NINDS частота развития «симптомных» ГМ в группе пациентов, которым проводился тромболизис, была значительно выше и составляла 6,4%, тогда как в группе плацебо ГМ произошли лишь в 0,6% случаев. Однако показатели смертности в основной группе (pTAP) через 3 месяца и через год после инсульта были несколько ниже по сравнению с группой контроля (плацебо): 17% и 20% через 3 мес, 24% и 28% через год. [136; 92].

В рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании IST-3 (Third International Stroke Trial), включившем 3035 пациентов, которым тромболизис был проведен в пределах 6 ч от начала инсульта, в течение первой недели также была выявлена высокая частота развития ГМ (7% в основной группе и 1% в группе плацебо) [126]. Также было показано, что при значительно выраженном отеке при КТ головного мозга в момент поступления, благоприятный исход чаще отмечался у пациентов, которым была проведена ТЛТ [83]. Согласно данным Patel и соавт. (2001), обнаружение ишемических изменений на КТ-изображениях головного мозга в первые часы инсульта не связано с неблагоприятным прогнозом после ТЛТ [113].

Степень выраженности неврологической симптоматики и возраст больных являются факторами, определяющими течение и исход ИИ при проведении тромболизиса. В исследовании NINDS пациенты в возрасте менее 75 лет с суммарным баллом по шкале NIHSS менее 20 баллов имели больший потенциал для восстановления нарушенных функций после проведения тромболизиса [109].

Вопрос о сроках проведения системного тромболизиса остается предметом дискуссии. Время от начала ИИ, в пределах которого возможно внутривенное введение тромболитика, окончательно не определено. Во многих мультицентровых исследованиях было показано, что раннее начало

тромболизиса коррелирует с высокой его эффективностью и низким риском развития геморрагических осложнений. В исследованиях ECASS I, ECASS II, ATLANTIS A, ATLANTIS B, включавших 1847 больных, было показано, что тромболизис в пределах 3-4,5 ч инсульта является эффективным методом восстановления кровотока, однако его проведение связано с повышенным риском развития ГМ (5,9% в группе рТАП и 1,7% в группе плацебо) [83]. В группе больных, которым тромболизис проводился в первые 4,5-6 ч инсульта, частота ГМ оказалась выше (6,9% в группе рТАП и 1% в контрольной группе); также увеличилась летальность (15% и 10% соответственно) [35; 94].

Время начала тромболизиса также определяет течение и прогноз ИИ. Тромболизис в первые 90 мин с момента развития неврологической симптоматики коррелирует с более высокой степенью восстановления. В исследовании ECASS III [68] было показано, что при тромболизисе в первые 3 – 4,5 ч восстановление нарушенных функций (от 0 до 1 балла по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней) происходило чаще в основной группе по сравнению с группой плацебо (52,4% и 45,2% соответственно). В связи с этим сроки проведения системного тромболизиса были увеличены до 4,5 ч с некоторыми дополнительными ограничениями.

Sandercock P. и соавт. в 2012 г. провели мета-анализ, включивший 7012 пациентов, получавших ТЛТ в первые 6 ч от начала инсульта [126]. Хороший функциональный исход (0-2 балла по модифицированной шкале Рэнкина) наблюдался чаще у пациентов после тромболизиса по сравнению с группой плацебо (46,3% и 42,1% соответственно). Частота ГМ в течение первой недели составила 7,7% (в группе контроля – 1,8%), летальность в первые 7 сут – 8,9 % (6,4% в группе контроля), однако при длительном наблюдении летальность через 6 месяцев была одинаковой – 19,1% и 18,5% соответственно, что совпадает с данными, полученными в других исследованиях.

Тем не менее, многочисленные исследования доказывают, что проведение тромболизиса в максимально ранние сроки от момента появления первых симптомов инсульта повышает его эффективность, улучшает прогноз и снижает летальность.

На основании проведения контролируемых исследований Американской ассоциацией кардиологов (American Heart Association, АНА), Американской ассоциацией инсульта (American Stroke Association, ASA), а также Европейской организацией по изучению инсульта (European Stroke Organization) были разработаны рекомендации по проведению тромболизиса рТАП [58; 83].

Накопленный опыт системного тромболизиса при ишемическом инсульте дал основание для применения понятия «thrombolysis off label» [83]. Ряд противопоказаний является относительным для проведения тромболизиса: возраст старше 80 лет, “малая” или быстро регрессирующая неврологическая симптоматика (сумма баллов по шкале NIHSS менее 5 баллов), выраженные неврологические нарушения (сумма баллов по шкале NIHSS более 25 баллов), судорожный приступ в начале инсульта, хирургическое вмешательство или черепно-мозговая травма в течение 3 мес до инсульта, инсульт и сахарный диабет в анамнезе, прием оральных антикоагулянтов [9; 43; 67].

При инсульте с легкими неврологическими нарушениями, при котором тромболизис не проводился, в 30% случаев выявлен неблагоприятный прогноз [37; 51; 63; 93; 129]. Последующее клиническое ухудшение, несмотря на легкий неврологический дефицит при поступлении, может быть связано с сохраняющейся окклюзией интракраниальной артерии, выявляемой при ангиовизуализации [120]. Большинство авторов считают, что тромболизис “off label” не приводит к ухудшению показателей безопасности тромболизиса, не увеличивает частоту ГМ и может применяться в клинической практике при тщательной оценке всех противопоказаний [83].

Эффективность и отсутствие нежелательных явлений тромболизиса “off label” можно связать как с обоснованием, так и с соблюдением всех критериев его проведения [9].

Таким образом, системный тромболизис в первые 4,5 ч от начала инсульта в большинстве случаев улучшает функциональный исход заболевания. Начало тромболизиса в максимально ранние сроки от момента развития неврологической симптоматики связано с повышением его эффективности [118]. Проведение тромболизиса связано с риском развития ГМ, однако отбор пациентов, тщательный мониторинг жизненно важных функций, контроль артериального давления снижают риск развития осложнений.

Эффективность таких тромболитических препаратов, как десмотеплаза, тенектеплаза и ретеплаза при инсульте не доказана [83; 117; 140].

Наряду с системным тромболизисом в специализированных центрах проводится селективный тромболизис. Считается, что селективный тромболизис эффективен при окклюзии проксимальной части интракраниальной артерии; кроме того, он приобретает значение при невозможности проведения системного тромболизиса (например, в пределах первых 4,5-6 ч) [83; 96]. В исследовании PROACT II восстановление кровотока в средней мозговой артерии (СМА) с помощью локального введения проурокиназы было достигнуто в 66% случаев по сравнению с 18% в группе пациентов, получавших антикоагулянтную терапию; восстановление нарушенных функций (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0-2 баллов через 3 мес от начала инсульта) в основной группе отмечено в 44% случаев (в 25% - в группе контроля), частота ГМ составила 10% и 2 % соответственно [62]. Противопоказаниями для проведения селективного тромболизиса является время - 6 часов и более от момента инсульта - и противопоказания для проведения системного тромболизиса. В исследовании Mattle и соавт. (2008), которые проводили сравнительный анализ эффективности системного и

селективного тромболизиса при окклюзии проксимальных отделов интракраниальных артерий, восстановление нарушенных функций было достигнуто в 23% и 53% случаев соответственно [103]. Во многих исследованиях показано, что результаты селективного тромболизиса также, как и системного, зависят от сроков его проведения [83; 85]. Тем не менее, общепризнанным положением считается, что системный тромболизис является приоритетным методом [83].

Помимо системного и селективного тромболизиса, имеются данные клинических исследований по совместному их применению. Подобный подход был охарактеризован как «bridging» - концепция, заключающаяся во внутривенном введении более низкой дозы тромболитика (Альтеплазы) с последующим локальным его введением. В исследовании II фазы IMS (Interventional Management of Stroke) проводилась комбинация системного тромболизиса рТАП в дозе 0,6 мг/кг (не более 60 мг) с последующим локальным его введением в случаях сохраняющейся окклюзии по данным ангиографии [139]. В исследование был включен 81 пациент. Суммарная оценка по шкале NIHSS при поступлении в среднем составляла 18 баллов. Частота «симптомных» ГМ составила 9,9%, летальность на 90-е сутки – 16%; эти показатели существенно не отличались от показателей, полученных в исследовании NINDS. Восстановление нарушенных функций (оценка 0-2 балла по модифицированной шкале Рэнкин на 90-е сутки) наблюдалось в 46% случаев. Однако исследование III фазы IMS, включившего 656 пациентов, было прекращено из-за отсутствия преимущества комбинированного применения системного и селективного тромболизиса по сравнению с системным тромболизисом [44].

Наряду с медикаментозной терапией в последние годы активно разрабатываются различные инструментальные методы воздействия на тромб [119]. В настоящее время применяются 4 устройства механической тромбэкстракции, одобренные FDA: система Merci, состоящая из ретривера,

баллонного проводника и микрокатетера и система Penumbra, состоящая из аспирационного насоса, реперфузионного катетера и сепаратора, предназначенные для аспирации тромбов из интракраниальных артерий, а также стентривер Solitaire и стентривер Trevo [110; 127; 131; 137]. В исследование по оценке эффективности системы Merci были включены пациенты в первые 8 ч после инсульта, которым проводилась механическая тромбоэкстракция, а также пациенты после системного тромболизиса с сохраняющейся окклюзией мозговой артерии. Реканализация произошла в 57% случаев, тогда как восстановление нарушенных функций (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 0-2 балла) наблюдалось лишь у 36% пациентов; частота развития «симптомных» ГМ составила 6%; летальность – 34% [130]. В исследованиях по оценке эффективности систем Solitaire и Trevo был выявлен больший процент случаев успешной реканализации и достижения благоприятного исхода по сравнению с пациентами из исследования MERCI, поэтому в настоящее время использование этих методов тромбоэкстракции предпочтительнее [83].

Тем не менее, несмотря на большое количество проведенных исследований по изучению эффективности тромболизиса, лишь системный тромболизис имеет доказательную базу и остается приоритетным методом в остром периоде ишемического инсульта в соответствии с принятыми критериями [83]. Селективный тромболизис и механическая тромбоэкстракция могут применяться при наличии противопоказаний к проведению системного тромболизиса, кроме того, они обоснованы также в случаях окклюзии проксимальной части интракраниальной артерии и отсутствия восстановления кровотока после системного тромболизиса [83].

1.3. Современные методы нейровизуализации при ишемическом инсульте

На современном этапе развития ангионеврологии возрастает значение новейших исследовательских и диагностических методов, позволяющих изучать структуру, кровообращение, метаболизм и функции головного мозга в клинических условиях [10; 20; 155; 157]. Совокупность этих методов объединяется в мировой литературе под названием «нейровизуализация». Современные методы нейро- и ангиовизуализации играют важную роль в быстрой оценке состояния головного мозга при ишемическом инсульте.

Визуализация области ишемии мозга (в том числе пенумбры), оценка ее величины и локализации, исключение ГМ, выявление окклюзии мозговой артерии определяют выбор метода лечения в остром периоде инсульта [83; 128].

При окклюзии интракраниальной артерии ткань мозга в ядре инфаркта погибает очень быстро. Окружающая ядро инфаркта область гипоперфузии (пенумбра) еще некоторое время остается жизнеспособной благодаря коллатеральному кровообращению. Дальнейшая судьба пенумбры («ишемической полутени») зависит от длительности и степени снижения мозгового кровотока [116]; в случае сохраняющейся артериальной окклюзии ядро инфаркта увеличивается и замещает область пенумбры.

Нейро- и ангиовизуализация при ишемическом инсульте включает оценку состояния ткани мозга, экстра- и интракраниальных артерий, мозгового кровотока и области ишемической полутени [124]. Данный подход позволяет исключить ГМ, выделить область инфаркта и область пенумбры, определить степень и уровень артериальной окклюзии, что существенно помогает выбрать тактику лечения, а также оценить прогноз ИИ у каждого пациента.

1.3.1. Компьютерная томография головного мозга в диагностике инфаркта мозга

Несмотря на то, что современные методы визуализации ишемии мозга становятся все более доступными в условиях экстренного поступления больного в стационар, выполнение бесконтрастной КТ в острейшем периоде ИИ позволяет решить вопрос о необходимости проведения тромболизиса [83; 141; 144].

Накоплен большой опыт применения КТ головного мозга при ИИ. Появившись в 1972 г., КТ была ограничена техническими возможностями обнаружения ишемии мозга [14; 22]. Появление в 1988 г. спиральной КТ и в 1992 г. мультиспиральной КТ позволило значительно улучшить диагностику инфарктов мозга [16].

Коэффициент плотности в первые часы ИИ остается в пределах нормальных значений, однако КТ позволяет визуализировать в первые 3 ч инсульта ранние изменения ткани мозга и окклюзию интракраниальной артерии [53; 56; 145]. КТ является недостаточно чувствительным методом в определении небольших кортикальных и субкортикальных очагов ишемии, особенно в бассейне артерий вертебробазилярной системы [80].

К ранним признакам инфаркта мозга относятся: снижение дифференцировки серого и белого вещества головного мозга, сдавление корковых борозд, утрата «ребристой» структуры островка, гиподенсивность, а также появление гиперденсивных участков в СМА – симптом «точки» и «линейная гиперденсивность» СМА [16; 83]. Следует отметить, что выявление ранних признаков ишемии мозга с помощью КТ зависит от объема очага, степени и уровня окклюзии мозговой артерии, времени, прошедшего с момента появления неврологической симптоматики до выполнения нейровизуализационного исследования [52]. Для облегчения поиска ранних признаков инфаркта в бассейне СМА в 2001 г. была

предложена шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score) [115]. Количество баллов по данной шкале более 7 сочетается с благоприятным прогнозом и меньшим процентом летальности после ТЛТ. [98; 104].

Симптом «точки» и «линейная гиперденсивность» СМА - точечное или линейное повышение плотности средней мозговой артерии и ее ветвей - является признаком острого тромбоза или замедления кровотока в сегменте СМА. По некоторым данным, «линейная гиперденсивность» СМА является предиктором неблагоприятного прогноза [33; 102], однако при КТ она обнаруживается лишь в 1/3-1/2 случаев тромбоза СМА [60]. Выявление «линейной гиперденсивности» СМА коррелирует с высокой вероятностью обнаружения области несоответствия (CBF-CBV-mismatch) при КТ-перфузии, что помогает диагностике в случаях отсутствия возможности проведения мультимодального КТ- или МР- исследования [133]. Симптом «точки» – признак образования тромба в дистальных участках СМА, что предполагает эффективность проведения тромболизиса. В исследовании Barber PA и соавт. (2001) инсульт, при котором выявлялся симптом «точки», отличался благоприятным прогнозом, в отличие от инсульта с «линейной гиперденсивностью» СМА [36]. Однако этот признак при остром тромбозе или замедлении кровотока в СМА, несмотря на высокую специфичность (100%), обладает низкой чувствительностью - 38% [95].

В исследованиях von Kummer и соавт. (1997), Nascke и соавт. (1995), Ogawa и соавт. (2007) было показано, что очаг пониженной плотности, занимающий более 1/3 территории кровоснабжения СМА, коррелирует с высоким риском возникновения ГМ и неблагоприятным прогнозом после проведения тромболизиса [83].

Таким образом, КТ головного мозга в острейшем периоде ИИ проводится для подтверждения диагноза и исключения ГМ, а также позволяет принять решение о тактике лечения, оценить клиническое течение и прогноз заболевания.

1.3.2. МРТ головного мозга в диагностике инфаркта мозга

Стандартные режимы МРТ, такие как T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, являются недостаточно чувствительными для выявления ишемии в острейшем периоде инсульта [83]. Наиболее достоверным критерием в диагностике ИИ является изменение интенсивности МР-сигнала от мозга, обнаруживаемое спустя 4-6 ч после инсульта на T2-ВИ, T2-FLAIR и протонно-взвешенных изображениях, на которых инфаркт выявляется в виде очага гиперинтенсивного, а на T1-ВИ – гипоинтенсивного МР-сигнала [16; 32]. Наибольшей чувствительностью (88-100%) и специфичностью (95-100%) в диагностике ИИ, особенно в ранние сроки (первые минуты) от момента развития, обладает диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) [59; 65]. С помощью ДВ-МРТ возможно определение объема очага ишемии, его локализации, выявление относительно небольших по величине корковых и малых глубинных (лакунарных) инфарктов, которые часто не визуализируются при проведении МРТ в стандартных режимах или КТ [83]. Для выявления ГМ в остром периоде инсульта рекомендуется также использовать импульсную последовательность градиентного эхо – режим T2*-ВИ, который наиболее чувствителен к выявлению дезоксигемоглобина и не уступает в точности определения ГМ по сравнению с КТ [86].

1.4. Инструментальная оценка области ишемической полутени

Проблема ишемии мозга является в последние годы центральной в фундаментальных и прикладных исследованиях в области ангионеврологии. Применение новейших исследовательских методов, дающих представление о взаимосвязи и взаимозависимости изменений метаболизма и мозгового кровотока и позволяющих изучать ишемию на молекулярном уровне и ее динамичность во времени, способствовало

накоплению принципиально новых фактов, подтверждению и переоценке существующих представлений [157].

Ранее предполагали, что в процессе развития ишемии мозга возникают три области, различающиеся по показателям кровотока и метаболическим параметрам: центральная – область развивающегося инфаркта мозга; пограничная область, в которой показатели метаболизма и кровотока находятся на грани сохранения и прекращения функции нейронов; коллатеральная область, в которой ткань мозга сохраняет жизнеспособность.

«Ишемическая полутень», или пенумбра (*penumbra* лат. – полутень вокруг крупного солнечного пятна – *umbra*) является одним из важнейших феноменов, изучаемых в настоящее время. С помощью радиоизотопных методов исследования мозгового кровотока было установлено, что вокруг инфаркта («тень») существует область («полутень»), в пределах которой нейроны сохранены, но не функционируют, так как региональный мозговой кровоток здесь достаточен для поддержания жизнеспособности нейронов, но не обеспечивает их функционирование.

При окклюзии мозговой артерии происходит прекращение кровотока в области ее кровоснабжения и формируется область ишемии, так называемое «ядро» инфаркта. В течение некоторого времени оно окружено областью с обратимыми функциональными нарушениями. При быстром восстановлении кровотока нарушения в ткани мозга могут быть незначительными или отсутствовать; клиническая же картина соответствует транзиторной ишемической атаке [29]. Оценка области пенумбры важна как для выбора тактики лечения (тромболизис или нейропротекционная терапия), так и для прогнозирования тяжести течения ИИ.

Благодаря совершенствованию методов нейровизуализации стало возможным исследование мозгового кровотока и метаболизма в области ишемии; однако количественные показатели, характеризующие область

«ишемической полутени», оценка их в динамике ишемического инсульта и при разных его подтипах остаются недостаточно изученными.

Термин «пенумбра» появился более 30 лет назад после экспериментальных исследований J. Astrup, L. Symon и соавт. (1981) [34]. G. Donnan и соавт. (2007) предложили следующее определение: пенумбра – область ишемизированной ткани мозга с нарушением функции нейронов и высокой степенью риска развития инфаркта мозга, а также способностью сохранить свою жизнеспособность при раннем восстановлении кровотока [135]. При отсутствии восстановления мозгового кровотока пенумбра переходит в область необратимых изменений - инфаркт мозга (рис. 1.1).

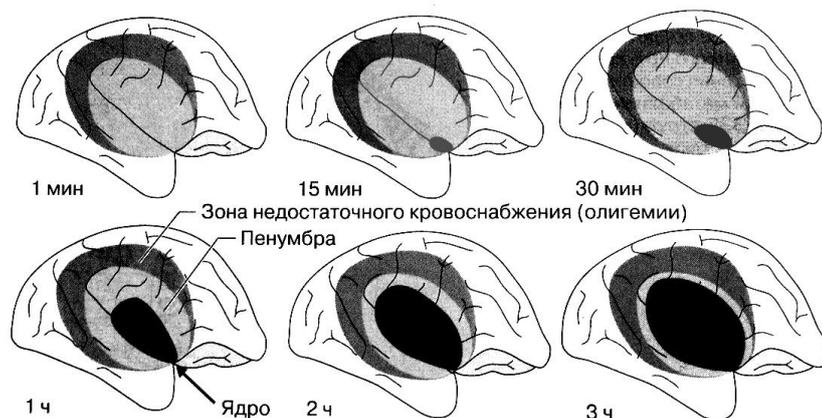


Рисунок 1.1. Динамика пенумбры при отсутствии восстановления кровотока в окклюзированной мозговой артерии (цит. по J-С. Baron) [19].

В области пенумбры у человека мозговой кровоток снижен до 10-23 мл (при норме 58 мл) на 100 г ткани мозга в 1 мин. Установлено также, что кровоток менее 15 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин приводит к «электрическому молчанию», а менее 10 мл – к инфаркту мозга [34].

В области «тени» нейроны гибнут в течение нескольких минут, а в области «полутени» гибель нейронов отсрочена; в ней развиваются гемодинамические и нейрохимические изменения, интенсивно изучаемые в последнее время. Значительная роль в отсроченной гибели нейронов в области ишемической «полутени» принадлежит «окислительному стрессу»,

эксайтотоксичности и апоптозу. В основе окислительного стресса при ишемии мозга лежит резкое усиление окислительных процессов при недостаточности системы антиоксидантной защиты. Эксайтотоксичность обусловлена активацией «глутаматного каскада» при высвобождении избыточного глутамата из пресинаптических окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство. Накопление глутамата и перевозбуждение глутаматных рецепторов приводит к активации $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов, высвобождению Ca^{2+} из внеклеточных депо и активации ряда ферментов – фосфолипазы, ксантиноксидазы, протеазы калпаина, а также накоплению арахидоновой кислоты, усилению процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), деструкции клеточных мембран, развитию апоптоза [6; 99].

Установлено, что динамичность «ишемической полутени» определяется изменениями мозгового кровотока (МК), метаболизма, уровня глутамата, активности кальциевых каналов в различные периоды времени. Это приводит к временным различиям в реакции этой области на терапевтическое вмешательство.

Показано, что нейроны в области «ишемической полутени» могут погибать по механизму апоптоза еще до развития в этой области некроза. В основе апоптоза нейронов, находящихся в области «ишемической полутени», лежит разобщение их связей с другими нейронами. При этом возникает дефицит нейротрофических факторов, необходимых для выживания нейронов в этой области.

В многочисленных исследованиях делались неоднократные попытки установить пороговые значения мозгового кровотока для области ишемии [34; 73; 79; 112].

В настоящее время считается, что нормальный уровень МК соответствует более 50 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин. Гипоперфузия 20-50 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин рассматривается как область олигемии. МК

ниже 20 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин отмечается при ишемии мозга [142]. Порог, при котором область обратимых изменений переходит в область инфаркта мозга определить трудно в связи с вариабельной чувствительностью нейронов к ишемии [73].

В экспериментальных работах определено существование двух порогов гипоперфузии. Когда МК опускается ниже *функционального порога* (18-22 мл на 100 г мозговой ткани в 1 мин) перестают регистрироваться вызванные потенциалы, а электрическая активность на ЭЭГ становится плоской. Если кровоток восстанавливается, функция нейронов нормализуется (как по нейрофизиологическим, так и по клиническим данным). При снижении МК менее 8-10 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин наступает гибель нейронов; этот уровень называют *порогом инфаркта* [19]. Порог инфаркта для серого вещества выше, чем для белого вещества полушарий большого мозга и составляет 20 мл и 12,3 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин соответственно [91]. Область головного мозга, показатели МК в которой находятся между функциональным порогом и порогом инфаркта определяется как «пенумбра».

В первые 3 ч от начала ИИ пенумбра обнаруживается в 90 - 100% случаев, в первые 6 ч – в 75-80% случаев [91]. Жизнеспособность ткани мозга в области пенумбры вариабельна и зависит от уровня окклюзии артерии, развития коллатерального кровообращения, локализации области ишемии (кора большого мозга или белое вещество), бассейна кровоснабжения, уровня глюкозы крови (высокие показатели глюкозы – более 7 ммоль/л коррелируют с менее благоприятным прогнозом), гематокрита, возраста [91].

Развитие необратимых изменений в ткани мозга при ишемии и восстановление функции нейронов зависит не только от показателей мозгового кровотока, но и от продолжительности ишемии. Если снижение МК до 12 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин и ниже поддерживается в течение

2-3 ч, возникает обширный инфаркт мозга. Гибель отдельных нейронов происходит в течение достаточно короткого времени и при более высоком уровне мозгового кровотока [73]. В экспериментальных исследованиях на животных было установлено, что белое вещество мозга обладает меньшей чувствительностью к ишемии, чем кора большого мозга [66].

G.A. Donnan и соавт. (2007) определили следующие признаки, характерные для области «ишемической полутени» (табл.1.2.).

Таблица 1.2. Признаки, характеризующие пенумбру [135]

| | |
|----|---|
| 1. | <i>Область мозга со сниженным кровотоком, в которой физиологические или биохимические показатели характерны для нарушения функции нейронов.</i> |
| 2. | <i>Пенумбра окружает область мозга с необратимыми изменениями («ядро» инфаркта).</i> |
| 3. | <i>Восстановление мозгового кровотока в области ишемической «полутени» способствует поддержанию жизнеспособности нейронов.</i> |
| 4. | <i>Сохранение пенумбры улучшает прогноз инсульта.</i> |

Методами визуализации пенумбры являются: позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), однофотонно-эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), КТ-перфузия, КТ с ксеноновым усилением (Xe-КТ), МРТ-перфузия, метод маркирования артериальных спинов (ASL, arterial spin labeling). Краткая характеристика основных методов, применяемых для оценки области «ишемической полутени» представлена в таблице 1.3 [135].

Таблица 1.3. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте

| Метод | Критерии инфаркта | Критерии пенумбры | Преимущества метода | Недостатки метода |
|-------|--------------------|--|---|--|
| ПЭТ | Область низкого МК | Область, характеризующаяся снижением МК, нормальной интенсивностью поглощения кислорода мозгом и повышением доли кислорода, извлеченного из артериальной крови | Оценка кровотока и метаболизма в области ишемии | Дорогостоящий метод; воздействие ионизирующего излучения |

| | | | | |
|-----------------------|--|--|--|---|
| ОФЭКТ | Область снижения сигнала от РФП на 70% и более | Область снижения сигнала от РФП на 40-70% | ОФЭКТ дополняет МРТ и КТ, недорогой метод, широко применяется в клинической практике | Полуколичественный метод оценки МК; низкое разрешение получаемых изображений, воздействие ионизирующего излучения |
| КТ-перфузия | Область сниженного объемного МК (менее 2 мл на 100 г ткани мозга) | Область сниженного МК, нормального или незначительно повышенного регионального кровенаполнения | Недорогой метод, широко применяется в клинической практике | Ионизирующее излучение, введение РКВ, отсутствие единого способа обработки полученной информации |
| ДВ-МРТ и МРТ-перфузия | Область необратимых изменений на диффузионно-взвешенных изображениях | Диффузионно-перфузионное несоответствие | Хорошее разрешение, высокая чувствительность ДВ-МРТ к ранним признакам ишемии | Противопоказания для проведения МРТ, введение контрастного вещества, отсутствует количественная оценка МК |

Примечания: МК – мозговой кровоток, РФП – радиофармпрепарат, РКВ – рентгенконтрастное вещество

1.4.1. Позитронная эмиссионная томография

ПЭТ является высокоинформативным радиоизотопным методом нейровизуализации, который позволяет одновременно исследовать показатели мозгового кровотока и метаболизма, оценивать эффективность медикаментозного и хирургического лечения [36; 57].

ПЭТ с радиофармацевтическими препаратами – эталонный метод выявления жизнеспособности нейронов. Снижение мозгового кровотока и метаболизма характерно для инфаркта мозга. Значительно выраженное снижение регионального мозгового кровотока в ранние сроки после инсульта является неблагоприятным прогностическим признаком.

Для получения томографических изображений и количественного расчета показателей мозгового кровотока и метаболизма используют изотопы, способные к диффузии, ^{15}O (период полураспада 2 мин) в качестве метки кислорода, а также оксида углерода (CO и CO_2). Для оценки потребления глюкозы применяют флуоридиоксиглюкозу (период полураспада = 110 мин), меченную изотопом ^{18}F [32; 72].

К основным показателям мозгового кровотока и метаболизма относятся: *мозговой кровоток (МК); региональное кровенаполнение* (т.е. объем крови в исследуемых участках мозга (РК); *время, за которое кровь проходит по сосудистому руслу (ВПК=РМК/МК); мозговое перфузионное давление (МПД=1/ВПК); интенсивность поглощения кислорода мозгом (ПК); доля кислорода, извлеченного из артериальной крови (ДИК); потребление глюкозы (ПГ).*

В норме существует линейная зависимость между показателями мозгового кровотока и метаболизма.

При снижении кровоснабжения мозга (мозгового перфузионного давления) первой компенсаторной реакцией сосудистой системы мозга является вазодилатация. При этом происходит постепенное увеличение объема циркулирующей крови, в то время как остальные показатели остаются неизменными. Когда мозговое перфузионное давление достигает нижней границы ауторегуляции и резервные возможности вазодилатации в значительной степени исчерпываются, мозговой кровоток начинает быстро снижаться. Вначале интенсивность поглощения мозгом кислорода компенсируется усилением его извлечения из артериальной крови (стадия олигемии). При уменьшении МК до уровня 25-40 мл/100г/мин ДИК может увеличиться на 50-60% [28].

При дальнейшем снижении кровоснабжения мозга (МДП) происходит уменьшение потребления глюкозы, свидетельствующее о наступлении ишемии с нарушением функции нейронов. О возникновении необратимого

изменения нейронов свидетельствуют показатели интенсивности поглощения мозгом кислорода, не превышающие 1,3-1,5 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин.

Стадии нарушения кровоснабжения мозга и соответствующие изменения показателей мозгового кровотока и метаболизма представлены в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Стадии нарушения кровоснабжения мозга [72]

| Стадия | МПД, % | ПК | МК | ДИК | ПГ |
|---------------|----------|-----|-----|-----------|----|
| Ауторегуляция | 60-100 | Н | Н | Н | Н |
| Олигемия | 40-60 | ↑/Н | ↓ | ↑ | Н |
| Пенумбра | 20-40 | ↑/Н | ↓↓ | ↑↑ | ↓ |
| Инфаркт | менее 20 | ↓ | ↓↓↓ | Различная | ↓↓ |

Примечания: МПД – мозговое перфузионное давление, в процентах от среднего; ПК - интенсивность поглощения кислорода мозгом; МК - мозговой кровоток; ДИК - доля кислорода, извлеченного из артериальной крови; ПГ - потребление глюкозы. Н – нормальная величина. Стрелки указывают направление и выраженность изменений.

Объем области ишемии с резко сниженным поглощением кислорода по данным ПЭТ, проведенной в первые 5-18 ч от момента инсульта, коррелирует с объемом инфаркта мозга по данным КТ, проведенной через 1 мес после инсульта [32].

Раннее восстановление кровоснабжения мозга сопровождается повышением мозгового кровотока. При этом в большинстве случаев отмечается усиление интенсивности поглощения кислорода мозгом. Однако доля извлеченного кислорода остается низкой, свидетельствуя о том, что мозговой кровоток превышает метаболические потребности мозга, т.е. о состоянии «роскошной» перфузии.

Область пенумбры характеризуется снижением мозгового кровотока (ниже 20 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин), увеличением доли кислорода, извлеченного из артериальной крови (более 0,8), а также незначительно выраженным снижением интенсивности поглощения кислорода. О развитии необратимых изменений в области ишемии свидетельствует резкое

снижение поглощения кислорода, а также прогрессирующее снижение доли извлеченного кислорода. Как правило, «судьба» пенумбры решается в первые несколько часов инсульта, однако в некоторых случаях пенумбра может существовать в течение длительного времени, около 16-18 ч [91].

Объем той части пенумбры, в которой развиваются необратимые изменения, может быть различным. Поддержание жизнеспособности нейронов в области «ишемической полутени» является ключевым моментом восстановления нарушенных неврологических функций после инсульта.

Резкое локальное повышение доли извлеченного кислорода при ИИ свидетельствует о нарушении ауторегуляции в этой области мозга. Повышение артериального давления (АД) в таких случаях является компенсаторной реакцией. Любое снижение АД приведет к снижению мозгового перфузионного давления и соответственно мозгового кровотока в области пенумбры. Медикаментозное повышение АД при состоянии «нищей» перфузии может способствовать улучшению показателей мозгового кровотока и метаболизма и соответственно регрессу неврологической симптоматики.

Повышение мозгового кровотока в первые 18 ч от момента инсульта свидетельствует о восстановлении кровоснабжения мозга и предполагает благоприятный прогноз. Выявление обширной области с очень низкими значениями МК и метаболизма через 6 ч от начала инсульта свидетельствует о неблагоприятном прогнозе с высоким риском развития летального исхода. Резкое увеличение доли извлеченного кислорода и снижение мозгового кровотока на фоне стабильных показателей интенсивности поглощения кислорода свидетельствует о поддержании жизнеспособности нейронов в области пенумбры. Более того, факт обнаружения признаков пенумбры вплоть до 18 ч от момента инсульта свидетельствует о целесообразности оценки мозгового кровотока и метаболизма при планировании лечения в

каждом отдельном случае [32]. На рисунке 1.2. представлена динамика пенумбры и инфаркта мозга после окклюзии средней мозговой артерии [57].

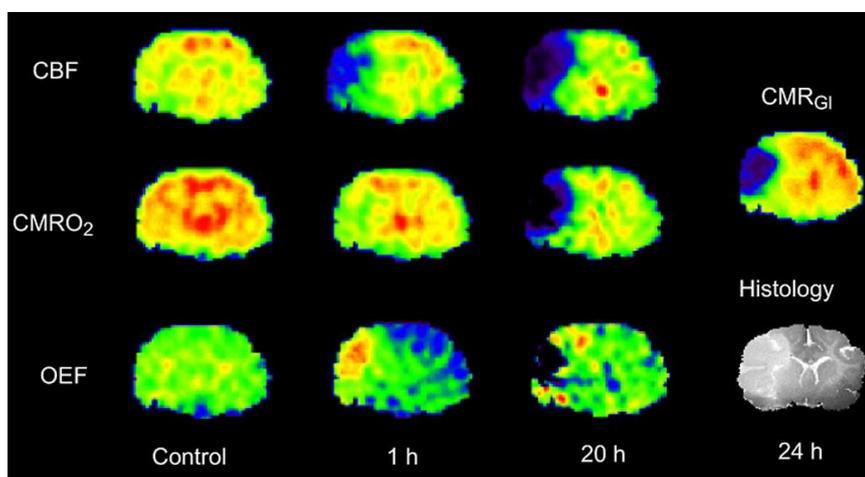


Рисунок 1.2. ПЭТ. Мозговой кровотока и метаболизм через 1 – 20 - 24 ч после окклюзии СМА в экспериментальных условиях. CBF – cerebral blood flow (мозговой кровотока); CBV – cerebral blood volume (региональное кровенаполнение); CMRO₂ – cerebral metabolic rate of oxygen (интенсивность поглощения кислорода); CMRG1 – cerebral metabolic rate of glucose (потребление глюкозы); OEF – oxygen extraction fraction (доля кислорода, извлеченного из артериальной крови). В области ишемии наблюдается снижение CBF; область пенумбры характеризуется повышением OEF, «ядро» инфаркта – снижением CMRO₂ и CMRG1. Инфаркт (через 24 ч после трансформации пенумбры в область необратимых изменений) соответствует области с повышенной OEF.

При ПЭТ область «ишемической полутени» представляет собой область сниженного мозгового кровотока (22-12 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин), нормальных показателей интенсивности поглощения кислорода (выше 65 ммоль на 100 г ткани мозга в 1 мин) и повышенной доли кислорода, извлеченного из артериальной крови. Область с необратимыми нарушениями («ядра» инфаркта) характеризуется снижением интенсивности поглощения кислорода (65 ммоль на 100 г ткани мозга в 1 мин и менее) и мозгового кровотока (12 мл на 100 г ткани мозга в 1 мин и менее) [72; 78]. Проведение ПЭТ с 11-С-флумазенилом (FMZ) и 18-Ф-флуоромизонидазолом (FMISO) также позволяют оценить состояние ишемизированной ткани мозга [73].

1.4.2. КТ-перфузия головного мозга

Определение состояния мозгового кровотока с помощью КТ-перфузии позволяет судить о жизнеспособности нейронов в области ишемии, что является важным при принятии решения о ТЛТ, а также для оценки прогноза заболевания [100].

При КТ-перфузии проводят как визуальный (качественный) анализ изображений, так и количественную либо полуколичественную оценку полученных данных на одном срезе мозга. Метод КТ-перфузии основан на внутривенном введении йодсодержащего контрастного вещества (КВ), прохождение которого по микроциркуляторному руслу отслеживается при помощи серии срезов [16; 105]. Затем строится график зависимости плотности от времени (в артериальную и венозную фазы), на основании которого с помощью различных методов математического анализа временных зависимостей концентрации КВ получают количественные показатели мозгового кровотока и строят перфузионные карты [15]. Рассчитываются следующие показатели: Cerebral Blood Volume (CBV) - региональный объемный кровоток (мл/100г); Cerebral Blood Flow (CBF) – мозговой кровоток (мл/100г/мин); Mean Transit Time (MTT) - среднее время прохождения КВ по сосудистому руслу (с); Time-To-Peak (ТТР) – время достижения максимальной концентрации КВ (с). В отличие от других методов оценки МК, таких как ПЭТ и Хе КТ, при анализе данных КТ перфузии считается, что КВ не диффундирует, не метаболизируется и не адсорбируется в микроциркуляторном русле при прохождении по нему [16].

Преимуществами КТ-перфузии являются: 1) возможность оценки МК вплоть до микроциркуляторного русла и количественного измерения параметров МК, 2) быстрота проведения исследования, 3) низкая чувствительность метода к движениям пациента, что особенно важно в urgentных условиях, 4) меньшее количество противопоказаний по

сравнению с МРТ [83]. КТ-перфузия обладает высокой чувствительностью (68,2% – 96%), особенно при выявлении инфарктов супратенториальной локализации (более 90%), и специфичностью (71,6 – 92,3%) [55; 71; 147]. Wintermark и соавт., сравнивая чувствительность и специфичность КТ-перфузии, установили, что МТТ-карты отличаются большей чувствительностью, а СВФ- и СВV-карты – большей специфичностью при ишемии мозга [147]. Недостатком КТ-перфузии является относительно небольшая область сканирования головного мозга, рентгеновское излучение, необходимость использования йодсодержащих веществ, обладающих риском нефротоксичности, а также низкая чувствительность метода (29%) в диагностике малых инфарктов (менее 3 см²) [71; 84]. Также в исследовании Nana и соавт. было показано, что чувствительность КТ-перфузии зависит от подтипа ИИ. Чувствительность метода при инфарктах мозга, обусловленных атеротромбозом артерий мозга, составила 74%, при инфарктах мозга, обусловленных кардиогенной тромбоэмболией - 92% (p= 0,001) [71].

Наиболее чувствительным параметром при оценке ишемии мозга является среднее время прохождения КВ по сосудистому руслу. Однако этот показатель может удлиниться и при отсутствии значительного снижения МК, например при транзиторной ишемической атаке (ТИА) или в случаях хорошо развитого коллатерального кровообращения [46; 79; 135].

В области «ишемической полутени» происходит снижение мозгового кровотока (СВФ) при сохранном или незначительно увеличенном региональном кровотоке (СВV), так называемое «СВФ/МТТ-СВV mismatch». В «ядре» же инфаркта происходит резкое снижение как СВФ, так и СВV (табл. 1.5.) [100; 135]. Восстановление кровотока в области ишемии характеризуется увеличением показателей СВФ и СВV.

Таблица 1.5. Изменения параметров мозгового кровотока при ишемии по данным КТ-перфузии

| | MTT | rCBF | rCBV |
|----------|-----|------|------|
| Пенумбра | ↑↑ | ↓ | ↑/= |
| Инфаркт | ↑↑↑ | ↓↓ | ↓ |

Показатели МК выше в сером веществе мозга. MTT составляет от 2,5 до 8 сек; TTP - от 12,6 до 16,0 сек; CBV - от 2,0 до 15,0 мл/100 г; CBF - от 25 до 60 мл/100г/мин [32; 40].

В области ишемии МК снижен более чем на 34% по сравнению с симметричной областью в противоположном «здоровом» полушарии мозга, а среднее время транзита увеличено более чем на 145% [91; 148]. В этой области, включающей в себя как необратимые изменения ткани мозга, т.е. инфаркт, так и пенумбру, значение регионального кровенаполнения 2 мл на 100 г ткани мозга представляет собой пороговую величину, ниже которой возникает инфаркт мозга [148]. В другом исследовании снижение МК в области ишемии на 31% и более по сравнению с симметричной областью в контралатеральном полушарии являлось пороговым значением для инфаркта мозга (с показателями чувствительности и специфичности – 72%) [47]. По некоторым данным, среди перфузионных параметров относительный показатель CBF (rCBF) обладает самой высокой чувствительностью (83.3%) и специфичностью (98.5%) при оценке области пенумбры [132].

Определение МК в острейшем периоде ИИ позволяет прогнозировать эффективность тромболизиса и течение инсульта; большой объем области гипоперфузии при ИИ является фактором риска развития ГМ после проведения системного тромболизиса.

Yassi N. и соавт. (2013) показали, что задержка прохождения КВ по сосудистому руслу в области гипоперфузии мозга более 14 сек связана с высоким риском развития ГМ [151].

В другом исследовании было показано, что выраженное снижение относительных показателей CBV и CBF также связано с риском развития ГМ [82]. Считается, что степень восстановления ниже у тех пациентов, у которых по данным КТ-перфузии объем области «пенумбры» составляет менее 30% от общего объема ишемии [149]. Имеются также данные об изучении параметров МК при малых глубинных (лакунарных) инфарктах мозга. В исследовании Yamada M. и соавт. (2004) показано, что у пациентов с нарастанием степени неврологических нарушений в течение первых 7 сут инсульта было выявлено снижение относительных показателей МТТ и CBF в первые 24 ч по сравнению с группой контроля (без отрицательной динамики) [150].

Таким образом, КТ-перфузия имеет большую диагностическую и прогностическую ценность в острейшем периоде ИИ, позволяя количественно и качественно оценить область ишемии, дифференцировать область потенциально жизнеспособной ткани и «ядро» инфаркта и прогнозировать течение заболевания. Тем не менее, следует помнить, что абсолютные значения перфузионных параметров отличаются вариабельностью в зависимости от гемодинамических показателей (сердечного выброса) и обработки данных, что требует проведения дальнейших исследований и разработки более стандартизованных алгоритмов построения и оценки перфузионных карт.

1.4.3. Визуализация пенумбры с помощью комбинированного применения ДВ-МРТ и МРТ-перфузии

Комбинированное применение диффузионно-взвешенной МРТ и МРТ-перфузии позволяет судить о сохранности нейронов в области пенумбры, которая существует в течение более длительного, чем полагали ранее, периода.

ДВ-MPT - технология получения изображений с помощью эхопланарной импульсной последовательности «спиновое эхо» основана на измерении диффузии воды в каждом участке мозга (вокселе). Основной количественной характеристикой диффузии является измеряемый коэффициент диффузии – ИКД. Нормальные значения ИКД в сером веществе головного мозга варьирует в пределах $(0.89 \pm 0.04) \times 10^{-3}$ мм²/сек, в белом веществе - $(0.70 \pm 0.03) \times 10^{-3}$ мм²/сек [74].

Патофизиологические процессы при ишемии мозга приводят к нарушению работы K^+/Na^+ - насоса и, как следствие, к развитию цитотоксического отека, который сопровождается замедлением диффузии воды во внеклеточном пространстве.

В острейшей стадии инсульта (первые 6 ч с момента возникновения неврологических симптомов) интенсивность МР-сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях увеличивается, при этом, соответственно, уменьшается ИКД, который составляет в среднем менее 0.63×10^{-3} мм²/сек [83; 91].

Во многих исследованиях показано, что чувствительность и специфичность диффузионно-взвешенной МРТ при ишемии мозга достигает 99-100% и 86-98% соответственно, а низкие показатели ИКД связаны с неблагоприятным прогнозом [42; 123].

МРТ-перфузия позволяет получить представление о состоянии МК, в том числе выявить область сниженного кровотока - гипоперфузии, которая соответствует пенумбре. В настоящее время существуют два метода МРТ перфузии: метод, основанный на анализе прохождения контрастного вещества по сосудистому руслу и метод маркирования артериальных спинов.

Все получаемые при МРТ показатели являются полуколичественными (относительными), так как вычисляются путем сравнения с симметричной областью контралатерального полушария большого мозга.

Область с задержкой КВ по сравнению с симметричной областью контралатерального полушария большого мозга от 2 до 6 с соответствует «обратимой» гипоперфузии. Область с задержкой контрастного вещества более 6 с свидетельствует о «необратимой» гипоперфузии и соответствует инфаркту мозга [108].

ДВ-МРТ оценивает объем ткани мозга с необратимыми изменениями, а МРТ-перфузия – ткани мозга с пониженным кровотоком. Разница между этими двумя объемами (ткань мозга с нарушенной перфузией минус ткань мозга с патологической диффузией) позволяет приблизительно оценить величину пенумбры и, соответственно, теоретически определить объем области мозга, которую можно сохранить с помощью медикаментозной терапии [143]. Однако до сих пор не достигнуто соглашения, какой именно показатель МРТ-перфузии считать специфичным для выявления области измененной перфузии – среднее время транзита контрастного вещества или время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества и какие пороговые значения необходимо использовать [50]. Кроме того, с помощью МРТ-перфузии не всегда можно четко дифференцировать область пенумбры и прилежащую к ней область олигемии; переоценка объема «ишемической полутени» снижает точность данного метода [48].

Тем не менее, диффузионно-перфузионное несоответствие считается предиктором увеличения объема инфаркта головного мозга [87]. У более чем 75% пациентов с ИИ в первые 6 ч от развития неврологической симптоматики объем области перфузионных изменений преобладает над диффузионными изменениями, что является основанием для проведения реперфузионной или нейропротекторной терапии [64].

Объем ишемии в рамках диффузионно-перфузионного несоответствия зависит от уровня окклюзии, развития коллатерального кровообращения, степени и длительности снижения МК. Причины окклюзии многообразны (тромбоэмболия, атеротромбоз), что также может оказывать влияние на

динамику ишемического очага. Однако различные аспекты течения инсульта в зависимости от его подтипа остаются все еще неизученными. В исследовании Kim H.J. и соавт. (2008) анализировались особенности кардиогенного эмболического и атеротромботического подтипов ИИ при окклюзии СМА с помощью ДВ-МРТ и МРТ-перфузии [87]. У пациентов с кардиогенным эмболическим подтипом ИИ тяжесть неврологического дефицита и площадь очага при ДВ-МРТ при поступлении оказались больше, чем у пациентов с атеротромботической окклюзией СМА, хотя пациенты с кардиогенной эмболией имели тенденцию к более высокой степени восстановления к 5 сут от начала инсульта ($p=0,08$). Увеличение объема очага к 5 сут инсульта произошло в 87,8% случаев, в том числе в 89,5% случаев с кардиогенным эмболическим инсультом и в 86,5 % случаев – с атеротромботическим инсультом. В группе с кардиогенной эмболией наблюдался больший прирост объема инфаркта по сравнению с группой пациентов с атеротромбозом. При анализе локализации очагов в группе с кардиогенным эмболическим инсультом частота корково-подкорковых инфарктов статистически значимо отличалась от группы с атеротромботическим инсультом и составила 36,8%, тогда как в группе с атеротромбозом наиболее часто встречались подкорковые инфаркты. В дальнейшем Kim S.J. (2011) и соавт. обнаружили, что у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипом инсульта, несмотря на отсутствие различий объема выявленной пенумбры при поступлении, степень выраженности дефицита МК оказалась выше у пациентов с кардиогенным эмболическим инсультом ($p=0,001$) [89].

Полученные данные согласуются с более ранними исследованиями, в которых окклюзия артерии вследствие эмболии ассоциирована с более обширными областями инфаркта и более тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с атеротромботической окклюзией артерии головного мозга [75; 138]. Возможно, причина более тяжелого течения

кардиогенного эмболического инсульта кроется в том, что окклюзия эмболом происходит внезапно на фоне недостаточно развитого коллатерального кровообращения, в то время как атеросклеротическая окклюзия происходит постепенно с формированием коллатерального кровообращения и толерантности к ишемии [89].

Метод МРТ-перфузии, основанный на маркировании артериальных спинов («намагниченности» крови до начала пассажа ее по сосудистому руслу), не требует введения КВ и позволяет проводить количественную оценку МК. Существуют две технологии маркирования артериальных спинов: непрерывная и импульсная. При непрерывной технологии спины крови, проходящие через область ишемии, многократно инвертируются, усиливая сигнал кровотока. Недостатком метода является длительная обработка полученной информации, измерение только МК, преимуществом – неинвазивность метода и отсутствие необходимости применения КВ [41].

Таким образом, ткань мозга, находящаяся в условиях гипоперфузии и гипоксии, но при этом первоначально жизнеспособная, постепенно трансформируется в инфаркт, в результате каскада гемодинамических и метаболических изменений, вызванных ишемией мозга. Трансформация ткани мозга с потенциально обратимыми изменениями в область необратимых изменений – это процесс, изменяющийся во времени и пространстве, при котором инфаркт достигает максимальной величины через и даже спустя 24 ч после окклюзии мозговой артерии. Визуализация пенумбры как фактора, определяющего потенциальную жизнеспособность ткани мозга, влияет на выбор тактики лечения ишемического инсульта. Прогноз инсульта зависит от локализации и объема жизнеспособной ткани, сохранившейся в результате лечения.

1.5. Диагностика патологии артерий головного мозга в остром периоде ишемического инсульта

Ведущие позиции в диагностике патологии сосудистой системы головного мозга занимают методы ультразвуковой диагностики, с помощью которых можно получить данные о динамике атеросклероза (АС) магистральных артерий головы (МАГ), степени атеростеноза и атеротромбоза, а также структурных особенностях атеросклеротических бляшек. Это имеет исключительно важное значение для разработки показаний и оценки эффективности как медикаментозных, так и хирургических методов лечения и профилактики НМК.

Наиболее точным методом диагностики патологии артерий головного мозга принято считать рентгеноконтрастную дигитальную субтракционную ангиографию (РКА) [83]. Однако инвазивность метода РКА, а также развитие новейших неинвазивных методов диагностики привело к тому, что сегодня этот метод все более становится эндоваскулярной лечебной процедурой и приобретает прикладные, вспомогательные функции при операциях на артериях головного мозга (перкутанной транслюминальной ангиопластики со стентированием).

В настоящее время все большее распространение получает неинвазивный метод исследования сосудистой системы головного мозга – магнитно-резонансная ангиография (МРА). К основным достоинствам МРА относят отсутствие лучевой нагрузки, возможность получения изображения в любой плоскости, естественный контраст от движущейся крови, отсутствие артефактов от костной ткани, высокая дифференциация мягких тканей. Однако МРА интракраниальных артерий больше подходит для выявления окклюзии проксимальной части артерий головного мозга, оставаясь менее точным в диагностике окклюзии дистальных ветвей мозговых артерий [83]. По данным S. Bash и соавт. (2005), T. Hirai и соавт. (2002) чувствительность

бесконтрастной МРА в 3 dTOF – режиме составляет 60-80% при стенозе мозговой артерии и 80-90% при окклюзии ее [38; 77].

Другим методом исследования и получения изображения сосудов головного мозга является спиральная КТ-ангиография, чувствительность и специфичность которой в диагностике окклюзий интракраниальных артерий высока и составляет 92-100% и 82-100% соответственно [83]. Важным достоинством метода спиральной КТ-ангиографии является возможность трехмерной реконструкции, позволяющей воспроизводить пространственно-топографические взаимоотношения артериального круга большого мозга и других интракраниальных частей экстрацеребральных артерий. Однако рентгеновское облучение, необходимость применять КВ делают этот метод, конкурентный МРА, более дорогим и менее универсальным для применения в повседневной практике.

В литературе большое внимание уделяется *изучению структуры атеросклеротической бляшки (АСБ)*, значению ее состава для развития цереброваскулярных осложнений и возможностей ее визуализации с помощью МРТ [155]. Новейшие высокоразрешающие модификации МРТ с высокой точностью позволяют выявлять такие структурные компоненты бляшек, как кровоизлияния, кальцификаты, фиброзный и липидный компоненты, очаги некроза [49; 134; 152]. Высокопольная МРТ с высокоразрешающими изображениями позволяет распознать область стеноза артерии, его протяженность и состояние кровотока в ней и не уступает по своей чувствительности и специфичности дуплексному сканированию (96% и 93% против 75% и 63% соответственно) [146]. Информация о структуре АСБ, получаемая с помощью высокоразрешающей МРТ, наряду с клиническими данными и результатами других методов обследования больных, имеет значение для оценки риска возникновения НМК. Так, увеличение количества атероматозных масс или кровоизлияния в АСБ могут способствовать разрыву ее покрышки, увеличению объема

атеросклеротической бляшки с последующим тромбозом внутренней сонной артерии (ВСА). Кроме того, выход на поверхность атеросклеротической бляшки потенциально эмбологенного материала (атероматозных масс, участков кальциноза) может привести к эмболии дистальных отделов ВСА и ее ветвей.

Картина атеросклеротической бляшки определяется сочетаниями различных компонентов, обладающих свойствами как гипо- (участки кальциноза), так и гиперинтенсивных (атероматозные массы, участки фиброза, «ожелезненные» волокнистые структуры) МР-сигналов. Развитие технологий МРТ, в частности повышение чувствительности катушек, позволяет визуализировать стенку артерий на томографах с силой поля 3 Т. Контрастное усиление позволяет более точно оценить состояние стенки магистральных артерий головы и экстракраниальных артерий и основные структурные компоненты атеросклеротических бляшек.

Следует отметить, что визуализация структуры тромба – предмет особого внимания при КТ и МРТ. Как уже было сказано выше, МР - и КТ-признаки окклюзии артерий мозга тромбом проявляются симптомом «линейной гиперденсивности» СМА и симптомом «точки» на КТ-изображениях, изменением сигнала от СМА (так называемый «блуминг-артефакт») на МР-изображениях с последовательностью градиентное эхо [97].

Вопрос, определяет ли структура тромба его картину при визуализации и его чувствительность к фибринолитическим средствам, более освещен в экспериментальных исследованиях. На моделях животных установлено, что «белые» тромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, проявляли резистентность к воздействию фибринолитических средств, в то время как «красные» тромбы с высоким содержанием эритроцитов, оказались чувствительными к фибринолитикам [106]. Предварительные данные, полученные при исследовании больных, показали, что при инсульте,

обусловленном парадоксальной эмболией, тромбозом, содержащим большое количество эритроцитов, более чувствительны к фибринолитическим средствам. Установлено, что возникновение гипертензивного сигнала и «блуминг-артефакта» от СМА было связано с высоким содержанием эритроцитов в тромбе, а отсутствие этих признаков свидетельствовало о высоком содержании фибрина в тромбе [97].

Таким образом, применение современных диагностических технологий позволяет уже в первые минуты ИИ оценить степень изменений головного мозга и является важным в определении тактики ведения больного. Клинические и визуализационные аспекты различных подтипов ИИ, включая оценку МК в области ишемии, остаются малоизученными и требуют проведения дальнейших исследований.

Ишемическая «полутень», или пенумбра, – один из важнейших феноменов, изучаемых в настоящее время в ангионеврологии. Обнаружение пенумбры свидетельствует о целесообразности оценки МК при планировании лечения (тромболизиса или нейропротекционной терапии), а также важно для прогнозирования тяжести течения ИИ. Однако при большом разнообразии инструментальных методов выявления пенумбры отсутствуют стандартизированные подходы к количественной оценке пороговых значений мозгового кровотока и единые алгоритмы верификации пенумбры, что требует проведения дальнейших исследований.

ГЛАВА 2. Материал и методы исследования

Настоящая работа выполнена в Научном центре неврологии РАМН: клиническая часть – во 2-ом неврологическом отделении (отделение острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии), нейровизуализационная часть - в отделении лучевой диагностики.

2.1. Характеристика больных с острым инсультом

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, Me 62 [56;71].

Распределение обследованных больных с ИИ по возрасту и полу представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1. Распределение больных по возрасту и полу

| Пол | Возраст, лет | | | |
|---------------|--------------|-----------|-----------|-----------|
| | 32-50 | 51-60 | 61-70 | старше 70 |
| Мужской | 9 | 20 | 16 | 10 |
| Женский | 4 | 5 | 12 | 14 |
| Итого: | 13 | 25 | 28 | 24 |

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 (установленный кардиостимулятор, металлические имплантанты, ферромагнитные и электронные имплантанты, кровоостанавливающие клипсы, масса тела превышающая максимальную для прибора, аллергия на КС).

В *основную группу* вошел 61 пациент с ИИ в возрасте от 32 до 76 лет, Me 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.

Критериями включения пациентов в эту группу являлись время от начала инсульта не более 4,5 часов, возраст от 18 до 80 лет, подтверждение очага ишемии при МРТ в режиме ДВИ, величина очага менее 1/3 бассейна СМА, оценка по шкале NIHSS от 5 до 25 баллов, уровень гликемии от 2,7 до 22 ммоль/л, МНО - не выше 1,7 при применении антикоагулянтов, получение письменного информированного согласия больного или его родственников на проведение системного тромболизиса.

В *контрольную группу* вошли 29 пациентов с ишемическим инсультом в возрасте от 32 до 85 лет, Me 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 включающая гипотензивные средства, антиагреганты, антикоагулянты (при прогрессирующем течении атеротромботического инсульта, при подтвержденном кардиогенном эмболическом инсульте, для

профилактики тромбоэмболии артерий легочного ствола), статины, нейропротекторы.

У 69% пациентов диагностирована ишемическая болезнь сердца, мерцательная аритмия – 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 (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Распределение больных в зависимости от сопутствующей соматической патологии

| Патология | Количество больных (%) |
|---|------------------------|
| Артериальная гипертония | 79 (88%) |
| Атеросклероз | 61 (68%) |
| Сочетание АГ и АС | 54 (60%) |
| Дисциркуляторная энцефалопатия | 27 (30%) |
| ТИА и острые НМК в анамнезе | 14 (16%) |
| Мерцательная аритмия | 33 (37%) |
| Постинфарктный кардиосклероз | 22 (24%) |
| Ишемическая болезнь сердца | 62 (69%) |
| Хроническая сердечная недостаточность | 25 (28%) |
| Сахарный диабет | 19 (21%) |
| Варикозная болезнь вен нижних конечностей | 17 (19%) |
| Хронический бронхит | 17 (19%) |
| Хронический гастродуоденит | 15 (16%) |
| Хронический пиелонефрит | 6 (7%) |
| Желчнокаменная болезнь | 10 (11%) |
| Мочекаменная болезнь | 7 (8%) |
| Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки | 6 (7%) |
| Ожирение | 15 (17%) |
| Ревматизм | 4 (4%) |

Определение патогенетического подтипа ИИ проводилось в соответствии с классификацией и методическими рекомендациями, разработанными в НЦН РАМН [11].

Оценку выраженности неврологического дефицита проводили при помощи шкалы инсульта Национальных институтов здоровья [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)]; степени восстановления - при помощи модифицированной шкалы Рэнкина [modified Rankins scale (mRs)] и индекса активности повседневной жизни Бартел [Barthel Index (BI)].

Оценка по шкале NIHSS имеет большое значение для планирования и оценки эффективности системного тромболизиса, позволяет оценить степень восстановления неврологических нарушений [83; 13].

В основе шкалы NIHSS лежит оценка уровня сознания, зрительных функций, анозогнозии, двигательных, координаторных, речевых и чувствительных нарушений [45]. Минимальная оценка по шкале инсульта НИИ соответствует 0 баллов, максимальная – 42 балла. Отсутствие неврологического дефицита по шкале инсульта НИИ оценивалось как 0 баллов; от 1 до 6 баллов - неврологический дефицит определялся как легкой степени тяжести; от 7 до 13 баллов - средней степени тяжести; 14 баллов и более – как значительно выраженный неврологический дефицит, соответствующий тяжелому инсульту. Суммарный балл по шкале NIHSS оценивался при поступлении, на 3-и, 7-е и 21-е сут; при проведении системного тромболизиса оценка давалась до и через 24 ч после системного тромболизиса, а также на 3-и, 7-е и 21-е сут ИИ. Значительным регрессом неврологического дефицита считалось уменьшение суммарного балла по шкале инсульта NIHSS к 24 ч от начала тромболизиса на 4 и более баллов; умеренным - менее 4 баллов. Для оценки динамики неврологического дефицита в основной и контрольной группе рассчитывался декремент суммарного балла (Δ NIHSS) на 2 сут ($\text{NIHSS 2 сут} - \text{NIHSS 1 сут}$), 3 сут

(NIHSS 3 сут - NIHSS 1 сут), 7 сут (NIHSS 7 сут - NIHSS 1 сут), 21сут (NIHSS 21 сут - NIHSS 1 сут).

Индекс Бартел применяется для оценки повседневной активности пациента и имеет диапазон значений от 0 до 100 баллов [101]. Индекс Barthel оценивался в 1-е и 21-е сут от начала ИИ. Сумма баллов от 0 до 49 соответствовало тяжелой инвалидизации, от 50 до 74 - умеренной инвалидизации и от 75 до 100 – легкому ограничению или отсутствию ограничения повседневной активности.

Модифицированная шкала Рэнкина используется для оценки функционального исхода [121]. По модифицированной шкале Рэнкина полная степень функционального восстановления с отсутствием неврологического дефицита соответствует 0 баллов, максимальная оценка по этой шкале в 6 баллов соответствует смерти пациента.

2.2. Характеристика методов исследования

Помимо традиционного клинического обследования каждому больному проводился ряд инструментальных и лабораторных исследований:

- для оценки состояния магистральной артерий головы и интракраниальных артерий проводилось ультразвуковое дуплексное сканирование, МР- или КТ-ангиография;

- для уточнения патогенетического подтипа ИИ и оценки состояния сердечно-сосудистой системы проводилось исследование сердца, включающее ЭКГ, в том числе суточное мониторирование (при отсутствии постоянной формы фибрилляции предсердий), и ЭХО-КГ (трансторакальная, в некоторых случаях чреспищеводная);

- нейроофтальмологическое и отоневрологическое обследование;

- общий и биохимический (глюкоза, липидный профиль, электролиты, мочевины, креатинин, печеночные трансаминазы) анализы крови; исследование коагулологических показателей (гематокрит, фибриноген, МНО, протромбиновое время, протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время, фибринолитическая активность плазмы крови, антиген к фактору фон Виллебранда). В некоторых случаях выполнялось исследование факторов свертывания крови, гомоцистеина, волчаночного антикоагулянта и антител к кардиолипину.

Методы нейровизуализации

Всем пациентам при поступлении, а также на 2-3 и 20-21 сутки ИИ проводилась МРТ головного мозга в стандартных режимах 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. 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. Оценка реканализации мозговых артерий исследовалась с помощью МР- или КТ-ангиографии до проведения, по окончании и через 24 ч после системного тромболитика.

2.2.1. Магнитно-резонансная томография головного мозга

Исследования пациентов проводилось на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ включала в себя стандартные режимы исследования (T2-ВИ, T1-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ) и диффузионно-

взвешенную МРТ (ДВ МРТ). Общее время исследования составляло 16 мин. Стандартные режимы исследования оценивались с помощью программы для работы с медицинским изображением eFilm Workstation.

МРТ выполнялась в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях. Срезы в аксиальной плоскости были параллельны условной линии между нижним краем гипофиза и дном четвертого желудочка, что позволяло устранить артефакты от цереброспинальной жидкости, влияющие на качество изображений.

Стандартные режимы МРТ включали в себя:

- T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), получаемые с помощью импульсной последовательности спиновое эхо и характеризующиеся следующими параметрами: TR (Time Repetition)=4500ms, TE (Time Echo)=100ms, averages=2, dist. factor (gap) 30% (1,5 mm), FOV (Field of View)=250 mm, matrix 256x256 pixel, slice thickness=5 mm, flipangle=150 deg, время исследования 2 мин 50 с.

- T1-взвешенные изображения (T1-ВИ), получаемые с помощью импульсной последовательности спиновое эхо, характеризующиеся параметрами: TR =500 ms, TE=8,1 ms, averages=2, dist. factor (gap) 30% (1,5 mm), FOV=250 mm, matrix 256x256 pixel, slice thickness=5 mm, flip angle=90 deg, время исследования 3 мин 16 с.

- Исследования в режиме T2-FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) были получены с помощью импульсной последовательности инверсия-восстановление, с параметрами: TR =9000 ms, TE=115 ms, TI (Inversion Time)=2500 ms, averages=1, dist. factor (gap) 30% (1,5 mm), FOV=250 mm, matrix 256x256 pixel, slice thickness=5 mm, flip angle=90 deg, время исследования 4 мин 12 с.

С помощью режима FLAIR происходит подавление МР-сигнала от цереброспинальной жидкости, которая имеет гипоинтенсивный сигнал, что улучшает визуализацию как области ишемии, так и очаговых изменений в

белом веществе полушарий большого мозга, особенно в перивентрикулярных и подкорковых областях. В режиме T2-FLAIR также определялась площадь инфаркта на 21-е сутки, в мм².

- T2*-взвешенные изображения (T2*-ВИ), получаемые с помощью импульсной последовательности градиентное эхо, со следующими параметрами: TR =800 ms, TE=26 ms, averages=2, dist. factor (gap) 30% (1,5 mm), FOV=250 mm, matrix 256x256 pixel, slice thickness=5 mm, flip angle=20 deg, время исследования 4 мин 30 с.

Этот режим МРТ обладает высокой чувствительностью к дезоксигемоглобину, который имеет гипоинтенсивный МР-сигнал, и позволяет исключить ГМ, а также выявить признаки геморрагической трансформации в области инфаркта.

- Диффузионно – взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) – технология получения изображений с помощью диффузионно-взвешенной эхо-планарной импульсной последовательности (Diffusion-Weighted Echoplanar Imaging), основанная на оценке скорости диффузии свободной (внеклеточной) воды в каждом участке мозга (вокселе). Основная количественная характеристика диффузии – измеряемый коэффициент диффузии (ИКД; ADC – Apparent Diffusion Coefficient). ИКД определяется как средний квадрат расстояния, пройденный молекулой воды за единицу времени (мм²/с). При замедлении диффузии воды во внеклеточном пространстве в области ишемии ИКД снижается, что сопровождается снижением интенсивности МР-сигнала на ИКД-картах и его повышением на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ). Таким образом, ДВ-МРТ позволяет дать как визуальную, так и количественную оценку области необратимых изменений. ДВ-МРТ характеризовалась следующими параметрами: TR =4300 ms, TE=119 ms, averages=3, dist. factor (gap) 30% (1,5 mm), FOV=250 mm, matrix 256x256 pixel, slice thickness=5 mm, b-value (0; 500; 1000) с построением ИКД-карт. Время исследования 1 мин 36 с.

По данным ДВ-МРТ у пациентов с ИИ рассчитывалась площадь очага ишемии ($b=1000$) в динамике (при поступлении, на 2-3, 10-е сут), в мм^2 .

Измерение площади необратимых изменений на ДВИ производилось путем выделения зоны «интереса» на срезе с максимальным диаметром очага ишемии с последующей обработкой данных при помощи стандартного программного обеспечения.

Для оценки динамики области необратимых изменений по данным ДВИ нами был введен показатель, отражающий увеличение площади инфаркта на 3-и сутки: разница площади инфаркта между 3-ми и 1-ми сут - $\Delta S_{\text{ДВИ}}_{3-1}$ сут (мм^2). Также был введен показатель, отражающий степень прироста площади инфаркта к 3-им сут инсульта ($r\Delta S_{\text{ДВИ}}_{1-3}$), который рассчитывался как отношение разности площади очага между 3-ми и 1-ми сут к площади очага в 1-е сут инсульта: $r\Delta S_{\text{ДВИ}}_{1-3}$ сут = $(S_{\text{ДВИ}}_{3\text{сут}} - S_{\text{ДВИ}}_{1\text{сут}} / S_{\text{ДВИ}}_{1\text{сут}}) \times 100\%$.

2.2.2. Перфузионная компьютерная томография

КТ – перфузия оценивается визуально по картам, построенным для каждого из параметров, а также количественно по их абсолютным и относительным значениям в соответствующих областях головного мозга.

Оценка МК проводилась с помощью КТ-перфузии на мультиспиральном 16-срезовом компьютерном томографе "Philips Brilliance 16P" компании Royal Philips Electronics (Голландия) с автоматическим инжектором контрастного вещества (КВ). Сканирование проводилось на уровне очага ишемии, определенного с помощью предварительно выполненной ДВ-МРТ. Для обработки данных использовалось программное обеспечение из пакета Extended BrillianceWorkspace компании Royal Philips Electronics (Голландия). Протокол перфузионного исследования заключается

в быстром введении йодсодержащего КВ (объемом 40 мл со скоростью 5 мл/сек), во время которого проводится динамическое сканирование исследуемой области. Результатом сканирования является 180 КТ-изображений в аксиальной плоскости, которые соответствуют 4 срезам головного мозга толщиной 0,8см.

На срезе выделялись несколько областей интереса (ROI – region of interest), для которых рассчитывались средние значения показателей церебральной гемодинамики и строился график «время-плотность».

Для получения количественной оценки церебральной перфузии определялась артериальная (поступление КВ) и венозная (выведение КВ) функции. Анализ временных зависимостей концентрации КВ для получения количественных характеристик церебральной гемодинамики осуществлялся с помощью метода обратной свертки (деконволюции) [15] и формировались графики «время-плотность» в выделенной на срезе области интереса [23]. График зависимости плотности от времени (time-density curve, TDC) строился на основании данных об изменении рентгеновской плотности в каждом элементе (пикселе) среза прямо пропорционально изменению концентрации КВ по мере его прохождения в сосудистом русле [16]. Для получения исходных значений плотности используются первые срезы, выполненные еще до поступления КВ в сосудистое русло головного мозга, так называемые базовые уровни КТ-плотности. Вычитание базовых уровней из всех контраст-усиленных изображений в серии их позволяет построить график изменения концентрации КВ в каждом пикселе среза [15]. Полученные графики «время-плотность» являются основой для дальнейшего расчета перфузионных параметров и построения перфузионных карт (рис.2.1).

Рассчитывались следующие перфузионные параметры: CBV – cerebral blood volume, МТТ – mean transit time, CBF – cerebral blood flow, ТТР – time to

peak; согласно «принципу центрального объема» эти параметры связаны между собой следующей характеристикой: $CBF = CBV/MTT$ [15].

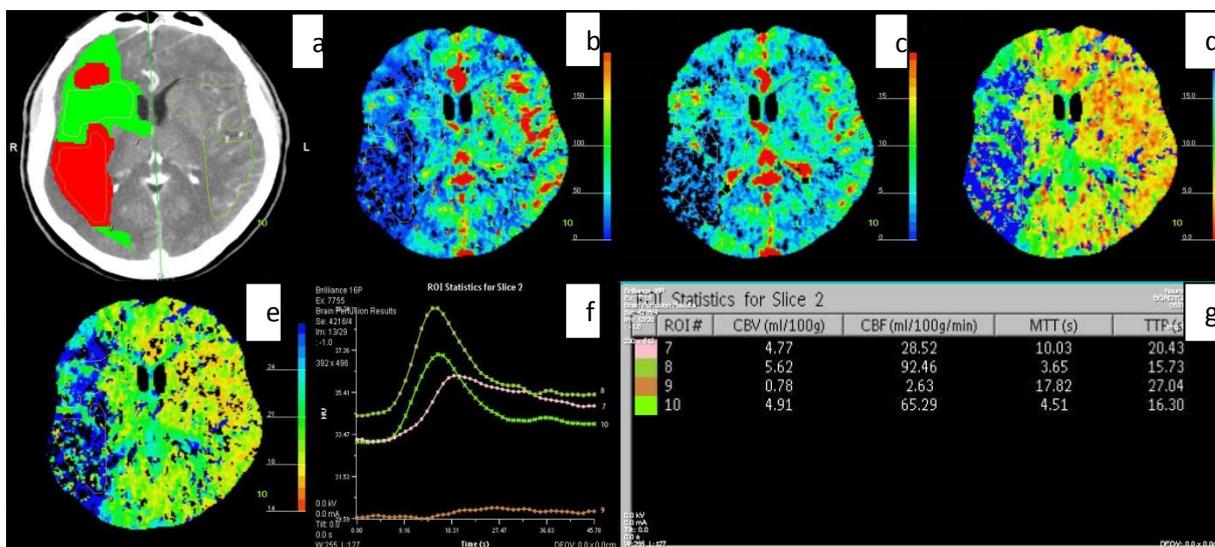


Рисунок 2.1. КТ-перфузия через 2 ч от начала инсульта. Пациент Б., 53 лет, с инфарктом в правом полушарии большого мозга. а) КТ-перфузия с картированием пенумбры (обозначена зеленым цветом) и «ядра» инфаркта (обозначено красным цветом); б) карта CBF – значительно выраженное снижение CBF в «ядре» инфаркта; в) карта CBV – значительно выраженное снижение CBV в «ядре» инфаркта; д, е) MTT- и TTP-карты - область гипоперфузии в правом полушарии большого мозга; ф) графики «время – плотность» для выбранных областей; г) количественная оценка перфузионных параметров в выбранных областях: 7 и 9 – показатели перфузии в области пенумбры и «ядра» инфаркта, 8 и 10 – показатели перфузии в симметричных областях контралатерального полушария.

Для выполнения протокола и последующей реконструкции изображений требовалось от 7 до 15 мин. Доза облучения при КТ-перфузии составляла 2,0-3,4 мЗв, доза облучения при проведении КТ головы – 1,5-2,5 мЗв.

По данным КТ-перфузии рассчитывались следующие показатели:

- площадь ядра инфаркта в динамике (при поступлении, на 3-и, 21-е сут) по данным CBV-карт, мм²;
- площадь пенумбры в динамике (при поступлении, на 3-и, 21-е сут), которая соответствовала области несовпадения площади гипоперфузии по картам MTT и CBV (MTT-CBV mismatch), мм²;

- среднее время прохождения контрастного вещества (МТТ) по карте МТТ в динамике (при поступлении, на 3-и, 21-е сут) в области «ядра» инфаркта, пенумбры, а также в симметричной области противоположного, «здорового» полушария, в секундах;

- относительный показатель МТТ (rМТТ) рассчитывался как отношение МТТ в «ядре» инфаркта или в пенумбре к МТТ в симметричной области противоположного полушария;

- объем мозгового кровотока (региональное кровенаполнение, СВV) по карте СВV в динамике (при поступлении, на 3-и, 21-е сут) в области «ядра» инфаркта, пенумбры, а также в симметричной области противоположного, «здорового» полушария, в мл/100г;

- относительный показатель СВV (rСВV) рассчитывался как отношение СВV в ядре инфаркта или в пенумбре к СВV в симметричной области противоположного полушария;

- мозговой кровоток (СВF) по карте СВF (при поступлении, на 3-и, 21-е сут) в области «ядра» инфаркта, пенумбры, а также в симметричной области противоположного, «здорового» полушария, в мл/100г/мин;

- относительный СВF (rСВF) рассчитывался как отношение СВF в ядре инфаркта или пенумбре к СВF в симметричной области противоположного полушария;

- время достижения максимальной концентрации КВ (ТТР) по карте ТТР в динамике (при поступлении, на 3-и, 21-е сутки) в области «ядра» инфаркта, пенумбры, а также в симметричной области противоположного, «здорового» полушария, в секундах;

- относительный ТТР (rТТР) рассчитывался как отношение ТТР в ядре инфаркта или в пенумбре к ТТР в симметричной области противоположного полушария.

Измерение площади области гипоперфузии производилось путем выделения ее на картах СВV и МТТ.

2.3. Статистическая обработка данных

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 сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводился анализ таблиц 2x2 с вычислением χ^2 -квадрата. Для анализа связи признаков применялся непараметрический метод Спирмена; при значении коэффициента корреляции $|r| \leq 0,25$ связь расценивалась как слабая, при $0,25 < |r| < 0,75$, при $|r| \geq 0,75$ – сильная [21].

Для уточнения клинических и томографических маркеров неблагоприятного исхода острого периода инсульта (оценка по шкале Рэнкина 4 балла и более), нами был проведен ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic) с применением пакета компьютерных прикладных программ MedCalc 5.00.020 Statistical Software для Windows. Используемой нами программой были построены ROC кривые для ряда клинических и томографических показателей. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

С помощью данной программы также нами были определены значения следующих характеристик диагностического метода определения маркера неблагоприятного исхода инсульта: чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР),

прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР). *Чувствительность (Specificity)* – доля (процент) пациентов с истинно-положительным результатом теста среди всех лиц, имеющих изучаемую патологию. Рассчитывается как отношение истинно-положительных результатов диагностического теста к общему числу заболевших. *Специфичность (Sensitivity)* – доля (процент) пациентов с истинно-отрицательным результатом теста среди всех лиц, не имеющих изучаемой патологии. Определяется как отношение истинно-отрицательным результатам к общему числу пациентов без заболевания. *Прогностическая ценность положительного результата (Positive predictive value)* – доля (процент) истинно-положительных результатов теста среди всех положительных результатов теста (вероятность наличия заболевания при положительном результате теста). *Прогностическая ценность отрицательного результата (Negative predictive value)* – доля (процент) истинно-отрицательных результатов теста от общего числа всех отрицательных результатов теста (вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста).

Прогностическая ценность зависит от чувствительности и специфичности диагностического теста, а также распространенности заболевания в исследуемой популяции. Чем чувствительнее тест, тем выше прогностическая ценность его отрицательного результата; чем специфичнее тест, тем выше прогностическая ценность его положительного результата.

При построении ROC кривой по оси абсцисс откладываются значения 1-специфичность (%), по оси ординат – чувствительности (%) для разных точек и вычисляется оптимальная пороговая величина показателя (сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности), а также площадь под ROC кривой – AUC (Area Under Curve). Площадь под характеристической кривой диагностического теста колеблется в пределах от 0,5 (неинформативный тест) до 1 (точный тест) [153].

ГЛАВА 3. Результаты клинического исследования

В исследование включены 90 больных в остром периоде инсульта в бассейне артерий каротидной системы, поступивших в первые 24 ч от начала развития неврологической симптоматики, из них - 55 (61%) мужчин и 35 (39%) женщин, в возрасте от 32 и до 85 лет, Me 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) и у 9 пациентов - лакунарный инсульт (ЛИ) (из них 4 мужчин и 5 женщин). Также в исследование вошли трое мужчин с ИИ, обусловленным коагулопатией (КП). Распределение пациентов по основным подтипам инсульта представлено в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Распределение пациентов по основным подтипам ИИ

| Подтипы ИИ | | АТИ | | КЭИ | | ЛИ | | Коагулопатия | |
|---------------|--------|-----|---|-----|----|-----|---|--------------|---|
| Число больных | | 29 | | 49 | | 9 | | 3 | |
| Мужчин | Женщин | 23 | 6 | 25 | 24 | 4 | 5 | 3 | - |
| % | | 32% | | 55% | | 10% | | 3% | |

Сопутствующая соматическая патология у большинства пациентов была представлена ишемической болезнью сердца (ИБС), мерцательной аритмией (МА), постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), сахарным диабетом (СД). Данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2. Распределение пациентов по сопутствующей соматической патологии

| Подтипы ИИ | Патология | | | | |
|------------|-----------|----------|----------|----------|----------|
| | ИБС | МА | ПИКС | СД | ДЭП |
| АТИ (n=29) | 15 (52%) | - | 6 (21%) | 4 (14%) | 10 (34%) |
| КЭИ (n=49) | 43 (88%) | 33 (67%) | 16 (33%) | 12 (24%) | 12 (24%) |
| ЛИ (n=9) | 4 (44%) | - | - | 3 (33%) | 5 (56%) |

Примечание: ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия

Распределение больных по основному сосудистому заболеванию представлено в таблице 3.3.

Таблица 3.3. Распределение пациентов по основному сосудистому заболеванию

| Подтипы ИИ | АС | АГ | Сочетание АС и АГ |
|--------------------|------------------|-----------------|-------------------|
| АТИ (n=29) | 29 (100%) | 25 (86%) | 25 (86%) |
| КЭИ (n=49) | 24 (49%) | 44 (90%) | 22 (45%) |
| ЛИ (n=9) | 8 (89%) | 9 (100%) | 8 (89%) |
| Коагулопатия (n=3) | 2 | 1 | 1 |

Предшествующие цереброваскулярные события (ТИА, острые НМК) наблюдались у 4 (14%) пациентов с АТИ, у 8 (16%) пациентов с КЭИ и у 2 пациентов с ЛИ. Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) чаще встречалась у пациентов с ЛИ - в 56% случаев, у больных с АТИ и КЭИ – в 34% и 24% случаев соответственно.

Гипотензивную терапию до развития ИИ получали 34 (38%) пациента, антиагрегантную – 8 (9%), из 49 больных с КЭИ антикоагулянтную терапию получали 4 человека, антиаритмическую – 16 (33%) человек.

Злоупотребление алкоголем и курение в анамнезе было выявлено у 15 (17%) и 37 (41%) больных соответственно; частота злоупотребления алкоголем была приблизительно одинакова у пациентов с АТИ и КЭИ (17% и 16% соответственно).

Наибольшее количество курящих больных было выявлено в подгруппе АТИ - 21 (72%) человек, в группе пациентов с КЭИ курение наблюдалось в 9 (18%) случаях. Среди пациентов, которым проводилась базисная терапия (*контрольная* группа), курящие пациенты имели более выраженную неврологическую симптоматику как в 1-е, так и в 21-е сут острого периода инсульта, а также менее благоприятный функциональный исход по сравнению с некурящими больными. В первые 24 ч инсульта у некурящих

пациентов контрольной группы (n=17) медиана суммарного балла по шкале инсульта NIH составила 9 [5; 10], в группе курящих пациентов (n=12) – 12 [8;16], $p=0,02$. Суммарный балл по шкале инсульта NIH на 21-е сутки у некурящих больных составил 2 [1; 7], а у курящих - 8 [5; 10], $p=0,01$. Медиана оценки по модифицированной шкале Рэнкина составила 2 [0; 2] и 3 [2; 4] соответственно, $p=0,03$. В группе пациентов, которым проводился системный тромболизис (*основная* группа), подобных различий выявлено не было.

Из сопутствующей кардиальной патологии у 25 (28%) пациентов была выявлена хроническая сердечная недостаточность (ХСН), у 8 больных - I стадии, у 17 – II стадии, порок митрального клапана (МК) наблюдался у 6 пациентов, порок аортального клапана (АК) – у 2 больных, их сочетание – в 4-х случаях, у 3-х больных - эндокардит (у 1 – инфекционный, у 2 – неинфекционный (возвратно-бородавчатый и Лимбана-Сакса), дилатационная кардиомиопатия была выявлена у 1 больного.

Оценка степени выраженности неврологического дефицита и тяжесть ИИ при поступлении, а также динамика неврологических нарушений проводилась с помощью шкалы инсульта Национальных Институтов Здоровья [National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)]. Оценка уровня сознания, зрительных функций, анозогнозии, двигательных, координаторных, речевых и чувствительных нарушений с помощью шкалы NIHSS проводилась при поступлении, через 24 ч, через 72 ч, 7-е и 21-е сут от начала заболевания.

При поступлении преобладали пациенты со средней степенью выраженности неврологической симптоматики и тяжелым инсультом. Неврологический дефицит средней степени тяжести (оценка по шкале инсульта NIH от 7 до 13 баллов) наблюдался у 40 (45%) больных, тяжелый инсульт (14 и более баллов) был выявлен у 39 (43%) пациентов; у 11 (12%) больных при поступлении наблюдался легкий неврологический дефицит (от

1 до 6 баллов). Суммарный балл по шкале инсульта NIH в момент поступления составил от 4 до 21 балла, Me 13 [9; 16]. Распределение пациентов по тяжести инсульта представлено на рисунке 3.1.

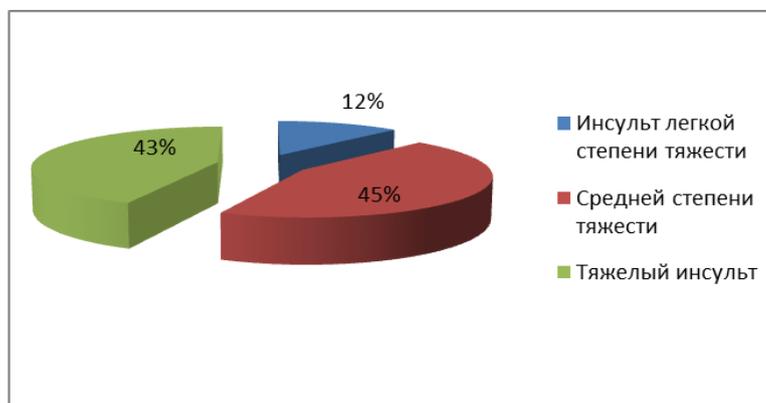


Рисунок 3.1. Выраженность неврологического дефицита в первые 24 ч ИИ.

Индекс Barthel применялся для оценки функциональной активности и независимости пациента. При поступлении индекс Barthel колебался от 10 до 85 баллов, медиана индекса Barthel составила 20 [20; 30]. Полная или значительная потеря функциональной независимости (0-49 баллов) при поступлении наблюдалась у большинства 82 (91%) пациентов: в 97%, 90% и 75% случаев АТИ, КЭИ и ЛИ соответственно.

Суммарный балл по шкале инсульта NIH на момент поступления в первые сутки ИИ и выраженность неврологической симптоматики при различных подтипах ИИ представлены в таблицах 3.4 и 3.5.

Таблица 3.4. Оценка неврологического дефицита у пациентов с различными подтипами ИИ при поступлении (по шкале инсульта NIH)

| Шкала | Подтипы ИИ | | | | | | |
|----------------|-------------------|------------|------------|-------------------|-------------|---|-----------|
| | Общий балл (n=90) | АТИ (n=29) | КЭИ (n=49) | р между АТИ и КЭИ | ЛИ (n=9) | р | КП (n=3) |
| NIHSS | 13 [9;16] | 14 [9;16] | 13 [9;16] | 0,72 | 7 [7;9] | <0,001 ¹ 0,004 ² | 13 [7;17] |
| Индекс Barthel | 20 [20;30] | 20 [20;25] | 20 [15;35] | 0,64 | 30 [20; 40] | 0,07 ¹ 0,19 ² | 20[10;30] |

Примечания: ¹ – уровень статистической значимости разницы показателей между ЛИ и АТИ; ² – уровень статистической значимости разницы показателей между ЛИ и КЭИ

Таблица 3.5. Степень выраженности неврологических нарушений в первые 24 ч инсульта при различных его подтипах

| Степень выраженности неврологических нарушений | Подтипы ИИ | | | | |
|--|--------------|------------|------------|----------|----------|
| | Всего (n=90) | АТИ (n=29) | КЭИ (n=49) | ЛИ (n=9) | КП (n=3) |
| Легкая | 11 (12%) | 2 (7%) | 6 (12%) | 3 (33%) | |
| Средняя | 40 (45%) | 11 (38%) | 21 (43%) | 6 (67%) | 2 |
| Тяжелая | 39 (43%) | 16 (55%) | 22 (45%) | | 1 |

При сопоставлении пациентов с различными подтипами ИИ было выявлено, что наиболее часто тяжелый инсульт наблюдался у пациентов с АТИ и КЭИ (в 55% и 45% случаев соответственно), легкая неврологическая симптоматика у больных с этими подтипами ИИ встречалась редко – в 7% и

12% случаев соответственно. Инсульт средней степени тяжести чаще встречался у пациентов с ЛИ - в 67% случаев (рис. 3.2).

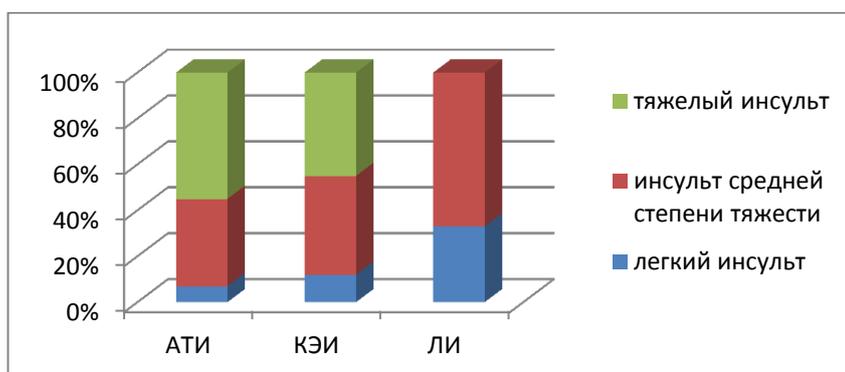


Рисунок 3.2. Распределение пациентов с АТИ, КЭИ и ЛИ по тяжести неврологической симптоматики при поступлении.

В неврологическом статусе при поступлении (в первые 24 ч от момента заболевания) отмечались:

- двигательные нарушения – у 89 (99%) пациентов (гемипарез у 84 (93%), монопарез руки - у 3-х, монопарез ноги - у 2-х пациентов);
- речевые нарушения – у 83 (92%) пациентов (у 40 (44%) больных - афазия, у 43 (48%) - дизартрия);
- глазодвигательные нарушения – у 45 (50%) пациентов;
- центральный парез мимической мускулатуры – у 96 (96%) пациентов;
- гемианопсия – у 13 (14%) больных;
- нарушение чувствительности – у 51 (57%) пациентов.

Для уточнения патогенетического подтипа ИИ и оценки состояния сердечно-сосудистой системы всем пациентам выполнялась ЭХО-КГ (трансторакальная и при необходимости – чреспищеводная). Оценивались такие параметры, как фракция выброса (ФВ), величина левого предсердия (ЛП), изменения клапанов сердца, наличие зон гипо- и акинезии левого желудочка (ЛЖ), состояние ушка ЛП.

ФВ у пациентов колебалась от 29 и до 80%, Ме 63 [56; 70], увеличение ЛП наблюдалось у 46 (51%) пациентов, причем у большинства пациентов (28

(85%)) с МА. Гипокинезия сегментов ЛЖ обнаруживалась в 17 (20%) случаев, в большинстве случаев КЭИ (71%-12 больных), гипертрофия миокарда ЛЖ – у 55 (63%) пациентов. При исследовании клапанов сердца пороки МК выявлялись у 10 (11%) больных, АК – у 6 (7%) пациентов. Тромб в ушке ЛП был выявлен у 4 пациентов, аневризма ЛЖ или пристеночный тромб в области верхушки ЛЖ - у 4 пациентов. Миксома ЛП была выявлена в одном случае.

При проведении ДС МАГ у пациентов с АТИ стеноз ВСА до 50% на стороне инфаркта наблюдался в 8 (27%), 50-69% - в 4 (14%), более 70% - в 17 (59%) случаях соответственно, из них тромбоз ВСА произошел у 15 пациентов. Умеренная степень стеноза у пациентов с АТИ наблюдалась у 6 (21%) больных, выраженная – у 4 (14%), критический стеноз был обнаружен у 2 больных, у пациентов с КЭИ и ЛИ в подавляющем большинстве случаев атеростеноз ВСА диагностирован не был (таблица 3.6).

Таблица 3.6. Атеростеноз ВСА при различных подтипах инсульта

| Степень стеноза ВСА (%) | АТИ | КЭИ | ЛИ |
|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Нет изменений | | 25 (53%) | 8 (73%) |
| Окклюзия | 15 (54%) | 9 (19%) | |
| До 29% | 1 | 7 (15%) | 1 |
| 30-49% | 6 (21%) | 5(11%) | 2 |
| 50-69% | 4 (14%) | 1 | |
| 70-99% | 2 (7%) | | |

При анализе лабораторных данных на момент поступления глюкоза крови колебалась в пределах 2,7-13,8 ммоль/л, Ме 6,2 [5,4; 7,6]; повышение глюкозы крови было выявлено в 33% случаях (у 30 больных). В *основной группе* была выявлена прямая умеренная корреляция между уровнем

глюкозы в первые сутки и суммарным баллом по шкале инсульта NIH на 21-е сут, а также оценкой функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина: $r=0,28$ ($p=0,04$) и $r=0,33$ ($p=0,008$) соответственно. В основной группе при АТИ ($n=21$) была выявлена умеренная прямая корреляция между уровнем глюкозы в первые сутки и суммарным баллом по шкале инсульта NIH к концу острого периода (21-е сут), а также оценкой степени функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина: **$r=0,6$** ($p=0,004$) и **$r=0,54$** ($p=0,01$) соответственно. У пациентов с КЭИ подобной взаимосвязи не наблюдалось. Уровень глюкозы крови у пациентов с АТИ в основной группе составил 6,2 ммоль/л [5,8; 7,1], у пациентов с КЭИ 6,1 [5,4; 8,2], $p=0,66$. У пациентов с АТИ при повышении уровня глюкозы при поступлении выше 6,3 ммоль/л отмечался более высокий суммарный балл NIHSS на 21-е сут ИИ - Ме 8 [6; 13] ($n=15$) и менее благоприятный функциональный исход по модифицированной шкале Рэнкина – Ме 3 [3; 4] ($n=16$), чем у пациентов с нормальным уровнем глюкозы – Ме 4 [2; 9] и 2,5 [1,5; 3] ($n=5$) соответственно. Однако полученная разница была статистически незначима: для суммарного балла по шкале инсульта NIH и оценки по шкале Рэнкина ($p=0,26$ и $p=0,17$ соответственно).

Показатели холестерина в крови и ЛПНП варьировали от 3,1 и 11,6 ммоль/л и от 1,02 до 5,22 ммоль/л, Ме 5,8 [4,9; 6,7] и 2,66 [2,09; 3,29] соответственно. Повышение уровня холестерина наблюдалось у 18 пациентов с АТИ (63 %), у 6 больных с ЛИ (67 %), у 11 пациентов с КЭИ (23%). Уровень холестерина в крови у пациентов в основной группе при АТИ составил 6,3 ммоль/л [5,5; 7], при КЭИ был в пределах нормальных значений - 5 ммоль/л [4,3; 6], что было достоверно ниже по сравнению с уровнем холестерина у пациентов с АТИ ($p=0,004$). Также была выявлена прямая умеренная корреляция у пациентов с АТИ в **основной** группе между уровнем холестерина в крови и выраженностью неврологического дефицита в первые сутки, **$r=0,45$** ($p=0,039$).

Антиген к фактору фон Виллебранда у пациентов с АГ был повышен в 74% случаев (n=19).

Лечение пациентов с ИИ проводилось в условиях палат интенсивной терапии.

3.1. Клиническая характеристика основной и контрольной групп

В *основную* группу был включен 61 пациент в возрасте от 32 до 76 лет, Me 61[55; 69], из них 41 (67%) мужчина и 20 (33%) женщин.

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 (рис. 3.3).

Системный тромболизис rt-PA в дозе 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг) проводился в первые 4,5 ч от начала инсульта, 10% дозы препарата вводилось внутривенно струйно, 90% - внутривенно капельно в течение 1 ч.

Время от момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар колебалось в пределах от 40 и до 245 мин, Me 135 [110; 165]. Время с момента поступления пациентов до начала проведения системного тромболизиса («от двери до иглы») составило от 15 до 90 мин, Me 40 [30; 55]. Временной интервал между началом инсульта и проведением тромболизиса составил 70 – 270 мин, Me 180 [150; 200]. В нашем исследовании не было выявлено взаимосвязи между временем от начала развития неврологической симптоматики до проведения

тромболизиса и динамикой ИИ через 24 часа, на 3-и, 7-е и 21-е сутки ($p>0,05$).

В *контрольную* группу вошли 29 больных с ИИ в возрасте от 32 до 85 лет, Ме 67 лет [57; 71], из них 14 (48%) мужчин и 15 (52%) женщин. Суммарный балл по шкале инсульта NIH при поступлении в стационар в этой группе составил от 2 до 20 баллов, Ме 9 [7; 13]. В 8 (28%) случаях был диагностирован АТИ, в 13 (45%) - КЭИ, ЛИ – 7 (24%) больных и у 1 больного – другой уточненной этиологии (коагулопатия - 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, Ме 19 [12,5; 23].

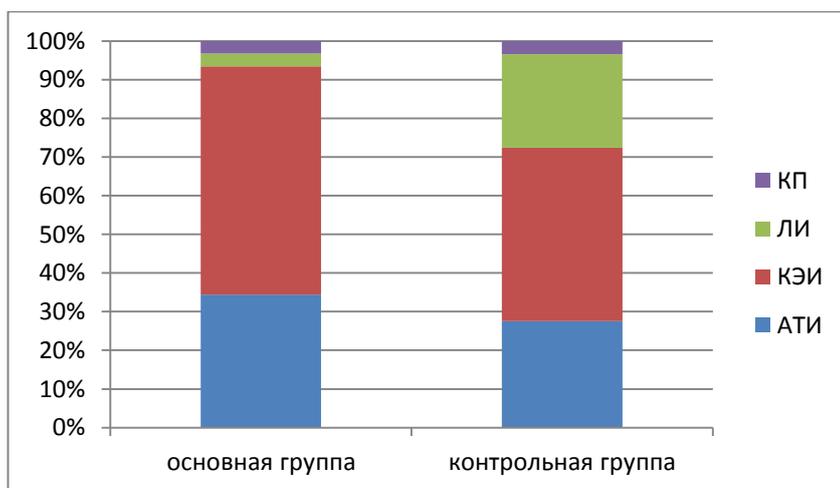


Рисунок 3.3. Распределение подтипов ишемического инсульта в основной и контрольной группах.

Таким образом, в основной группе преобладали пациенты с тяжелым инсультом, в контрольной – с инсультом средней степени тяжести.

Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по полу, возрасту, степень неврологических нарушений была больше в основной группе, по степени повседневной активности пациенты существенно не

различались. Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7. Сравнительная характеристика пациентов основной и контрольной групп в первые 24 ч инсульта

| Характеристика | Группа 1 (основная) | Группа 2 (контрольная) | р |
|----------------------------|--|--|--------------|
| 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 |
| Суммарный балл НИИ в 1 сут | 14 [11; 16] | 9 [7; 12] | 0,003 |
| Индекс Barthel в 1 сут | 20 [20; 30] | 25 [20; 45] | 0,06 |

При анализе неврологического дефицита в группах с различными подтипами инсульта в первые 24 ч существенных отличий между АТИ и КЭИ выявлено не было. Пациенты с ЛИ контрольной группы имели менее тяжелые неврологические нарушения, однако разница была недостоверной (табл. 3.8).

Таблица 3.8. Оценка неврологического дефицита по шкале инсульта НИИ в первые 24 ч при различных подтипах инсульта

| Шкала | | 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 ¹ и р ² | 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 НИИ 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

Длительность АГ у больных *основной* группы варьировала от 2 до 30 лет, Ме 9 [7; 12]; у пациентов контрольной группы – от 1 года до 55 лет, Ме 10 [10; 15]. Уровень рабочего систолического АД у пациентов основной группы составил от 120 до 140 мм рт. ст., Ме 130 [120; 140]; диастолического – от 80 до 90 мм рт. ст., Ме 80 [80; 80].

Уровень рабочего систолического АД у пациентов *контрольной* группы колебался от 130 до 170 мм.рт.ст, Ме 130 [130; 140]; диастолического – от 80 до 100 мм.рт.ст, Ме 80 [80; 80]. В контрольной группе была выявлена умеренная обратная корреляция между уровнем рабочего систолического АД и декрементом индекса Бартел между 21 и 1 сут, $r=-0,46$ ($p=0,04$); умеренная прямая корреляция между рабочим диастолическим АД и суммарным баллом по шкале инсульта NIH на 21-е сут: $r=0,5$ ($p=0,027$). Также отмечалась умеренная прямая корреляция между уровнем рабочего диастолического АД и степенью функционального восстановления в конце острого периода ИИ (на 21 сут) по модифицированной шкале Рэнкина: $r=0,6$ ($p=0,02$).

Уровень систолического АД у больных *основной* группы при поступлении в стационар составил от 120 до 270 мм рт. ст., Ме 160 [140; 180], уровень диастолического АД от 75 до 120 мм рт. ст., Ме 90 [80; 100]. В большинстве наблюдений (у 41 пациента - 67%) уровень систолического АД находился в пределах от 160 до 179 мм рт. ст. В связи с повышением систолического АД свыше 190 мм рт. ст. в 10 (16%) случаях перед проведением системного тромболизиса потребовалось применение гипотензивных препаратов.

Уровень систолического АД у больных *контрольной* группы при поступлении в стационар составил от 130 до 230 мм рт. ст., Ме 160 [140; 180], уровень диастолического АД от 80 до 120 мм рт. ст., Ме 100 [90; 100].

В основной и в контрольной группах не было выявлено достоверной взаимосвязи между уровнем АД при поступлении и выраженностью неврологической симптоматики в 1-е, через 24 часа, 3-и, 7-е и 21-е сутки ИИ,

а также степенью функционального восстановления в конце острого периода инсульта.

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 (табл. 3.9).

Таблица 3.9. Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH

| Суммарный балл по шкале инсульта NIH | NIH 1 сут | NIH через 24 часа | p_{1-2} | NIH 3 сут | p_{1-3} | NIH 7 сут | p_{1-7} | NIH 21 сут | p_{1-21} |
|--------------------------------------|------------|-------------------|--------------|------------|-----------|-----------|-----------|------------|------------|
| Основная группа | 14 [11;16] | 10 [6;14] | <0,001 | 10 [4; 13] | <0,001 | 7 [3;12] | <0,001 | 4 [2; 9] | <0,001 |
| Контрольная группа | 9 [7; 12] | 9 [7; 12] | без динамики | 8 [5;10] | <0,001 | 6 [3; 9] | <0,001 | 4 [2; 8] | <0,001 |
| p | <0,001 | 0,6 | | 0,6 | | 0,5 | | 0,7 | |

Примечания: p_{1-2} – уровень статистической значимости различий суммарного балла по NIHSS между 1-ми и 2-ми сут; p_{1-3} – между 1-ми и 3-ми сут; p_{1-7} – между 1-ми и 7-ми сут; p_{1-21} – между 1-ми и 21-ми сутками; p – уровень статистической значимости по NIHSS между группами.

В *основной группе* через 24 часа после тромболизиса произошло достоверное уменьшение выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIH, $p < 0,001$. В *контрольной* же группе на 2-е сут суммарный балл по шкале инсульта NIH находился в пределах исходных значений, достоверное его уменьшение происходило на 3-и сутки при $p < 0,001$ (рис. 3.4).

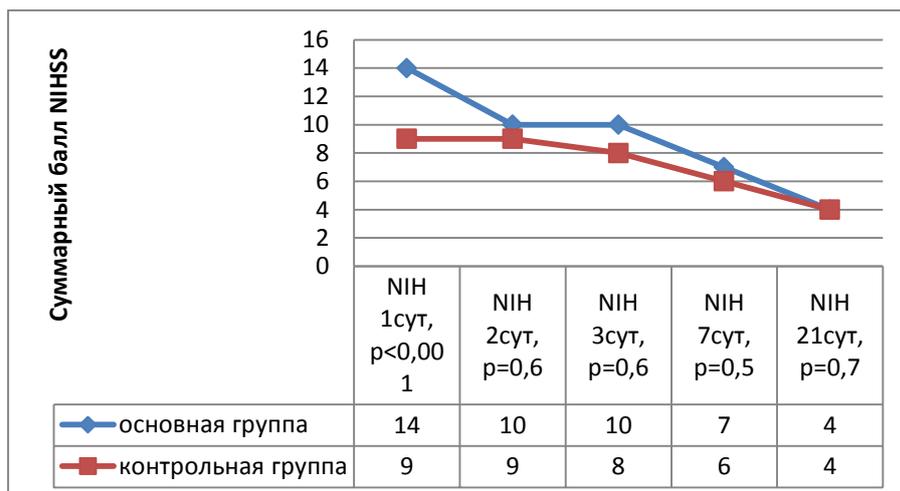


Рисунок 3.4. Суммарный балл по шкале инсульта NIH в основной и контрольной группах в 1-е, через 24 ч, 3-и, 7-е и 21-е сут; p – уровень статистической значимости по NIHSS между группами.

В основной группе выраженность неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH в 1-е сут умеренно коррелировала с выраженностью неврологического дефицита на 21-е сут ($r_1=0,65$, $p<0,001$), а также с функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкина ($r_2=0,59$, $p<0,001$).

В контрольной группе прямая корреляция между выраженностью неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH в 1-е и 21-е сут, а также функциональным исходом к концу острого периода инсульта была сильнее и составила $r_1=0,85$, $p<0,001$ и $r_2=0,8$, $p<0,001$ соответственно. Разница между коэффициентами корреляции r_1 в контрольной и основной группах была статистически значима, $p=0,045$; между коэффициентами корреляции r_2 имелась тенденция к значимости выявленных различий, $p=0,078$. Выраженность корреляции между тяжестью инсульта при поступлении и к концу острого периода в основной группе у пациентов с АТИ и КЭИ существенно не отличалась и составила $r=0,67$ для пациентов с АТИ ($p<0,001$) и $r=0,51$ ($p=0,02$) для пациентов с КЭИ соответственно ($p=0,41$).

Для оценки динамики неврологического дефицита в основной и контрольной группе рассчитывался декремент суммарного балла по шкале инсульта NIH (Δ NIH) на 2 сут (NIH 1 сут - NIH 2 сут), 3 сут (NIH 1 сут - NIH 3 сут), 7 сут (NIH 1 сут - NIH 7 сут), 21сут (NIH 1 сут - NIH 21 сут). Динамика Δ NIH в основной и контрольной группах представлена в таблице 3.10.

Таблица 3.10. Динамика Δ NIH в основной и контрольной группах

| Группа основная и группа контроля | | Δ NIH 2 сут | Δ NIH 3 сут | Δ NIH 7 сут | Δ NIH 21сут |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| ТЛТ | Медиана | 3 | 4 | 5 | 7 |
| | Максимум | 11 | 16 | 16 | 17 |
| | Минимум | -12 | -13 | -12 | -7 |
| | 25 процентиль | 1 | 1 | 2 | 5 |
| | 75 процентиль | 5 | 7 | 8 | 10 |
| без ТЛТ | Медиана | 0 | 1 | 3 | 5 |
| | Максимум | 1 | 5 | 10 | 10 |
| | Минимум | 0 | -3 | -1 | 0 |
| | 25 процентиль | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | 75 процентиль | 0 | 2 | 4 | 6 |
| p | | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

Сравнительный анализ декремента суммарного балла по шкале инсульта NIH в течение всего периода наблюдения выявил *более выраженное уменьшение неврологического дефицита в основной группе по сравнению с группой контроля* (рис. 3.5). В основной группе наблюдалось постепенное уменьшение медианы Δ NIH от 1-х ко 2-м, 7-м и 21-м суткам инсульта, в группе контроля изменений степени неврологических нарушений ко 2-м суткам инсульта выявлено не было.

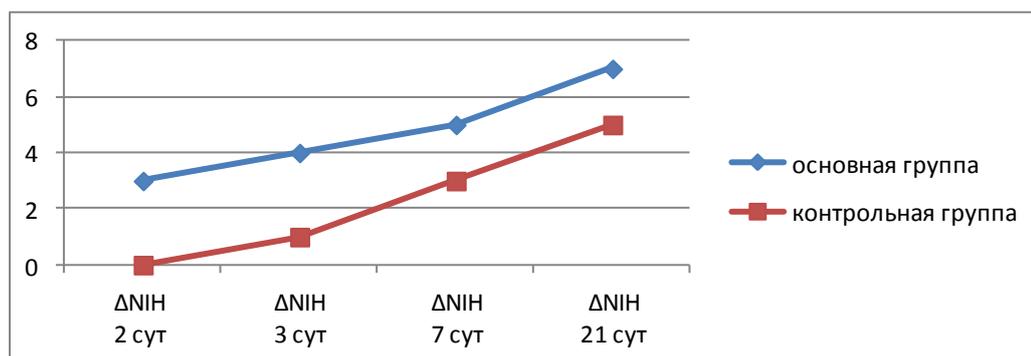


Рисунок 3.5. Динамика Δ NIH в основной и контрольной группах, $p < 0,001$, где p – уровень статистической значимости различий по Δ NIH между основной и контрольной группами.

У пациентов **основной** группы с инсультом средней степени тяжести при поступлении, отмечался менее выраженный неврологический дефицит к концу острого периода, а также более благоприятный функциональный исход, чем у пациентов с тяжелым инсультом ($p < 0,001$). При анализе декремента суммарного балла по шкале инсульта Δ NIH, темпы регресса неврологической симптоматики, а также степень восстановления функциональной активности и независимости после проведения системной тромболитической терапии существенно не отличались у пациентов со средней и выраженной степенью неврологического дефицита при поступлении (табл. 3.11).

Таблица 3.11. Течение ИИ в основной группе в зависимости от выраженности неврологической симптоматики при поступлении

| Суммарный балл по NIHSS | Тяжесть инсульта | | |
|----------------------------|--------------------------------|----------------|--------|
| | Средней степени тяжести (n=24) | Тяжелый (n=34) | p |
| NIHSS 1 | 11 [8;12] | 16 [15;18] | <0,001 |
| NIHSS 2 | 7 [5; 9] | 14 [12; 16] | <0,001 |
| NIHSS21 | 2 [1; 4] | 8 [4; 11] | <0,001 |
| ΔNIH 2 | 4 [2; 5] | 3 [1; 5] | 0,25 |
| ΔNIH 3 | 4 [3; 7] | 3 [1; 8] | 0,57 |
| ΔNIH 7 | 7 [4; 8] | 5 [2; 10] | 0,99 |
| ΔNIH 21 | 7 [6; 9] | 7 [4; 13] | 0,36 |
| Бартел 1 сут | 25 [20; 35] | 20 [15; 20] | <0,001 |
| Бартел 21 сут | 95 [73; 100] | 60 [35; 95] | <0,001 |
| Разница Бартел 21-1 | 65 [50; 68] | 40 [20; 75] | 0,57 |
| Рэнкин 21 сут | 2 [1; 3] | 3 [2; 4] | <0,001 |

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 (рис. 3.6).

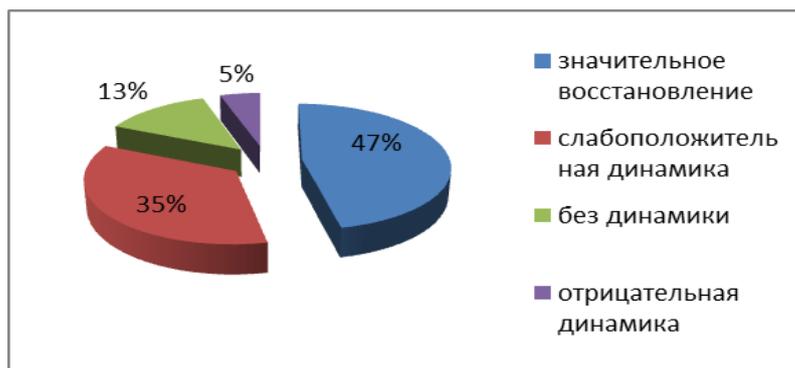


Рисунок 3.6. Динамика неврологических функций по шкале инсульта NIH в основной группе через 24 часа после проведения тромболиза.

Ухудшение состояния к концу первых суток после системного тромболиза наблюдалось у двух пациентов с КЭИ и у одного пациента с АТИ. В одном случае у пациентки с КЭИ нарастание неврологического дефицита было связано с отеком головного мозга вследствие обширной площади инфаркта (3121мм^2) и отсутствия реканализации СМА. Во втором случае у пациента с КЭИ на 2-е сут развилась ГМ объемом 45 см^3 с прорывом крови в желудочковую систему. У пациента с АТИ ухудшение состояния (нарастания пареза в ноге до плегии) было связано с увеличением объема инфаркта от 900 мм^2 до 1200 мм^2 на фоне отсутствия реканализации СМА.

У пациентов *контрольной* группы динамики в виде восстановления неврологических функций на вторые сутки не отмечалось.

На 21 сут инсульта в основной группе и в группе контроля медианы суммарного балла по модифицированной шкале Рэнкина и индекса Бартела достоверно не отличались и составили 2 [2; 3] и 2 [1; 3] и 90 [45;95] и 80 [50; 95] для основной и контрольной групп соответственно.

Медиана разности индекса Бартел между 21-ми и 1-ми сут была выше после системного тромболиза и составила 60 [20; 70], а в группе пациентов, которым проводилась консервативная терапия, - 30 [15; 50], различия были статистически значимыми ($p=0,007$). Сопоставление степени

функционального восстановления и оценка функциональных исходов у больных основной и контрольной групп представлена в таблицах 3.12 и 3.13.

Таблица 3.12. Оценка восстановления при помощи модифицированной шкалы Рэнкин и индекса Бартел

| Показатель | Основная группа | Контрольная группа | p |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|--------------|
| Оценка по шкале Рэнкин 21 сутки | 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 |

Таблица 3.13. Оценка клинических исходов при помощи модифицированной шкалы Рэнкина

| Оценка по модифицированной шкале Рэнкин | Количество больных в основной группе (n=61) | Оценка по модифицированной шкале Рэнкин | Количество больных в контрольной группе (n=29) | p |
|---|---|---|--|------|
| Полное восстановление | 5 (8%) | Полное восстановление | 7 (24%) | 0,06 |
| Хороший исход | 27 (44%) | Хороший исход | 11 (38%) | 0,56 |
| Удовлетворительный | 14 (23%) | Удовлетворительный | 6 (21%) | 0,97 |
| Тяжелый | 10 (17%) | Тяжелый | 5 (17%) | 0,58 |
| Летальный исход | 5 (8%) | – | – | |

Примечания: полное восстановление оценивалось по модифицированной шкале Рэнкина как 0 баллов, хороший исход – 1-2 балла, удовлетворительный исход – 3 балла, тяжелый – 4-5 баллов, летальный исход – 6 баллов.

По модифицированной шкале Рэнкина 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 (рис. 3.7). 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, а также более высоким процентом ЛИ в ней (24%), которые, как правило, протекают по типу «малого инсульта» с полным или практически полным восстановлением к концу острого периода ИИ.

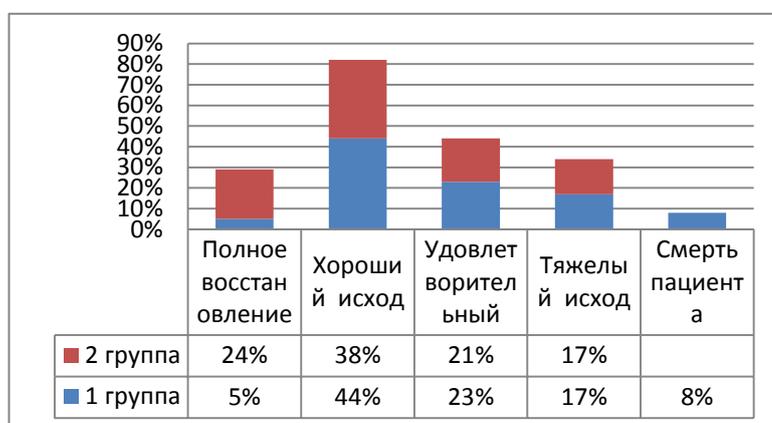


Рисунок 3.7. Распределение функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкин в основной и контрольной группах.

В **основной** группе произошло 5 летальных исходов. Пациент, 64-х лет, с КЭИ умер на 3-и сут в результате массивной гематомы объемом 100 см³ с прорывом крови в желудочковую систему и субарахноидальное пространство. Пациент, 47 лет, с АТИ умер на 2-е сутки в связи с развитием массивной ГМ. Пациент, 54-х лет, с КЭИ умер на 4-е сутки в результате обширного инфаркта, отека головного мозга с вклинением ствола и

полушарий мозжечка в большое затылочное отверстие. Пациент, 72-х лет, с КЭИ умер в первые сутки в результате отека гортани. Пациент, 74-х лет, с КЭИ умер на 10-е сут в результате обширного инфаркта с геморрагическим компонентом, отека головного мозга со сдавлением срединных структур и ствола мозга (на 2-е сут в области инфаркта развилась ГМ объемом 50 см³). У всех пациентов при поступлении был диагностирован тяжелый инсульт, суммарный балл по шкале инсульта NIH в первые сутки варьировал от 16 до 20 баллов, Me 18 [17; 18]. Площадь инфаркта на ДВИ у пациентов с летальным исходом составляла от 430 мм² до 4165 мм², Me 2572 [1216; 3653].

К концу острого периода по индексу Бартел в *основной* группе тяжелая инвалидизация наблюдалась у 15 (26%) больных, умеренная – у 7 (13%), легкое ограничение или полное восстановление неврологических функций наблюдалось у большинства - 34 (61%) больных. У пациентов *контрольной* группы тяжелая инвалидизация наблюдались у 7 (24%) больных, умеренная – у 7 (24%), легкое ограничение или полное восстановление неврологических функций наблюдалось у 15 (52%) пациентов.

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, $p=0,007$ (табл. 3.12).

При оценке эффективности системного тромблизиса 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. Наиболее эффективным тромболизис оказался для восстановления двигательных функций в конечностях ($p<0,001$), речевых ($p=0,04$), чувствительных ($p=0,005$), а также глазодвигательных нарушений ($0,023$) и пареза мимической мускулатуры лица ($p=0,002$). Существенной положительной динамики зрительных нарушений

(гемианопсия) в течение всего периода наблюдения пациентов (21 сут) как в первой, так и второй группе, выявлено не было ($p=0,07$ и $p=0,25$ к концу острого периода инсульта соответственно). У пациентов контрольной группы на вторые сутки лечения динамики неврологических функций выявлено не было.

Эффективность системного тромболизиса и базисной терапии по шкале инсульта NIH по критерию Вилкоксона представлена в таблицах 3.14 и 3.15.

Таблица 3.14. Оценка эффективности системного тромболизиса по шкале инсульта NIH с помощью критерия Вилкоксона

| Показатели | До лечения – через 24 ч | | p | 3-й день | p ¹ | 7-й день | p ² | 21 день | p ³ |
|------------------------------------|----------------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|--------------|------------------|-------------------|------------------|
| | 14 | 10* | | | | | | | |
| NIHSS суммарный балл | [11;16] | [6;1 4] | <0,001 | 10* [4;13] | <0,001 | 7* [3;12] | <0,001 | 4* [2;9] | <0,001 |
| 1а. Уровень сознания | 0 [0;1] | 0* [0;1] | 0,016 | 0 | 0,109 | 0* | 0,002 | 0* | <0,001 |
| 1б. Ответы на вопросы | 0 [0; 2] | 0* [0;2] | 0,027 | 0* [0;2] | 0,016 | 0* [0;2] | 0,002 | 0* [0;1, 5] | <0,001 |
| 1в. Выполнение команд | 0 [0;2] | 0* [0;2] | 0,046 | 0* [0;1] | 0,016 | 0* | 0,001 | 0* | <0,001 |
| 2. Фиксация взора | 0 [0;1] | 0,5* [0;1] | 0,023 | 0* [0;1] | 0,002 | 0* [0;1] | <0,001 | 0* | <0,001 |
| 3. Зрение | 0 | 0 | | 0 | 0,48 | 0 | 0,48 | 0 | 0,073 |
| 4. Парез лицевой мускулатуры | 1 [1;1] | 1* [1;1] | 0,003 | 1*[1;1] | 0,001 | 1*[1;1] | <0,001 | 1* [0;1] | <0,001 |
| 5. Движения руки | 4 [3;4] | 2,5* [1;4] | <0,001 | 2* [1;4] | <0,001 | 2* [0;4] | <0,001 | 1* [0;3] | <0,001 |
| 6. Движения ноги | 3 [2;4] | 2* [1;3] | <0,001 | 2* [1;3] | <0,001 | 1* [0;3] | <0,001 | 1* [0;2] | <0,001 |
| 7. Атаксия в конечностях | 0 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|------------|---------------|--------------|-------------|--------------|-------------|------------------|-----------------|------------------|
| 8. Чувствительность | 1 [0;2] | 1* [0;1] | 0,005 | 0* [0;1] | 0,002 | 0* [0;1] | <0,001 | 0 [0;1] * | <0,001 |
| 9. Афазия | 1 [0;2] | 0,5* [0;2] | 0,045 | 0* [0;2] | 0,027 | 0 [0;2]* | 0,004 | 0 [0;1] * | <0,001 |
| 10. Дизартрия | 0 [0;1] | 0 [0;1] | 0,09 | 0* [0;1] | 0,008 | 0* [0;1] | 0,002 | 0* [0;1] | <0,001 |
| 11. Угасание или отсутствие внимания | 0 | 0 | 0,48 | 0 | 0,25 | 0 | 0,72 | 0* | 0,043 |

Примечания: * - $p < 0,05$; p^1 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта NIH в 1-е и 3-и сут; p^2 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта NIH в 1-е и 7-е сут; p^3 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта NIH в 1-е и 21-е сут.

Таблица 3.14. Оценка эффективности базисной терапии по шкале инсульта NIHSS с помощью критерия Вилкоксона

| Показатели | До лечения – через 24 ч | | 3-й день | p^1 | 7-й день | p^2 | 21 день | p^3 |
|--------------------------|----------------------------|------------|-------------|--------------|-------------|------------------|------------|------------------|
| NIHSS суммарный балл | 9 [7;12] | 9 [7;12] | 8* [5;10] | 0,001 | 6* [3;9] | <0,001 | 4* [2;8] | <0,001 |
| 1а. Уровень сознания | 0 | 0 | 0 | 0,617 | 0 | 0,248 | 0 | 0,073 |
| 1б. Ответы на вопросы | 0 [0; 1] | 0 [0;1, 5] | 0 [0;1] | 0,074 | 0* | 0,023 | 0* | 0,007 |
| 1в. Выполнение команд | 0 [0;1] | 0 [0;1] | 0 | 0,37 | 0 | 0,073 | 0* | 0,013 |
| 2. Фиксация взора | 0 [0;1] | 0,5 [0;1] | 0 | 0,25 | 0 | 0,074 | 0* | 0,041 |
| Показатели (продолжение) | До лечения – через 24 ч | | 3-й день | p^1 | 7-й день | p^2 | 21 день | p^3 |
| 3. Зрение | 0 | 0 | 0 | | 0 | 0,25 | 0 | 0,25 |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------------|---------|---------|----------|--------------|----------|----------------|----------|----------------|
| 4. Парез лицевой мускулатуры | 1 [1;2] | 1 [1;2] | 1[1;1] | 0,25 | 1 [1;1] | 0,077 | 1* [0;1] | < 0,001 |
| 5. Движения руки | 2 [1;3] | 2 [1;3] | 2* [1;3] | 0,041 | 1* [0;3] | 0,003 | 1* [0;3] | < 0,001 |
| 6. Движения ноги | 2 [1;3] | 2 [1;3] | 1* [1;3] | 0,004 | 1* [0;2] | < 0,001 | 1* [0;2] | < 0,001 |
| 7. Атаксия в конечностях | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | |
| 8. Чувствительность | 1 [0;1] | 1 [0;1] | 1 [0;1] | 0,48 | 0* [0;1] | 0,041 | 0* [0;1] | 0,007 |
| 9. Афазия | 0 [0;2] | 0 [0;2] | 0 [0;2] | 0,134 | 0 [0;2] | 0,074 | 0 [0;1] | 0,131 |
| 10. Дизартрия | 1 [0;1] | 1 [0;1] | 0 [0;1] | 0,221 | 0* [0;1] | 0,016 | 0* [0;1] | 0,001 |
| 11. Угасание или отсутствие внимания | 0 | 0 | 0 | | 0 | | 0 | 0,248 |

Примечания: * - $p < 0,05$; p^1 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта НИИ в 1-е и 3-и сут; p^2 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта НИИ в 1-е и 7-е сут; p^3 – уровень статистической значимости различий между показателями шкалы инсульта НИИ в 1-е и 21-е сут.

Таким образом, несмотря на достоверную положительную динамику в восстановлении двигательных функций в руке и ноге в обеих группах к 3-им сут ИИ ($p < 0,001$ для основной группы и $p < 0,05$ для контрольной группы), значимого улучшения речевых, глагодвигательных и чувствительных нарушений в контрольной группе выявлено не было. Также в группе контроля не было выявлено статистически значимой положительной динамики восстановления речевых функций: $p = 0,131$ на 21-е сут базисной терапии.

3.2. Динамика неврологических нарушений при различных подтипах инсульта

У пациентов **основной** группы с АТИ и КЭИ преобладал тяжелый инсульт – 66% и 57% соответственно, инсульт средней степени тяжести наблюдался у больных с АТИ и КЭИ с одинаковой частотой - 34% (Таблица 3.15).

У пациентов **контрольной** группы с АТ, КЭ и ЛИ подтипами инсульта чаще наблюдался инсульт средней степени тяжести – 42%, 62% и 62% соответственно, тяжелый инсульт у больных с АТИ и КЭИ встречался в 29% и 15% случаев (табл. 3.16).

Таблица 3.16. Выраженность неврологического дефицита у пациентов основной и контрольной групп при различных подтипах инсульта

| Тяжесть инсульта | Основная группа | | | Контрольная группа | | |
|------------------|-----------------|-----------------|----------|--------------------|----------------|----------------|
| | АТИ | КЭИ | ЛИ | АТИ | КЭИ | ЛИ |
| Легкий | 0 | 3 (8%) | - | 2 (25%) | 3 (23%) | 3 (43%) |
| Средней тяжести | 7 (34%) | 13 (36%) | 2 (100%) | 4 (50%) | 8 (62%) | 4 (57%) |
| Тяжелый | 14 (66%) | 20 (56%) | - | 2 (25%) | 2 (15%) | - |

После системного тромболизиса (на 2-е сут) 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 (таблица 3.17).

Таблица 3.17. Динамика неврологического дефицита у пациентов с различными подтипами ИИ через 24 ч после системного тромболизиса

| Оценка неврологических нарушений | АТИ (n=21) | КЭИ (n=35) | p между АТИ и КЭИ | ЛИ (n=2) | КП (n=2) |
|--|-----------------|-----------------|-------------------------|-------------|-------------|
| Значительное восстановление | 7 (33%) | 20 (57%) | 0,14 | 1 | - |
| Слабовыраженная положительная динамика | 10 (48%) | 9 (26%) | 0,09 | 1 | 1 |
| Без динамики | 3 (14%) | 4 (11%) | - | - | 1 |
| Ухудшение | 1 (5%) | 2 (6%) | - | - | - |

Через 24 ч после системного тромболизиса отмечалось статистически значимое ($p < 0,001$) уменьшение выраженности неврологической симптоматики независимо от подтипа инсульта: при АТИ оценка по шкале инсульта NIH при поступлении больных составила 15 [11; 16] баллов, через 24 ч после тромболизиса – 12 [8; 15] баллов ($p < 0,001$); при КЭИ оценка по шкале NIH при поступлении больных составила 15 [11; 17] баллов, через 24 ч после тромболизиса – 10 [7; 14] баллов ($p < 0,001$). Статистически значимых различий между группами больных с атеротромботическим и кардиогенным эмболическим инсультом по темпам и степени уменьшения неврологической симптоматики в течение 21 сут в основной группе выявлено не было (табл. 3.18 и табл. 3.19).

Таблица 3.18. Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH при различных подтипах инсульта в основной группе

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

Таблица 3.19. Динамика суммарного декремента Δ NIH при различных подтипах инсульта в основной группе

| Δ NIH | 2 сут | 3 сут | 7 сут | 21 сут |
|---------------|---------|---------|---------|----------|
| АТИ (n=21) | 3 [2;4] | 4 [1;6] | 5 [2;8] | 6 [4;10] |
| КЭИ (n=36) | 4 [1;5] | 4 [1;7] | 6 [3;8] | 7 [5;11] |
| p | 0,4 | 0,76 | 0,65 | 0,36 |

Оценка по модифицированной шкале Рэнкина на 21 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, чем у больных при АТИ, однако выявленная разница не была статистически значимой (табл. 3.20).

Таблица 3.20. Оценка клинических исходов у пациентов основной группы при различных подтипах инсульта с помощью модифицированной шкалы Рэнкина

| АТИ (n=21) | КЭИ (n=36) | p |
|---|--|-------|
| Полное восстановление – 1 (5%) | Полное восстановление – 3 (8%) | 0,67 |
| Хороший – 8 (38%) | Хороший – 17 (47%) | 0,5 |
| Удовлетворительный – 8 (38%) | Удовлетворительный – 5 (14%) | 0,042 |
| Тяжелый – 3 (14%) | Тяжелый – 7 (20%) | 0,57 |
| Летальный исход – 1 (5%) | Летальный исход – 4 (11%) | 0,44 |
| Неблагоприятный функциональный исход ¹ – 4 (19%) | Неблагоприятный функциональный исход – 11 (31%) | 0,32 |

Примечания: ¹ – доля тяжелых и летальных исходов по модифицированной шкале Рэнкин (оценка по шкале Рэнкин 4 балла и более)

При оценке повседневной активности и функциональной независимости к концу острого периода инсульта в основной группе у пациентов с АТИ как индекс Бартел, так и декремент индекса Бартел были несколько ниже, чем в группе пациентов с кардиогенным эмболическим его подтипом, однако достоверных различий получено не было (табл. 3.21)

Таблица 3.21. Оценка функционального восстановления при помощи индекса Бартел

| Показатель | АТИ (n=21) | КЭИ (n=36) | p |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|------|
| Индекс Barthel 1 сут | 20 [20; 20] | 20 [15; 25] | 0,75 |
| Индекс Barthel 21 сут | 65 [40; 95] | 93 [43; 95] | 0,18 |
| Разность индексов Barthel 21-1сут | 48 [18; 73] | 60 [23; 70] | 0,45 |

У пациентов **основной группы** при АТИ острый тромбоз ВСА произошел в 11 (52%) случаях. При этом выраженность неврологических нарушений в первые и вторые сутки, а также динамика по декременту NIH через сутки после системного тромболизиса и у остальных пациентов в группе с АТИ достоверно не отличались между собой (табл. 3.22).

Таблица 3.22. Динамика восстановления неврологических нарушений у пациентов с тромбозом ВСА после системного тромболизиса и у других пациентов с АТИ

| Оценка выраженности неврологических нарушений, баллы | Тромбоз ВСА (n=11) | АТИ (без тромбоза ВСА) (n=10) | p |
|--|--------------------|-------------------------------|--------------|
| NIHSS 1 сут | 15 [13; 18] | 14 [11; 16] | 0,55 |
| NIHSS 2 сут | 13 [9; 16] | 10 [6; 12] | 0,25 |
| NIHSS 3 сут | 13 [5; 16] | 7 [5; 10] | 0,06 |
| NIHSS 7 сут | 13 [5; 15] | 6 [4; 9] | 0,04 |
| NIHSS 21 сут | 9 [4; 14] | 3 [3; 5] | 0,02 |
| Δ NIH 2 сут | 2 [0; 4] | 3 [2; 6] | 0,17 |
| Δ NIH 3 сут | 2 [0; 3] | 5 [4; 6] | 0,02 |
| Δ NIH 7 сут | 2 [2; 5] | 7 [5; 10] | 0,005 |
| Δ NIH 21 сут | 4 [3; 6] | 8 [7; 13] | 0,007 |
| Индекс Бартел 1 сут | 20 [15; 20] | 20 [20; 20] | 0,47 |
| Индекс Бартел 21 сут | 45 [30; 60] | 95 [75; 95] | 0,003 |
| Разность индекса Бартел 21-1сут | 20 [15; 45] | 70 [55; 75] | 0,002 |
| Модифицированная шкала Рэнкин 21 сут | 3 [3; 4] | 2 [1; 3] | 0,06 |

Тем не менее, на 3-и, а также 7-е и 21-е сут острого периода инсульта суммарный балл по шкале инсульта NIH был выше, а декремент суммарного балла Δ NIH значимо ниже в группе пациентов с тромбозом ВСА (см. табл.

3.22). Кроме того, при оценке степени функциональной активности и независимости на 21-е сутки как индекс Бартел, так и его разница между 21 и 1 сутками, были значимо меньше в подгруппе пациентов с тромбозом ВСА. Также отмечался менее благоприятный функциональный исход по модифицированной шкале Рэнкина у пациентов с тромбозом ВСА, различия имели тенденцию к достоверности ($p=0,06$).

Двум пациентам с ЛИ был проведен системный тромболизис. Оценка по шкале инсульта NIH в первые сутки составила 7 и 11 баллов соответственно. У больных выявлялись выраженные двигательные нарушения (у одного пациента – правосторонний гемипарез, более выраженный в руке, у другого – правосторонняя гемиплегия). Через сутки отмечалось уменьшение неврологического дефицита: декремент суммарного балла Δ NIH на 2-е сут составил 3 и 1 балл, на 21-е сут – 7 и 9 баллов соответственно. На 21-е сут у первого пациента симптоматика регрессировала полностью, у второго оставался слабовыраженный неврологический дефицит в виде легкого пареза в правой нижней конечности и сглаженности носогубной складки справа, оценка по NIHSS составила 2 балла, по модифицированной шкале Рэнкина – 1 балл.

Пациенты *контрольной* группы имели менее выраженную неврологическую симптоматику при поступлении в стационар (см. табл. 3.9). Статистически значимых различий между больными с различными подтипами инсульта по уменьшению неврологической симптоматики в течение 21 сут в контрольной группе также выявлено не было. Тем не менее, к 21-м сут декремент суммарного балла NIHSS был несколько выше у пациентов с КЭИ, также пациенты с ЛИ имели более высокий темп восстановления функциональной активности и независимости к 21-м сут ИИ (табл. 3.23 и таблица 3.24).

Таблица 3.23. Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH в контрольной группе при различных подтипах инсульта

| NIHSS | 1 сут | 2 сут | 3 сут | 7 сут | 21 сут |
|----------------|------------|-----------|----------|-----------|-----------|
| АТИ n=8 | 10 [7; 14] | 10 [7;14] | 9 [5;15] | 8 [3; 14] | 7 [3; 11] |
| КЭИ n=13 | 10 [7; 12] | 10 [7;12] | 8 [5;10] | 6 [4; 9] | 3 [2; 7] |
| p | 0,971 | 0,971 | 0,595 | 0,456 | 0,238 |
| ЛИ n=7 | 7 [6; 9] | 7 [6; 9] | 6 [4; 9] | 5 [2; 8] | 3 [1; 7] |
| p ¹ | 0,336 | 0,336 | 0,463 | 0,463 | 0,232 |
| p ² | 0,311 | 0,311 | 0,536 | 0,536 | 0,816 |

Примечания: p¹ – уровень статистической значимости различий по NIHSS между АТИ и ЛИ в контрольной группе, p² - уровень статистической значимости различий по NIHSS между КЭИ и ЛИ в контрольной группе.

Таблица 3.24. Динамика суммарного декремента ΔNIH при различных подтипах инсульта в контрольной группе

| ΔNIH | 2 сут | 3 сут | 7 сут | 21 сут |
|----------------|-------|-----------|----------|--------------|
| АТИ n=8 | 0 | 1 [-1; 3] | 3 [1; 4] | 3 [2; 5] |
| КЭИ n=13 | 0 | 1 [1; 3] | 3 [3; 4] | 5 [4; 7] |
| p | 0,804 | 0,21 | 0,121 | 0,025 |
| ЛИ n=7 | 0 | 1 [0; 1] | 2 [1; 4] | 3 [2; 6] |
| p ¹ | | 0,867 | 0,955 | 0,535 |
| p ² | | 0,114 | 0,081 | 0,081 |

Примечания: ¹ – уровень статистической значимости различий по ΔNIH между АТИ и ЛИ в контрольной группе, ² - уровень статистической значимости различий по ΔNIH между КЭИ и ЛИ в контрольной группе

Пациенты с АТИ, КЭИ и ЛИ контрольной группы не отличались между собой по степени восстановления к концу острого периода ИИ (табл. 3.25).

Таблица 3.25. Оценка восстановления пациентов контрольной группы с различными подтипами инсульта

| Показатель | АТИ | КЭИ | p | ЛИ | p ¹ | p ² |
|--|----------------|-------------|-------|--------------|----------------|----------------|
| Оценка по модифицированной шкале Рэнкина | 2,5 [0,5; 3,5] | 2 [1; 3] | 0,804 | 2 [0; 2] | 0,536 | 0,485 |
| Индекс Barthel 1 сут | 25 [15; 45] | 25 [20; 65] | 0,859 | 30 [10; 50] | 0,694 | 0,938 |
| Индекс Barthel 21 сут | 53 [40; 93] | 90 [60; 95] | 0,336 | 90 [70; 100] | 0,231 | 0,535 |
| Разность индексов Barthel 21-1сут | 23 [18; 43] | 35 [25; 50] | 0,161 | 50 [35; 60] | 0,054 | 0,275 |

Примечания: p¹ – уровень статистической значимости различий по ΔNIH между АТИ и ЛИ в контрольной группе, p² - уровень статистической значимости различий по ΔNIH между КЭИ и ЛИ в контрольной группе.

ГЛАВА 4. Результаты нейровизуализационного исследования

Всем пациентам с ИИ в первые сутки было выполнено нейровизуализационное обследование (ДВ-МРТ, МРТ в стандартных режимах – T1-ВИ, T2-ВИ, T2-FLAIR, T2*-ВИ) и МР-ангиография. Оценивались величина инфаркта, наличие или отсутствие ГМ, изменения интракраниальных артерий. Кроме того, для визуальной и количественной оценки области ишемии 42 пациентам в первые сутки ИИ была проведена перфузионная КТ. Определялась площадь пенумбры, инфаркта и области ишемии в целом, а также абсолютные и относительные количественные показатели МК в них в 1-е, 3-и и 21-е сут инсульта.

По локализации у 59 (66%) пациентов инфаркт выявлен в левом полушарии, у 31 (34%) больного – в правом полушарии большого мозга.

Вовлечение внутренней капсулы (ВК) было обнаружено в 49 (54%) случаях, при АТИ - в 18 (62%), при КЭИ - в 25 (51%), при ЛИ – в 5 (56%) случаях; при инсультах другой установленной этиологии (КП) – у одного пациента из трех.

Инфаркты в бассейне артерий каротидной системы по величине были разделены на обширные, большие, средние и малые (поверхностные и глубинные). К обширным инфарктам были отнесены инфаркты в бассейне ВСА, к большим – в бассейне СМА, средним – инфаркты, в бассейнах ветвей СМА или передней мозговой артерии (ПМА). Малые инфаркты определялись как очаги величиной до 1,5 см, локализующиеся либо в коре полушарий большого мозга (поверхностные), либо в глубоких его отделах.

Обширный инфаркт был выявлен у 8 (9%) пациентов, большой - у 38 (42%), средний – у 27 (30%) больных, малый глубинный – у 16 (18%) больных, малый поверхностный – у одного пациента. Распределение инфарктов в зависимости от подтипов ИИ представлено в таблице 4.1.

Таблица 4.1. Распределение пациентов по величине инфарктов мозга в зависимости от подтипа инсульта

| Величина инфаркта | Подтип инсульта | | | |
|-------------------|-----------------|-----------------|-------------|-------------|
| | АТИ (n=29) | КЭИ (n=49) | ЛИ (n=9) | КП (n=3) |
| Обширный | 3 (10%) | 5 (10%) | - | - |
| Большой | 14 (48%) | 21 (43%) | - | 2 |
| Средний | 9 (32%) | 20 (41%) | - | 1 |
| Малый | 3 (10%) | 3 (6%) | 9 (100%) | - |

Таким образом, у пациентов с АТИ преобладали инфаркты большого объема, при КЭИ - большие и средние инфаркты мозга; при ЛИ - малые инфаркты в глубоких отделах полушарий мозга.

По локализации инфаркты мозга были разделены на корковые, подкорковые и корково-подкорковые инфаркты. Корково-подкорковые очаги встречались наиболее часто - у 52 (58%) пациентов, подкорковые инфаркты были выявлены у 32 (36%) больных, корковые - у 5 (6%) пациентов. 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. Пациенты с КП (3 больных) имели корково-подкорковую локализацию инфарктов. Локализация и величина инфаркта при различных подтипах инсульта представлена в таблице 4.2.

Таблица 4.2. Локализация и величина инфаркта при различных подтипах инсульта

| Подтип инсульта | Локализация инфаркта | Величина инфаркта | | | |
|-----------------|----------------------|-------------------|----------|----------|-------|
| | | Обширный | Большой | Средний | Малый |
| АТИ (n=29) | Корково-подкорковый | 2 | 11 (79%) | 3 | |
| | Подкорковый | 1 | 3 (21%) | 6 | 3 |
| | Корковый | | | | |
| КЭИ (n=49) | Корково-подкорковый | 4 | 18 (82%) | 11 (55%) | |
| | Подкорковый | | 3 (14%) | 3 | 2 |
| | Корковый | | | 6 (30%) | 1 |

Площадь необратимых изменений по данным ДВИ в первые сутки инсульта варьировала от 52,4 до 4502 мм², Ме составила 681 [277; 1428]. Площадь инфаркта по данным КТ-перфузии при поступлении колебалась от 0 до 3781 мм², Ме 518 [0; 1333], площадь пенумбры преобладала над областью необратимых изменений и варьировала от 0 до 4659 мм², Ме 1001 [410; 2134], различия были статистически значимыми, p=0,01. Общая площадь ишемии составила от 0 до 5200 мм², Ме 2036 [347; 4318] (табл. 4.3).

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 необратимых изменений на ДВИ не отличалась от таковой на перфузионных изображениях, p=0,3.

Таблица 4.3. Площадь очага ишемии в первые сутки по данным ДВ МРТ и КТ-перфузии

| Показатели | Медиана | Минимум | Максимум | 25% квартиль | 75 % квартиль |
|--|-------------|---------|----------|-----------------|------------------|
| S инфаркта по данным ДВИ, мм ² (n=77) | 681 | 52,4 | 4502 | 276 | 1428 |
| S инфаркта по данным КТП, мм ² (n=42) | 518 | 0 | 3781 | 0 | 1333 |
| S пенумбры по данным КТП, мм ² (n=42) | 1001 | 0 | 4659 | 410 | 2134 |
| S ишемии по КТП, мм ² (n=42) | 2036 | 0 | 5200 | 347 | 4318 |

Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; КТП – КТ-перфузия

Выявлена умеренная прямая корреляция между площадью инфаркта по данным ДВИ и выраженностью неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH в первые сутки ИИ: **r=0,6**, p<0,001 (рис. 4.1).

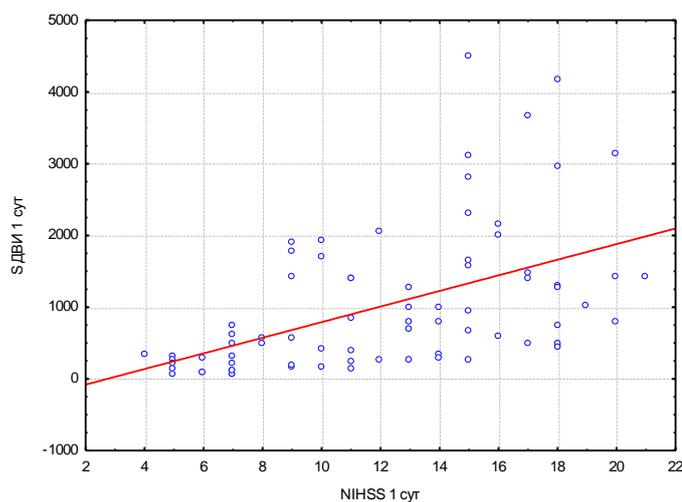


Рисунок 4.1. Результаты корреляционного анализа между выраженностью неврологической симптоматики и площадью инфаркта в первые 24 ч ИИ по данным ДВИ: **r=0,6** при p<0,001.

Кроме того, была выявлена умеренная прямая корреляция между площадью инфаркта (**r=0,71**, p<0,001), общей площадью ишемии (**r=0,59**,

$p < 0,001$) по данным КТ-перфузии и тяжестью инсульта по шкале инсульта NIH при поступлении. Корреляция между площадью пенумбры и выраженностью неврологического дефицита в первые сутки инсульта была слабее ($r=0,3$, $p=0,028$). Взаимосвязь тяжести неврологических нарушений и площади перфузионных изменений по данным КТ-перфузии была сильнее для области инфаркта, чем пенумбры, различия значений коэффициентов корреляции были статистически значимыми ($p=0,018$).

Также нами была рассчитана доля инфаркта (ДИ), которая оценивалась как отношение площади инфаркта к общей площади ишемии (в %) по данным КТ-перфузии: $(S \text{ инфаркта, мм}^2 / S \text{ ишемии, мм}^2) \times 100\%$. В первые сутки ИИ величина ДИ составила от 0 до 85%, Me 32 [0; 52]. Выявлена умеренная прямая корреляция между ДИ и выраженностью неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH при поступлении ($r=0,68$, $p < 0,001$).

Доля потенциально жизнеспособной ткани в области ишемии по данным КТ-перфузии рассчитывалась как отношение площади пенумбры к площади ишемии в первые сутки ИИ: $(S \text{ пенумбры, мм}^2 / S \text{ ишемии, мм}^2) \times 100\%$. Доля пенумбры (ДП) в области ишемии в первые сутки составила от 15 до 100%, Me 68 [48; 100]. Нами была выявлена сильная обратная корреляция между ДП в области ишемии и выраженностью неврологического дефицита по шкале NIHSS ($r=-0,72$, $p < 0,001$ (рис. 4.2), а также умеренная прямая корреляция между ДП и степенью нарушения повседневной активности по индексу Бартел в первые сутки ИИ ($r=0,6$, $p < 0,001$).

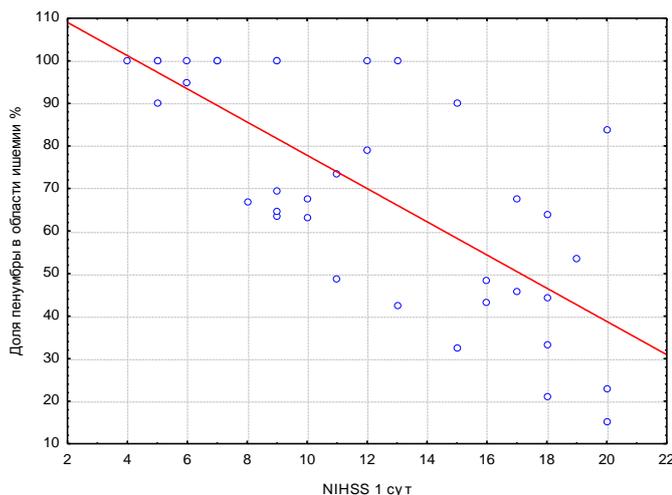


Рисунок 4.2. Результаты корреляционного анализа между выраженностью неврологической симптоматики и долей пенумбры в ишемии в первые 24 ч от начала инсульта по данным КТ-перфузии: $r=-0,72$ при $p<0,001$.

При инсульте *легкой степени тяжести* (суммарный балл по шкале инсульта NIH 1-6 баллов) площадь необратимых изменений по данным ДВИ составила от 52 до 1892 мм², Ме 204 [76; 321]; площадь инфаркта по данным КТ-перфузии (CBV<2мл/100г) – от 0 до 1333 мм², Ме 0 [0; 114]; площадь пенумбры - от 0 до 3896 мм², Ме 743 [0; 2114]; общая площадь ишемии – от 0 до 4337 мм², Ме 365 [0; 1490]. ДИ колебалась в пределах от 0 до 50%, Ме 0 [0; 10]; доля пенумбры в области ишемии составляла от 69 до 100%, Ме 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, и колебалась от 70 до 2059 мм², Ме 530 [218; 1132], $p=0,01$. ДИ составила от 0 до 57%, Ме 24 [0; 36], ДП - от 43 до 100%, Ме 76 [64; 100]. Таким образом, площадь области потенциально жизнеспособной ткани преобладала над площадью необратимых изменений, $p=0,006$. Площадь ишемии в целом, как и площадь пенумбры и инфаркта, а также 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* (суммарный балл по шкале инсульта NIH 14 и более баллов) площадь необратимых изменений на ДВИ была значимо выше, чем при инсульте средней степени тяжести ($p<0,001$), и колебалась от 255 до 4502 мм², Me 1287 [673; 2157]. По данным КТ-перфузии при тяжелом инсульте площадь инфаркта составила от 382 до 3781 мм², Me 2070 [894; 2897], пенумбры - от 543 до 3428 мм², Me 1659 [997; 2303]. Показатели статистически значимо отличались от таковых при неврологическом дефиците средней степени тяжести ($p<0,001$). ДИ колебалась от 10 до 85%, Me 55 [36; 67], а ДП - от 15 до 90%, Me 45 [33; 64]. Таким образом, при тяжелом инсульте по данным КТ-перфузии область ядра инфаркта незначительно преобладала над областью потенциально жизнеспособной ткани ($p=0,42$).

Площадь ишемии по данным ДВ-МРТ, КТ-перфузии в первые 24 ч инсульта при различной степени тяжести неврологических нарушений представлены на рисунке 4.3 и в таблице 4.4.

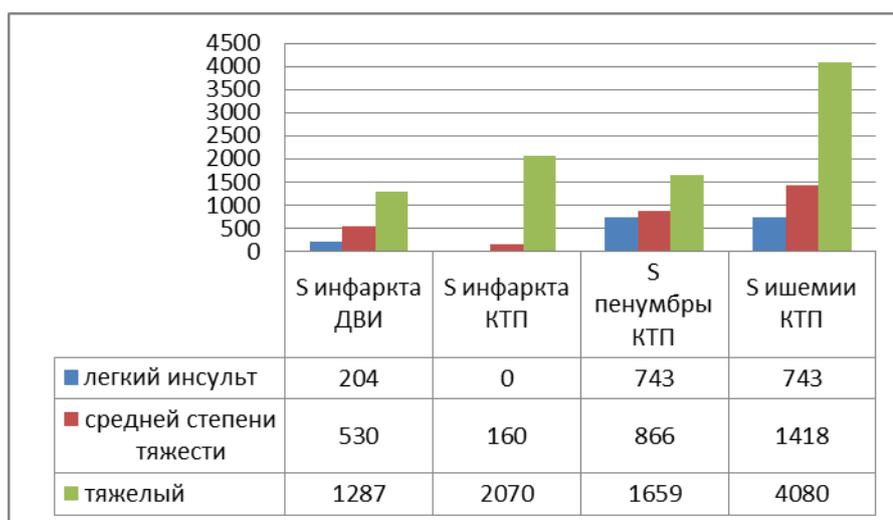


Рисунок 4.3. Площадь ишемического очага по данным ДВ-МРТ (ДВИ) и КТ-перфузии (КТП) в зависимости от тяжести инсульта при поступлении.

Таблица 4.4. Площадь ишемии по данным ДВ-МРТ и КТ-перфузии в первые 24 ч инсульта при различной степени тяжести неврологических нарушений

| Площадь очага ишемии | Тяжесть инсульта | | | | |
|---|--|--|-------------|--|------------------|
| | Легкий | Средней степени тяжести | p^1 | Тяжелый | p^2 |
| S инфаркта по данным ДВИ, мм ² | Min 52 Max 1892 Me 204 [76; 321] | Min 70 Max 2059 Me 530 [218; 1132] | 0,01 | Min 255 Max 4502 Me 1287 [673; 2157] | <0,001 |
| S инфаркта по данным КТП, мм ² | Min 0 Max 1333 Me 0 [0; 114] | Min 0 Max 1667 Me 160 [0; 996] | 0,29 | Min 382 Max 3781 Me 2070 [894; 2897] | <0,001 |
| S пенумбры по данным КТП, мм ² | Min 0 Max 3896 Me 743 [0; 2114] | Min 0 Max 4659 Me 866 [339; 1727] | 0,79 | Min 543 Max 3428 Me 1659 [997; 2303]. | 0,049 |
| S ишемии по данным КТП, мм ² | Min 0 Max 4337 Me 743 [0; 2228] | Min 0 Max 4659 Me 1418 [339; 2691] | 0,49 | Min 1394 Max 5200 Me 4080 [3243; 4736] | <0,001 |
| ДИ, % | Me 0 [0; 31] | Me 24 [0; 36], | 0,45 | Me 55 [36; 67] | <0,001 |
| ДП, % | Me 100 [90; 100] | Me 76 [64; 100] | 0,22 | Me 45 [33; 64] | <0,001 |

Примечания: ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения, мм²; КТП – КТ-перфузия, мм²; ДИ – доля инфаркта, %; ДП – доля пенумбры в ишемии, %; p^1 – уровень статистической значимости разности показателей между инсультом легкой и средней степени тяжести; p^2 – уровень статистической значимости разности показателей между тяжелым инсультом и инсультом средней степени тяжести.

Площадь очага ишемии при различных подтипах инсульта - АТИ (n=27) и КЭИ (n=39) - по данным ДВ-МРТ практически не отличалась (табл. 4.5).

Таблица 4.5. Площадь очага ишемии в первые 24 ч при различных подтипах инсульта по данным ДВ-МРТ и КТ-перфузии

| Подтипы ИИ | АТИ | КЭИ | p ¹ | ЛИ | p ² |
|--|-------------------------|-------------------------|----------------|------------------------|----------------|
| Площадь очага ишемии по ДВИ (мм ²) | 785 [342; 1892] | 789 [346; 1481] | 0,736 | 117,3 [72; 165] | <0,01 |
| Площадь пенумбры (мм ²) | 1940 [347; 2303] | 1001 [648; 2114] | 0,614 | 0 [0; 150] | <0,05 |
| Площадь инфаркта (мм ²) | 783 [0; 1689] | 678 [0; 1225] | 0,986 | 0 [0; 0] | <0,05 |
| Площадь ишемии (мм ²) | 3206 [347; 4337] | 2353 [984; 4318] | 0,903 | 0 [0; 150] | <0,05 |
| Доля инфаркта (%) | 31 [0; 52] | 35 [8; 57] | 0,419 | - | - |
| Доля пенумбры (%) | 69 [53; 100] | 67 [43; 95] | 0,465 | 100 | - |

Примечания: p¹ - уровень статистической значимости различий между показателями площади очага ишемии при АТИ и КЭИ; p² - уровень статистической значимости различий между показателями площади очага ишемии при ЛИ, АТИ и КЭИ.

Площадь пенумбры по данным КТ-перфузии у пациентов с АТИ (n=10) была несколько больше, чем у пациентов с КЭИ (n=26), однако достоверных различий между этими подтипами инсульта выявлено не было (см. табл. 4.5, рис. 4.4). У пациентов с ЛИ (n=5) по данным КТ-перфузии определялась небольшая по величине область пенумбры или не определялась вообще (Me 0 [0; 150]). Область инфаркта при проведении КТ-перфузии не выявлялась, что, скорее всего, связано с низкой чувствительностью (29%) КТ-перфузии к выявлению очагов ишемии менее 3 см² [146]. Как площадь необратимых изменений на ДВИ, так и площадь ишемии по данным КТ-перфузии при ЛИ

были статистически значимо меньше площади очага ишемии при АТИ ($p < 0,05$) и КЭИ ($p < 0,01$).

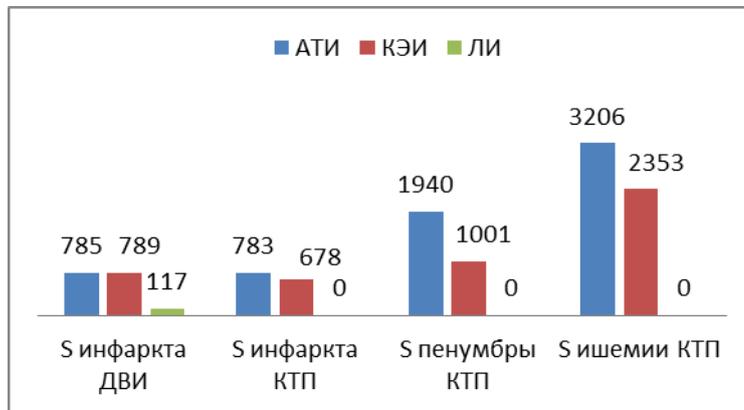


Рисунок 4.4. Площадь очага ишемии по данным ДВ- МРТ и по данным КТ-перфузии в первые сутки АТИ, КЭИ и ЛИ (мм²).

При количественном анализе *перфузионных параметров* в первые сутки ИИ, значения регионального мозгового кровенаполнения (CBV) и мозгового кровотока (CBF) были достоверно меньше в области необратимых изменений ткани мозга («ядре» инфаркта) ($p < 0,001$), а временные характеристики (MTT и TTP) значительно увеличивались по сравнению с показателями в пенумбре и симметричной области контралатерального полушария ($p < 0,001$).

Показатели перфузии в **пенумбре** (CBF, MTT, TTP) также достоверно отличались от значений таковых в симметричной области противоположного полушария ($p < 0,001$), объем регионального кровенаполнения (CBV) в пенумбре не изменялся или был несколько выше по сравнению с симметричной областью «здорового» полушария мозга, $p = 0,16$. Количественная характеристика параметров МК в «ядре» инфаркта и пенумбре в первые сутки ИИ представлена в таблице 4.6.

Таблица 4.6. Количественная характеристика показателей мозгового кровотока в «ядре» инфаркта и пенумбре в первые сутки ИИ

| Параметры | «Ядро» инфаркта (n=28) | Симметричная область ПП | p^1 | Пенумбра (n=38) | Симметричная область ПП | p^2 |
|-------------------|-------------------------|-------------------------|--------|----------------------------|-------------------------|--------|
| CBV (мл/100г) | 1,2 [0,91; 1,64] | 4,31 [3,01; 5,72] | <0,001 | 5,34 [3,95; 6,89] | 5,01 [4; 6,33] | 0,42 |
| CBF (мл/100г/мин) | 5,56 [3,17; 9,63] | 56,8 [39,68; 76,14] | <0,001 | 29,88 [23,81; 46,44] | 72,27 [51,6; 84,35] | <0,001 |
| MTT (сек) | 21,04 [11,35; 31,16] | 4,7 [3,75; 5,86] | <0,001 | 10,63 [6,87;13,58] | 4,55 [3,79; 5,1] | <0,001 |
| TTP (сек) | 29,26 [19,01; 39,54] | 16,4 [13,49; 18,4] | <0,001 | 19,25 [16,2; 25,68] | 16,1 [13,28; 18,8] | <0,001 |

Примечания: ПП – противоположное полушарие; p^1 – уровень статистической значимости различий между показателями перфузии в «ядре» и симметричной области ПП; p^2 – уровень статистической значимости различий между показателями перфузии в пенумбре и симметричной области противоположного полушария.

Выявлена **умеренная обратная корреляция** между **тяжестью инсульта**, оцененной по шкале инсульта NIH в первые сутки ИИ, и снижением регионарного мозгового кровотока (**CBV**) в «ядре» инфаркта по данным КТ перфузии (**$r=-0,4$** , $p=0,035$).

Также была выявлена **умеренная обратная корреляция** между мозговым кровотоком (**CBF**) в области **пенумбры** (**$r=-0,6$** , $p<0,001$) и **умеренная прямая корреляция** между средним временем прохождения КВ по сосудистому руслу (**MTT**) в **пенумбре** (**$r=0,59$** , $p<0,001$) и **тяжестью неврологической симптоматики** по шкале инсульта NIH в первые сутки ИИ.

При анализе **перфузионных показателей при различных подтипах инсульта** достоверных отличий количественных показателей перфузии в

«ядре» инфаркта и области потенциально жизнеспособной ткани между АТИ и КЭИ в первые сутки инсульта выявлено не было (рис. 4.6 и 4.7). Количественные показатели перфузии в области «ядра» инфаркта и пенумбры при различных подтипах ИИ представлены в таблицах 4.7 и 4.8.

Таблица 4.7. Показатели мозгового кровотока в «ядре» инфаркта по данным КТ-перфузии при АТИ и КЭИ в первые 24 ч ИИ

| Подтип ИИ | АТИ (n=6) | | КЭИ (n=19) | | p* |
|----------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | «ядро» | ПП | «ядро» | ПП | |
| СВУ (мл/100г) | 1,09 [0,82; 1,64] | 5,72 [3,54; 5,93] | 1,45 [0,96; 1,66] | 4,27 [2,99; 5,04] | 0,47 |
| СВФ (мл/100г/мин) | 4,46 [2,07; 5,82] | 66,17 [38,7; 110,5] | 5,67 [3,37; 10,44] | 56,85 [42,36; 64,11] | 0,22 |
| МТТ (сек) | 24,24 [16,91; 43,76] | 5,01 [3,5; 5,88] | 20,78 [11,06; 31,25] | 4,42 [3,5; 5,87] | 0,37 |
| ТТР (сек) | 31,31 [22,26; 39,53] | 16,03 [14,9; 17,23] | 28,44 [18,36; 39,83] | 17,2 [13,06; 20,88] | 0,88 |

Примечания: ПП – противоположное полушарие; p* - уровень статистической значимости различий перфузионных показателей в «ядре» инфаркта между АТИ и КЭИ.

Таблица 4.8. Показатели мозгового кровотока в пенумбре при АТИ и КЭИ по данным КТ-перфузии в первые 24 ч инсульта

| Подтип ИИ | АТИ (n=8) | | КЭИ (n=26) | | p* |
|----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------|
| | пенумбра | ПП | пенумбра | ПП | |
| СВУ (мл/100г) | 6,47 [5,41; 7,49] | 5,32 [4,17; 6,52] | 5,03 [3,95; 6,52] | 5,13 [4,52; 6,35] | 0,1 |
| СВФ (мл/100г/мин) | 25,78 [19,32; 51,25] | 73,91 [52,62; 81,62] | 29,89 [24,31; 38,74] | 76,61 [56,8; 94,3] | 0,6 |
| МТТ (сек) | 14,09 [7,54; 15,13] | 4,72 [3,97; 5,4] | 10,63 [7,25; 12,71] | 4,35 [3,47; 5,07] | 0,25 |
| ТТР (сек) | 21,43 [17,85; 23,08] | 16,3 [14,9; 17,19] | 19,8 [16,95; 26,15] | 16,56 [14,26; 21,32] | 0,98 |

Примечания: ПП – симметричная область в противоположном полушарии; p* – уровень статистической значимости различий перфузионных показателей в пенумбре между АТИ и КЭИ.

При анализе **относительных показателей rCBV, rCBF, rMTT, rTTP** в области ядра и пенумбры в первые 24 ч АТИ и КЭИ достоверных различий также не было выявлено (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Относительные показатели мозгового кровотока в области ишемии в первые 24 ч при АТИ и КЭИ

| Подтип ИИ | АТИ | | КЭИ | | p ¹ | p ² |
|-----------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------|----------------|
| | «ядро» | пенумбра | «ядро» | пенумбра | | |
| rCBV | 0,18 [0,16; 0,37] | 1,26 [1,06; 1,57] | 0,32 [0,24; 0,49] | 1,01 [0,86; 1,2] | 0,22 | 0,064 |
| rCBF | 0,06 [0,03; 0,16] | 0,56 [0,33; 0,7] | 0,09 [0,06; 0,23] | 0,44 [0,3; 0,55] | 0,24 | 0,41 |
| rMTT | 5,81 [2,9;10,72] | 2,62 [1,9; 3,3] | 3,65 [2,63; 7,25] | 2,24 [1,94; 3,07] | 0,36 | 0,767 |
| rTTP | 1,88 [1,57; 2,35] | 1,4 [1,17; 1,52] | 1,63 [1,34; 2,12] | 1,19 [1,07; 1,35] | 0,56 | 0,19 |

Примечания: p¹ – уровень статистической значимости различий относительных перфузионных показателей в ядре между АТИ и КЭИ; p² – уровень статистической

значимости различий относительных перфузионных показателей в «ядре» инфаркта между АТИ и КЭИ.

4.1. Нейровизуализационная характеристика пациентов основной и контрольной групп

Площадь очага ишемии по данным ДВИ (n=48) в первые сутки ИИ в *основной группе* варьировала от 78 до 4502 мм², Me 789 [395; 1422]. По данным КТ-перфузии (n=15) площадь пенумбры при поступлении колебалась от 543 до 3896 мм², Me 1005 [667; 2114], инфаркта – от 114 до 3781 мм², Me 1225 [792; 2479], общая площадь ишемии варьировала от 228 до 4786 мм², Me 3243 [1632; 4410]. Доля инфаркта в первые сутки ИИ по данным КТ-перфузии составляла от 5 до 85%, Me 52 [36; 67]; доля пенумбры в ишемии была несколько меньше – от 15 до 95%, Me 48 [33; 64], однако различия не были статистически значимыми (p=0,53).

В контрольной группе площадь очага по данным ДВИ (n=28) в первые сутки ИИ составила от 52,4 до 3680 мм², Me 459 [178; 1454]. Площадь пенумбры по данным КТ-перфузии при поступлении (n=27) колебалась от 0 до 4659 мм², Me 984 [161; 2147], инфаркта - от 0 до 2897 мм², Me 490 [0; 1534], общая площадь ишемии варьировала от 0 до 5200 мм², Me 1828 [203; 3350]. Доля инфаркта в ишемии составляла от 0 до 55%, Me 5 [0; 32], ДП была достоверно больше и колебалась от 44 до 100%, Me 94 [68; 100], p<0,001. Таким образом, в контрольной группе в первые сутки ИИ область потенциально жизнеспособной ткани преобладала над областью необратимых изменений («ядра» инфаркта).

Площадь инфаркта по данным КТ-перфузии в контрольной группе была меньше, чем основной группе (p=0,002); различий по площади пенумбры в основной и контрольной группе в первые сутки выявлено не было (p=0,36). Сравнительная характеристика величины очага ишемии в основной и

контрольной группах по данным ДВИ и КТ-перфузии в первые сутки инсульта представлена в таблице 4.10.

Таблица 4.10. Величина очага ишемии в основной и контрольной группах в 1-е сутки инсульта

| 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 |
| Доля инфаркта (%) | 52 [36; 67] | 5 [0; 32] | <0,001 |
| Доля пенумбры (%) | 48 [33; 64] | 94 [68; 100] | <0,001 |

Примечания: КТП – КТ-перфузия.

Анализ динамики **величины очага ишемии по данным ДВ МРТ** показал, что в **основной и контрольной** группах к 3-м сут происходило увеличение очага ишемии. Однако увеличение инфаркта было статистически значимым лишь в основной группе ($p=0,021$); в контрольной группе статистических значимых различий между площадью инфаркта в 1-е и 3-е сутки выявлено не было ($p=0,64$).

Площадь очага ишемии по данным ДВИ на третьи сутки в **основной** группе составила 1007 [496; 1679], в **контрольной** – 495 [173; 1560], однако статистически значимых различий по площади инфаркта на 3-и сут между группами не наблюдалось, $p=0,121$ (рис. 4.5). Частота увеличения очага ишемии была одинаковой в обеих группах и составила в основной группе 69%, в группе контроля – 61% соответственно ($p=0,96$).

Для оценки динамики области необратимых изменений по данным ДВ-МРТ нами был введен показатель, отражающий увеличение площади инфаркта на 3-и сут – разница площади инфаркта между 3-ми и 1-ми сутками

- $\Delta SДВИ_{3-1}$ (мм²). Медиана $\Delta SДВИ_{3-1}$ в основной группе составила 71 [-41; 250], в контрольной – 17 [-40; 165], однако статистически значимых различий между показателями основной и контрольной группы выявлено не было ($p=0,42$).

Таким образом, достоверных различий как по площади инфаркта по данным ДВ-МРТ на третьи сутки, так и по абсолютному показателю прироста очага ишемии ($\Delta SДВИ_{3-1}$) между основной и контрольной группой выявлено не было.

Для оценки динамики очага ишемии был введен относительный показатель, отражающий степень прироста (в %) очага ишемии к 3-им суткам инсульта ($r\Delta SДВИ_{1-3}$). Показатель рассчитывался как отношение разности площади очага в 3-и и 1-е сут к площади очага в 1-е сут инсульта: $r\Delta SДВИ_{1-3} = (S ДВИ_3 - S ДВИ_1 / S ДВИ_1) \times 100\%$. В **основной** группе очаг ишемии увеличился на 7,6%, в **контрольной** – на 5%; достоверных отличий между группами не было выявлено, $p=0,88$ (рис. 4.5).

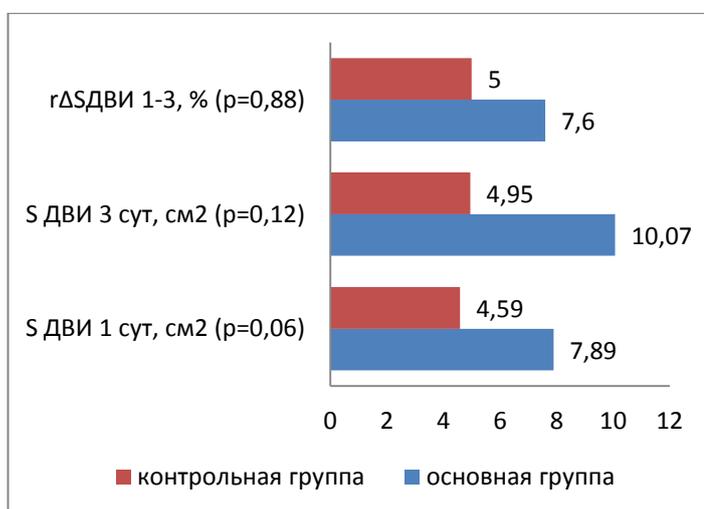


Рисунок 4.5. Динамика площади очага ишемии к 3-им суткам инсульта в основной и контрольной группах по данным ДВИ; p – уровень статистической значимости между группами.

У пациентов **основной группы** была выявлена умеренная прямая корреляция между величиной площади инфаркта на ДВИ и выраженностью

неврологической симптоматики по шкале инсульта NIH ($r_{\text{DWI-NIH}}=0,53$, $p<0,001$), а также функциональным исходом по модифицированной шкале Рэнкина ($r_{\text{DWI-R}}=0,48$, $p<0,001$). У пациентов **контрольной группы** данные коэффициенты корреляции имели схожие значения: $r_{\text{DWI-NIH}}=0,54$, $p=0,002$ и $r_{\text{DWI-R}}=0,43$, $p=0,024$.

По данным КТ-перфузии в *основной* группе на 3-и сутки после системного тромболизиса площадь инфаркта по данным КТ-перфузии ($n=12$) колебалась от 0 до 3053 мм², Ме 493 [0; 846]; площадь пенумбры - от 0 до 2774 мм², Ме 768 [449; 1237]; общая площадь ишемии варьировала в пределах от 0 до 4872 мм², Ме 1104 [718; 2549].

В *контрольной* группе в 3-и сутки на фоне базисной терапии площадь инфаркта по данным КТ-перфузии ($n=18$) составила от 0 до 3465 мм², Ме 111 [0; 542]; площадь пенумбры - от 0 до 3804 мм², Ме 890 [175; 2720]; общая площадь ишемии варьировала в пределах от 0 до 5289 мм², Ме 1203 [150; 3661]. Статистически значимых различий по площади ишемии в 3-и сутки между группами выявлено не было ($p>0,05$). Динамика площади ишемического очага по данным КТ-перфузии в третьи сутки ИИ в основной и контрольной группах представлена в таблице 4.11.

Таблица 4.11. Динамика площади ишемического очага по данным КТ-перфузии в 3-и сутки ИИ в основной и контрольной группах

| Показатели | Основная группа | | p_{1-3} | Контрольная группа | | p_{1-3} | p_1 | p_3 |
|----------------------------|-------------------|------------------|--------------|--------------------|------------------|-----------|------------------|-------|
| | 1 сут | 3 сут | | 1 сут | 3 сут | | | |
| S пенумбры мм ² | 1203 [667; 2114] | 768 [449; 1237] | 0,018 | 984 [161; 2147] | 890 [175; 2720] | 0,247 | 0,32 | 0,59 |
| S инфаркта мм ² | 1225 [792; 2479] | 493 [0; 846] | 0,002 | 490 [0; 1534] | 111 [0; 542] | 0,154 | 0,002 | 0,21 |
| S ишемии мм ² | 3243 [1632; 4410] | 1104 [718; 2549] | 0,004 | 1828 [203; 3350] | 1203 [150; 3661] | 0,171 | 0,04 | 0,95 |
| ДИ % | 52 [36; 67] | 36 [24; 59] | 0,028 | 5 [0; 32] | 7 [0; 19] | 0,169 | <0,001 | 0,009 |
| ДП % | 48 [33; 64] | 64 [41; 76] | 0,028 | 94 [68; 100] | 96 [81; 100] | 0,169 | <0,001 | 0,006 |

Примечания: ДИ – доля инфаркта в области ишемии; ДП – доля пенумбры в области ишемии; p_{1-3} - уровень статистической значимости различий показателей между 1-ми и 3-ми сутками; p_1 – уровень статистической значимости различий по показателям КТ-перфузии между группами в 1-е сут; p_2 - уровень статистической значимости различий по показателям КТ-перфузии между группами на 3-и сут.

Таким образом, на **3-и сутки** после системного тромболизиса в *основной* группе происходило *статистически значимое уменьшение площади инфаркта, пенумбры и всей области ишемии* ($p < 0,01$), что, вероятнее всего, свидетельствует о восстановлении мозгового кровотока и, как следствие, об уменьшении области гипоперфузии на фоне реканализации интракраниальной артерии. В группе *контроля* статистически значимых

различий между площадью перфузионных нарушений в 1-е и 3-и сут на фоне базисной терапии выявлено не было ($p > 0,05$).

Для более точной оценки динамики течения ИИ нами также был проанализирован декремент площади пенумбры, инфаркта и ишемии в целом по данным КТ-перфузии на 3-и сутки ИИ после системного тромболизиса в основной группе и при проведении базисной терапии в группе контроля.

В *основной группе* декремент площади пенумбры ($\Delta S_{\text{пенумбры}_{1-3}}$, мм²) составил 611 [130; 1271], площади инфаркта ($\Delta S_{\text{инфаркта}_{1-3}}$, мм²) – 677 [487; 970], площади ишемии в целом ($\Delta S_{\text{ишемии}_{1-3}}$, мм²) – 1285 [759; 2558] соответственно.

В *контрольной группе* декременты $\Delta S_{\text{инфаркта}_{1-3}}$ и $\Delta S_{\text{ишемии}_{1-3}}$ были меньше, чем в группе пациентов после системного тромболизиса ($p = 0,002$ и $p = 0,011$ соответственно). Декремент $\Delta S_{\text{инфаркта}_{1-3}}$ составил 0 [0; 456], а декремент $\Delta S_{\text{ишемии}_{1-3}}$ – 24 [-124; 984]. Декремент $\Delta S_{\text{пенумбры}_{1-3}}$ также был существенно меньше, чем в основной группе, и составил 87 [-122; 400]; различия между группами имели тенденцию к статистической значимости, $p = 0,09$ (рис. 4.6).

Были введены относительные показатели, отражающие степень уменьшения области гипоперфузионных изменений – относительный декремент площади пенумбры ($r\Delta S_{\text{пенумбры}_{1-3}}$, %), площади инфаркта ($r\Delta S_{\text{инфаркта}_{1-3}}$, %) и площади ишемии ($r\Delta S_{\text{ишемии}_{1-3}}$, %). Показатели рассчитывались как отношение декремента площади ишемии, инфаркта или пенумбры в 3-и сутки к площади ишемии при поступлении.

Медиана $r\Delta S_{\text{пенумбры}_{1-3}}$ в основной группе к 3-им суткам после системного тромболизиса составила 41% [19; 67], в группе контроля – 14% [-27; 54]; $r\Delta S_{\text{ишемии}_{1-3}}$ – 52% [38; 71] и 18% [-5; 51] соответственно, различия между группами в обоих случаях были статистически значимыми, $p = 0,044$ и $p = 0,017$. Медиана $r\Delta S_{\text{инфаркта}_{1-3}}$ в основной и контрольной группе

составила 60% [37; 100] и 41% [34; 78] соответственно, однако статистически значимых различий по данному показателю выявлено не было, $p=0,156$.

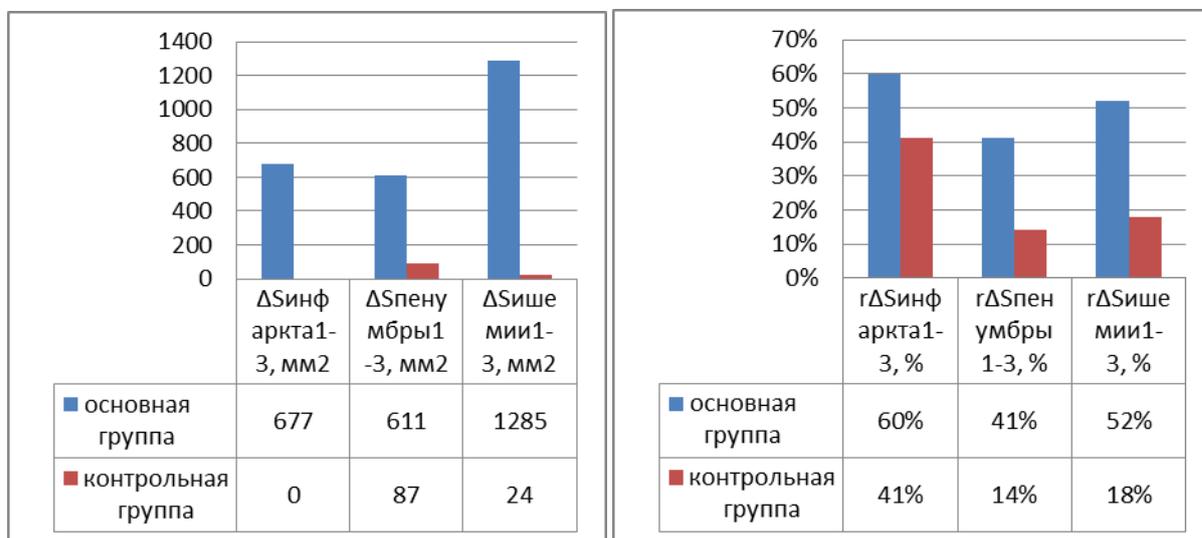


Рисунок 4.6. Динамика относительных показателей, отражающих уменьшение ишемии, инфаркта и пенумбры к 3-им сут ИИ, в основной и контрольной группах.

Таким образом, степень уменьшения выраженности гипоперфузионных нарушений в 3-и сутки ИИ была достоверно выше в группе пациентов после системного тромболитика.

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 тромболитика было достигнуто у 35 (66%) больных, из них в 25 случаях полное, в 10 – частичное. У одного пациента с АТИ в 3-и сут произошла реокклюзия СМА, однако она не сопровождалась увеличением выраженности неврологического дефицита. Реканализация интракраниальных артерий (полная или частичная) сопровождалась более высоким темпом и степенью восстановления неврологических нарушений, а также более благоприятным функциональным исходом (табл. 4.12 и табл. 4.13). У пациентов, у которых через 24 ч после системного тромболитика не произошло восстановление кровотока, в 72% случаев при поступлении наблюдался тяжелый инсульт.

Таблица 4.12. Динамика неврологического дефицита в зависимости от реканализации интракраниальных артерий через 24 ч после системного тромболизиса

| Показатель | НИН 1 сут | НИН 2 сут | НИН 3 сут | НИН 7 сут | НИН 21 сут | Δ НИН 2 | Δ НИН 7 | Δ НИН 21 |
|-----------------------------------|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Реканализация «+» n=35 | 14 [11;16] | 9 [6;13] | 7 [4;11] | 5 [3; 9] | 3 [2; 6] | 4 [2; 5] | 7 [4; 10] | 8 [6;13] |
| Реканализация «-» n=18 | 15 [13;18] | 14 [10;16] | 14 [11;16] | 13 [9;14] | 10 [6; 13] | 2 [0; 4] | 2 [2; 4] | 5 [4; 6] |
| p | 0,193 | 0,004 | <0,001 | <0,001 | <0,001 | 0,009 | <0,001 | <0,001 |

Примечания: НИН – суммарный балл, Δ НИН – декремент суммарного балла по шкале инсульта НИН

Таблица 4.13. Оценка функционального исхода в зависимости от реканализации интракраниальных артерий через 24 ч после системного тромболизиса

| Показатель | Реканализация «+» n=35 | Реканализация «-» n=18 | p |
|---|---------------------------|---------------------------|--------|
| Индекс Бартел 1 сут | 20 [20; 30] | 20 [15; 20] | 0,06 |
| Индекс Бартел 21 сут | 95 [70; 95] | 43 [33; 76] | <0,001 |
| Разница индекса Бартел 21-1 | 65 [45; 75] | 23 [15; 50] | <0,001 |
| Оценка по модифицированной шкале Рэнкина 21 сут | 2 [2; 3] | 3 [3; 4] | 0,005 |

При частичной реканализации через 24 ч после системного тромболизиса также, как и при полном восстановлении МК, происходило уменьшение неврологического дефицита. У пациентов без восстановления

кровотока в интракраниальной артерии также отмечалось улучшение неврологических функций, в том числе и через 24 ч после тромболизиса (табл. 4.14). При отсутствии реканализации интракраниальной артерии через 24 ч после системного тромболизиса в 6 (33%) случаях отмечался значительный регресс неврологических нарушений, в 5 (28%) – слабо выраженная положительная динамика, в 1 – нарастание неврологической симптоматики, еще в 6 (33%) случаях динамики выявлено не было.

Таблица 4.14. Динамика суммарного балла по шкале инсульта NIH в зависимости от степени восстановления мозгового кровотока

| Рканизация | NIH 1 | NIH 2 | p ₁₋₂ | NIH 3 | p ₁₋₃ | NIH 7 | p ₁₋₇ | NIH 21 | p ₁₋₂₁ |
|--------------------|---------------|---------------|------------------|---------------|------------------|--------------|------------------|-------------|-------------------|
| Полная n=25 | 13 [9;16] | 8 [6;13] | <0,00 1 | 5 [4;8] | <0,00 1 | 5 [2;8] | <0,00 1 | 3 [2;4] | <0,00 1 |
| 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] | <0,00 1 |

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

Частота восстановления кровотока в интракраниальных артериях у пациентов с АТИ (n=20) была ниже, чем у пациентов с КЭИ (n=33) и составила **55%** (11 больных) и **76%** (25 больных) соответственно, однако выявленная разница не являлась статистически значимой (p=0,118). Тем не менее, доля пациентов с реканализацией интракраниальных артерий от общего числа больных с восстановлением МК (n=35) составила 31% при АТИ и 69% при КЭИ, p=0,002.

Геморрагическая трансформация (ГТ) у пациентов *основной группы* произошла в 25 (41%) случаях, в 7 из них – по типу ГМ (у 5 пациентов с

КЭИ, у 1 с АТИ и у 1 с КП). У пациентов с КЭИ после системного тромболизиса ГТ наблюдалась в 47%, у пациентов с АТИ - в 40%, однако разница была статистически незначима, $p=0,95$ (табл. 4.15).

Геморрагическая трансформация после системного тромболизиса развивалась, как правило, в период от 1 до 10 сут инсульта, Ме 2 [2; 3]: у пациентов с АТИ на 3-и сутки после системного тромболизиса, Ме 3 [2; 5], с КЭИ – на 2-е сут, Ме 2 [2; 3].

Таблица 4.15. Частота и период развития геморрагической трансформации при различных подтипах инсульта в основной группе

| Подтип ИИ | Основная группа | |
|-------------------------|-----------------|---------------------------|
| | Частота ГТ | Сутки |
| АТИ $n_1=21, n_2=8$ | 8 (40%) | От 2 до 10 Ме 3 [2; 5] |
| КЭИ $n_1=36, n_2=13$ | 16 (47%) | От 1 до 3 Ме 2 [2; 3] |
| p | 0,95 | 0,26 |

Возникновение ГТ после системного тромболизиса существенно не влияло на степень восстановления неврологических нарушений, а также на функциональный исход заболевания, однако пациенты с ГТ исходно имели более выраженную неврологическую симптоматику (табл. 4.16) и бóльшую площадь инфаркта на ДВИ при поступлении. Площадь инфаркта в первые сутки у пациентов без ГТ колебалась от 121 до 4502 мм², Ме 498 [312; 1267], с ГТ – от 78 до 4165 мм², Ме 1404 [561; 2003], $p=0,014$. Оценка функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина при возникновении ГТ составила 2 [2; 4], без ГТ - 2 [1; 3], $p=0,183$.

Таблица 4.16. Динамика неврологических нарушений у пациентов основной группы в зависимости от развития ГТ

| Показатель | ГТ + | ГТ- | p |
|---------------------|-------------|------------|--------------|
| NIHSS 1 сут | 16 [13; 18] | 13 [8; 15] | 0,008 |
| NIHSS 2 сут | 12 [9; 15] | 9 [6; 13] | 0,033 |
| NIHSS 3 сут | 10 [6; 14] | 8 [3; 13] | 0,098 |
| NIHSS 7 сут | 8 [3; 12] | 7 [2; 13] | 0,428 |
| NIHSS 21 сут | 4 [2; 8] | 4 [1; 9] | 0,573 |
| Δ NIH 21 сут | 8 [5; 12] | 6 [5; 8] | 0,123 |

При АТИ *в основной группе* по площади инфаркта на ДВИ, как в 1-е, так и в 3-и сутки достоверных различий между пациентами с острой тромботической окклюзией ВСА и без таковой, выявлено не было. Площадь необратимых изменений на ДВИ в 1-е сут ИИ при тромбозе ВСА в основной группе варьировала от 480 до 4502 мм², Ме 969 [498; 1284]; у пациентов без тромботической окклюзии ВСА – от 155 до 2157 мм², Ме 561 [285; 1031], p=0,21. При острой тромботической окклюзии ВСА на 3-и сут площадь необратимых изменений на ДВИ составила от 456 до 4526 мм², Ме 1134 [748; 1388]; у пациентов без тромботической окклюзии ВСА – от 207 до 2844 мм², Ме 573 [301; 2398], p=0,29. Также не было выявлено статистически значимых различий по темпам прироста ишемического очага между данными подгруппами: прирост инфаркта на 3-и сут ИИ в группе пациентов с тромбозом ВСА составил 6,5%, без тромбоза ВСА – 2,1%, p=0,47.

4.2. Анализ перфузионных показателей в основной и контрольной группах

В *основной* группе в первые сутки в «ядре» инфаркта были получены следующие количественные показатели перфузии: СВV (мл/100г) – 1,12 [0,85; 1,66], СВF (мл/100г/мин) – 5,42 [4; 10,44], МТТ (с) – 20,78 [11,06; 43,2], ТТР (с) – 28,44 [18,36; 39,55]. В пенумбре СВV составлял 4,94 [3,87; 6,22], СВF – 26,61 [19,3; 37,04], МТТ – 11,06 [10,12; 14,6] и ТТР – 21,34 [18,21; 26,45] соответственно.

В *контрольной* группе в первые сутки СВV в «ядре» инфаркта составил 1,46 [1,06; 1,64], СВF – 5,82 [2,97; 8,81], МТТ – 21,35 [11,64; 31,06], ТТР – 25,87 [19,66; 38,91] соответственно. В области пенумбры были получены следующие показатели: СВV – 5,63 [3,95; 7,22], СВF – 34,5 [24;31; 51;72], МТТ – 8,45 [5,6; 13,58], ТТР – 18,08 [15,95; 25,68].

Показатели перфузии в «ядре» инфаркта между группами не различались. В пенумбре *в основной группе* отмечалось более выраженное снижение уровня мозгового кровотока (СВF) по сравнению с контрольной группой, $p=0,051$. Значения перфузионных параметров в «ядре» и пенумбре достоверно отличались от таковых в симметричной области противоположного полушария ($p<0,01$), за исключением показателя мозгового кровенаполнения (СВV) в пенумбре: его значения по сравнению с нормальными значениями в симметричной области противоположного полушария не изменялись или даже несколько увеличивались, что является одной из характерных особенностей МК в области «ишемической полутени» вследствие включения механизмов ауторегуляции мозгового кровотока.

Показатели перфузии в области «ядра» инфаркта и пенумбры в основной и контрольной группах в первые сутки ИИ представлены в таблице 4.17.

Таблица 4.17. Показатели перфузии в области «ядра» инфаркта и пенумбры в 1-е сутки инсульта

| Группа | Основная | | | | Контрольная | | | | p ¹ , p ² |
|--------------------------|----------------------------|----------------------------|--|---------------------------|----------------------------|--------------------------|--|--------------------------|---|
| | Ядро, n=15 | ПП | Пенум- бра, n=15 | ПП | Ядро, n=13 | ПП | Пенум- бра, n=23 | ПП | |
| CBV (мл/100 г) | 1,12 [0,85; 1,66] | 4,27 [3,54; 5,16] | 4,94 [3,87; 6,22] | 4,68 [3,42; 6,7] | 1,46 [1,06; 1,64] | 4,96 [3,0; 5,76] | 5,63 [3,95; 7,22] | 5,2 [4,42; 6,2] | ¹ 0,82 ² 0,21 |
| CBF (мл/100 г/мин) | 5,42 [4; 10,44] | 56,85 [42,36; 64,05] | 26,61 [19,3; 37,04] | 68,6 [44,96 ; 94,3] | 5,82 [2,97; 8,81] | 56,74 [31,1; 79] | 34,5 [24;31; 51;72] | 75,2 [61,2; 84,3] | ¹ 0,68 ² 0,05 |
| MTT (с) | 20,78 [11,06 ; 43,2] | 4,4 [3,14; 5,49] | 11,06 [10,12; 14,6] | 4,29 [3,7; 5,43] | 21,35 [11,64; 31,06] | 5 [4,0; 5,9] | 8,45 [5,6; 13,58] | 4,6 [3,9; 5,07] | ¹ 0,85 ² 0,11 |
| TTP (с) | 28,44 [18,36 ; 39,5] | 14,9 [12,0; 20,1] | 21,34 [18,21; 26,45] | 14,9 [12,6; 21,0] | 25,87 [19,66; 38,91] | 16,9 [15,8; 18,03] | 18,08 [15,95; 25,68] | 16,2 [14,2; 18,31] | ¹ 0,89 ² 0,31 |

Примечания: ПП – симметричная область противоположного полушария; p¹ - уровень статистической значимости различий между показателями перфузии в ядре инфаркта, p² - в пенумбре основной и контрольной групп.

На третьи сутки у пациентов *основной* группы в «ядре» инфаркта показатели мозгового кровотока **улучшались** по сравнению с 1-ми сутками: значения CBV и CBF достоверно увеличивались (p=0,004), приближаясь к значениям, характерным для симметричной области контралатерального полушария, что может свидетельствовать о происходящей реперфузии в области ишемии. При анализе временных характеристик мозгового кровотока (MTT и TTP) в основной группе также происходило их достоверное улучшение по сравнению с 1-ми сутками (p=0,028), хотя они

продолжали оставаться на измененном уровне и отличались от нормальных значений в симметричной области контралатерального полушария ($p < 0,05$). В группе *контроля* на 3-и сут в «ядре» инфаркта также происходило увеличение мозгового кровотока ($p = 0,028$), однако в меньшей степени, чем после системного тромболизиса: медиана CBF (мл/100г/мин) в контрольной группе составила 11,22 [4,07; 20,83], в основной - 26,91 [10,72; 48,43] ($p = 0,05$). Различия показателей мозгового кровотока в области «ядра» инфаркта и симметричной области противоположного полушария в контрольной группе сохранялись ($p < 0,05$).

В пенумбре на третьи сутки в *основной* группе также происходило *улучшение* показателей перфузии. Значения мозгового кровенаполнения в пенумбре (CBV) оставались на прежнем уровне, однако мозговой кровоток (CBF) значительно увеличивался по сравнению с исходными значениями ($p = 0,002$). Улучшались и временные показатели мозгового кровотока - МТТ и ТТР ($p = 0,003$ и $p = 0,023$ соответственно). В группе *контроля* на 3-и сут в пенумбре также происходило некоторое увеличение мозгового кровотока ($p = 0,053$), однако в меньшей степени, чем после тромболизиса: медиана CBF (мл/100г/мин) в контрольной группе составила 50,47 [24,74; 58,26], в основной - 61,76 [46,7; 65,5], хотя при поступлении уровень снижения мозгового кровотока (CBF) был более выражен в основной группе ($p = 0,05$). Различий между временными параметрами мозгового кровотока в 1-е и 3-и сут в группе контроля выявлено не было.

Динамика изменения количественных показателей перфузии на 3-и сут ИИ в «ядре» инфаркта и пенумбре по данным КТ-перфузии основной и контрольной групп представлены в таблице 4.18.

Таблица 4.18. Динамика перфузионных показателей в «ядре» инфаркта и пенумбре к 3-м суткам инсульта

| Группа | Основная | | Контрольная | | р между группами | |
|-------------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|------------------|--------------|
| | «ядро» | пенумбра | «ядро» | пенумбра | «ядро» | пенумбра |
| Область интереса | | | | | | |
| CBV 1 сут, мл/100г | 1,12 [0,85; 1,66] | 4,94 [3,87; 6,22] | 1,46 [1,06; 1,64] | 5,63 [3,95; 7,22] | 0,82 | 0,21 |
| CBV 3 сут, мл/100г | 3,39 [2,28; 3,94] | 5,36 [4,43; 6,25] | 1,63 [1,36; 2,2] | 6,42 [5,58; 7,01] | 0,053 | 0,143 |
| p ₁₋₃ | 0,004 | 0,43 | 0,116 | 0,6 | - | - |
| CBF 1 сут, мл/100г/мин | 5,42 [4; 10,44] | 26,61 [19,3; 37,04] | 5,82 [2,97; 8,81] | 34,5 [24;31; 51;72] | 0,68 | 0,051 |
| CBF 3 сут, мл/100г/мин | 26,91 [10,72; 48,43] | 61,76 [46,7; 65,5] | 11,22 [4,07; 20,83] | 50,47 [24,74; 58,26] | 0,053 | 0,183 |
| p ₁₋₃ | 0,004 | 0,002 | 0,028 | 0,053 | - | - |
| MTT 1 сут, с | 20,78 [11,06; 43,2] | 11,06 [10,12; 14,6] | 21,35 [11,64; 31,06] | 8,45 [5,6; 13,58] | 0,86 | 0,114 |
| MTT 3 сут, с | 8,34 [4,91; 17,11] | 5,3 [4,83; 7,4] | 10,24 [8; 33,5] | 8,01 [6,93; 10,74] | 0,21 | 0,019 |
| p ₁₋₃ | 0,028 | 0,003 | 0,31 | 0,36 | - | - |
| TTP 1 сут, с | 28,44 [18,36; 39,55] | 21,34 [18,21; 26,45] | 25,87 [19,66; 38,91] | 18,08 [15,95; 25,68] | 0,89 | 0,31 |
| TTP 3 сут, с | 20,01 [16,3; 22] | 19,68 [14,1; 20,24] | 24,4 [18,3; 38,4] | 19,33 [17,07; 22,38] | 0,24 | 0,23 |
| p ₁₋₃ | 0,028 | 0,023 | 0,31 | 0,099 | - | - |

Примечания: p₁₋₃ – уровень статистической значимости различий по показателям между 1-ми и 3-ми сут инсульта.

На 3-и сут группы статистически значимо различались между собой по показателям регионарного кровенаполнения ($p=0,053$) и уровню мозгового кровотока ($p=0,053$) в «ядре» инфаркта, а также среднему времени прохождения КВ ($p=0,019$) в области пенумбры. По остальным параметрам перфузии четких различий в их количественных характеристиках между основной и контрольной группой в 3-и сут выявлено не было.

Учитывая вариабельность и индивидуальность значений перфузионных параметров у каждого конкретного пациента, для более точной и объективной оценки мозгового кровотока нами были проанализированы **относительные показатели мозгового кровотока (rCBV, rCBF, rMTT, rTTP).**

В *основной* группе до проведения тромболизиса относительный показатель регионарного мозгового кровенаполнения в области «**ядра**» **инфаркта** (rCBV) составил 0,27 [0,23; 0,39], мозгового кровотока (rCBF) – 0,08 [0,06; 0,23], среднего времени прохождения КВ по сосудистому руслу (rMTT) – 3,98 [2,74; 8,13], и среднего времени достижения максимальной концентрации КВ (rTTP) – 1,69 [1,35; 2,65]. В **пенумбре** в первые сутки ИИ до системного тромболизиса относительный показатель rCBV составил 0,99 [0,86; 1,12], rCBF – 0,46 [0,29; 0,59], rMTT – 1,46 [1,96; 3,58] и rTTP – 1,27 [1,12; 1,45].

В группе *контроля* в первые сутки ИИ rCBV, rCBF, rMTT и rTTP в области «**ядра**» **инфаркта** составили 0,37 [0,16; 0,49], 0,12 [0,04; 0,22], 3,4 [2,63; 7,78] и 1,58 [1,43; 2,1] соответственно. В **пенумбре** в первые сутки в группе контроля rCBV составил 1,16 [0,87; 1,29], rCBF – 0,54 [0,4; 0,75], rMTT – 2,01 [1,35; 2,94] и rTTP – 1,15 [1,07; 1,35]. Достоверной разницы по показателям перфузии в первые сутки как в области «ядра» инфаркта, так и пенумбры между основной и контрольной группой выявлено не было (табл. 4.19).

При анализе динамики относительных перфузионных параметров в основной и контрольной группе на 3-и сут ИИ было выявлено, что в основной группе в области инфаркта по данным КТ-перфузии достоверно происходило их улучшение ($p < 0,05$). В группе контроля достоверных различий между значениями относительных перфузионных параметров в 1-е и 3-и сут выявлено не было. Относительный показатель мозгового кровотока rCBF и среднего времени прохождения КВ rMTT в области пенумбры и ядра инфаркта после системного тромболизиса были значимо выше, чем у пациентов на фоне базисной терапии (см. табл. 4.19).

Таблица 4.19. Динамика относительных показателей перфузии в «ядре» инфаркта и пенумбре в основной и контрольной группе

| Группа | Основная | | Контрольная | | p между группами | |
|------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------------|------------------|
| | «ядро» | пенумбра | «ядро» | пенумбра | «ядро» | пенумбра |
| rCBV1 | 0,27 [0,23; 0,39] | 0,99 [0,86; 1,12] | 0,37 [0,16; 0,49] | 1,16 [0,87; 1,29] | 0,85 | 0,22 |
| rCBV3 | 0,53 [0,4; 1,0] | 1,39 [1,08; 1,46] | 0,35 [0,26; 0,41] | 1,13 [0,87; 1,23] | 0,025 | 0,098 |
| p ₁₋₃ | 0,005 | 0,041 | 0,87 | 0,83 | - | - |
| rCBF1 | 0,08 [0,06; 0,23] | 0,46 [0,29; 0,59] | 0,12 [0,04; 0,22] | 0,54 [0,4; 0,75] | 0,85 | 0,34 |
| rCBF3 | 0,32 [0,21; 0,9] | 1,03 [0,92; 1,57] | 0,15 [0,06; 0,26] | 0,59 [0,49; 0,63] | 0,025 | <0,001 |
| p ₁₋₃ | 0,006 | 0,004 | 0,39 | 0,198 | - | - |
| rMTT1 | 3,98 [2,74; 8,13] | 1,46 [1,96; 3,58] | 3,4 [2,63; 7,78] | 2,01 [1,35; 2,94] | 0,72 | 0,2 |
| rMTT3 | 1,43 [1,1; 2,45] | 1,17 [0,89; 1,57] | 3,27 [1,9; 7;3] | 1,94 [1,54; 2,41] | 0,053 | <0,001 |
| p ₁₋₃ | 0,084 | 0,003 | 0,49 | 0,33 | | |
| rTTP1 | 1,69 [1,35; 2,65] | 1,27 [1,12; 1,45] | 1,58 [1,43; 2,1] | 1,15 [1,07; 1,35] | 0,62 | 0,2 |
| rTTP3 | 1,2 [1,04; 1,42] | 1,01 [0,93; 1,14] | 1,5 [1,08; 2,35] | 1,16 [1,08; 1,39] | 0,37 | 0,009 |
| p ₁₋₃ | 0,018 | 0,019 | 0,74 | 0,27 | - | - |

Примечания: p₁₋₃ – уровень статистической значимости различий по показателям между 1-ми и 3-ми сутками.

4.3. Нейровизуализационная характеристика пациентов основной и контрольной групп в конце острого периода ИИ

Площадь инфаркта на 21-е сут по данным T2-FLAIR в *основной группе* (n=26) колебалась от 63 до 2911 мм², Ме 919 [199; 1591], в *контрольной* (n=8) – от 112 до 2789 мм², Ме 243 [139; 503]; статистически значимый различий между группами не выявлено, p=0,191.

При оценке площади инфаркта в динамике по данным МРТ в основной и контрольной группах в целом на 3-и сут происходило некоторое увеличение очага, а к 21-м суткам – незначительное его уменьшение. Увеличение инфаркта мозга на 3-и сут, скорее всего, обусловлено отеком головного мозга при большом объеме инфаркта. Медиана площади инфаркта на 1-е, 3-и и 21-е сут в *основной* группе составила 789 [395; 1422], 1007 [496; 1679] и 918 мм² [199; 1591] соответственно. Медиана площади инфаркта в группе *контроля* на 1-е сут составила 459 мм² [178; 1454], на 3-и – 495 мм² [173; 1560], на 21-е – 243 мм² [139; 503]. Статистических значимых различий по площади инфаркта между 1-ми и 21-ми сут ни в основной, ни в контрольной группе не наблюдалось (p=0,17 и p=0,16). Динамика площади инфаркта по данным МРТ в остром периоде ИИ представлена на рисунке 4.7.

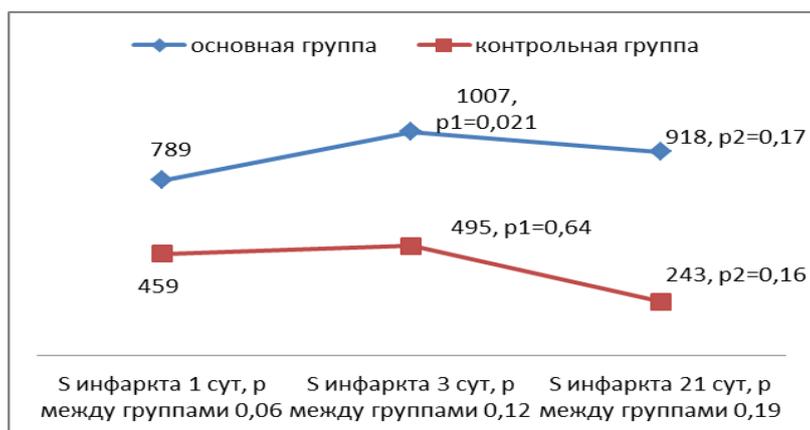


Рисунок 4.7. Динамика площади инфаркта по данным МРТ в остром периоде ИИ; p₁ – уровень статистической значимости между S инфаркта в 1-е и 3-и сут; p₂ – между S инфаркта в 1-е и 21-е сут.

При анализе динамики площади необратимых изменений **после системного тромболизиса** по данным МРТ головного мозга при АТИ и КЭИ статистически значимых различий между подтипами инсульта выявлено не было.

У пациентов **основной** группы при АТИ (n=19) медиана площади инфаркта в 1-е сут по данным ДВИ составила 788 [480; 1284], в 3-и – 935 [482; 1430]; медиана площади инфаркта на 21-е сут по данным T2-FLAIR (n=10) – 1170 мм² [484; 2309]. У пациентов с КЭИ (n=25) медиана площади инфаркта в 1-е, 3-и и 21-е сут (n=14) составила 996 [407; 1429], 1038 [496; 1729] и 862 мм² [199; 1406] соответственно. При КЭИ в 1-е и 3-и сут отмечалось несколько большая площадь инфаркта по данным ДВИ, однако различия не были статистически значимыми, $p=0,7$. Также не было получено различий между АТИ и КЭИ на 21-е сут инсульта по площади ишемического очага (по данным T2-FLAIR), $p=0,69$.

Динамика площади инфаркта по данным МРТ в основной группе при АТИ и КЭИ представлена на рисунке 4.8.

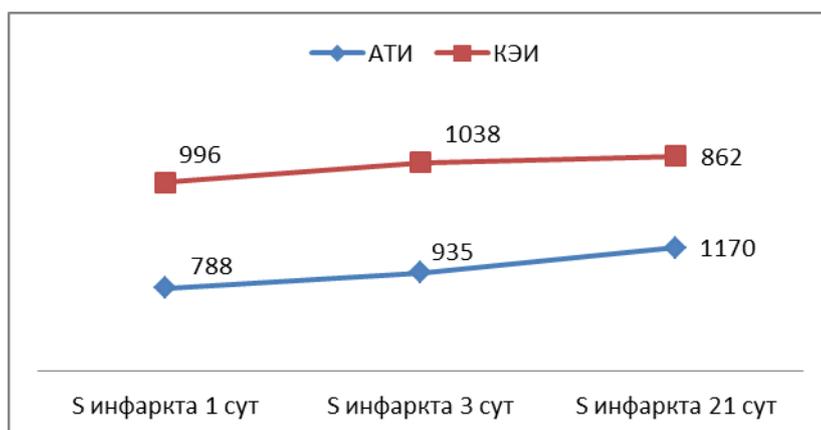


Рисунок 4.8. Динамика площади инфаркта по данным МРТ в основной группе при АТИ и КЭИ; статистически значимых различий между АТИ и КЭИ по площади инфаркта в 1-е, 3-и и 21-е сут не выявлено, $p>0,05$.

К 3-м сут после системного тромболизиса у пациентов с КЭИ отмечалась более высокая степень увеличения очага ишемии ($r\Delta S_{ДВИ_{1-3}}$) -

10,7%, у пациентов с АТИ – 6,2%, однако разница была статистически незначимой, $p=0,89$.

По данным **КТ-перфузии** площадь пенумбры на 21 сут в **основной** группе ($n=9$) варьировала от 0 до 910 мм², Ме составила 0 [0; 0], площадь инфаркта - от 0 до 42 мм², Ме 0 [0; 0], общая площадь ишемии – от 0 до 952 мм², Ме 0 [0; 0], что свидетельствует о восстановлении перфузии в области ишемии после системного тромболизиса к 21 сут инсульта.

По данным КТ-перфузии ($n=18$) в группе **контроля** площадь пенумбры на 21 сут в основной группе составила от 0 до 4658 мм², Ме 69 [76; 2479], площадь инфаркта - от 0 до 828 мм², Ме 0 [0;0], общая площадь ишемии – от 0 до 4658 мм², Ме 498 [0; 2479], что говорит о сохраняющейся к 21 сут небольшой области гипоперфузии в группе контроля (рис. 4.9).

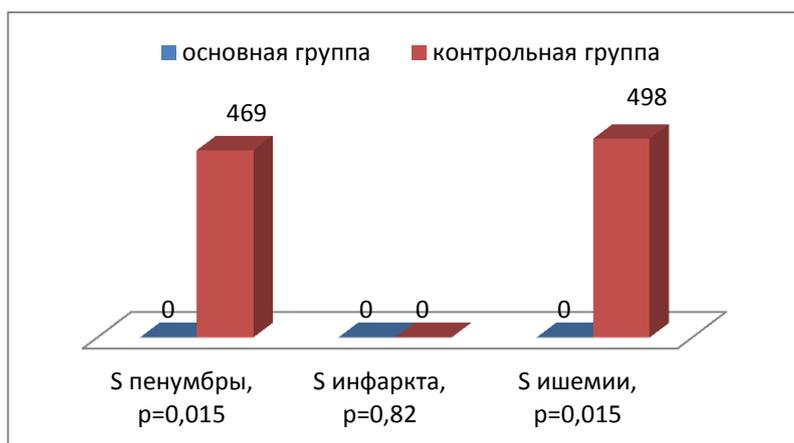


Рисунок 4.9. Площадь пенумбры, инфаркта и общей области ишемии по данным КТ-перфузии в 21-е сут ИИ в основной и контрольной группах; p – уровень статистической значимости разницы между группами по площади ишемии.

Площадь пенумбры, как и общая площадь ишемии на 21-е сут в основной группе были значимо меньше, чем в группе контроля, ($p=0,015$); площадь инфаркта на 21 сут по данным КТ-перфузии в большинстве случаев не определялась.

Площадь пенумбры к 21 сут уменьшалась в обеих группах, однако статистически значимое ее уменьшение было выявлено лишь в группе пациентов после системного тромболизиса, $p=0,027$ (рис.4.10).

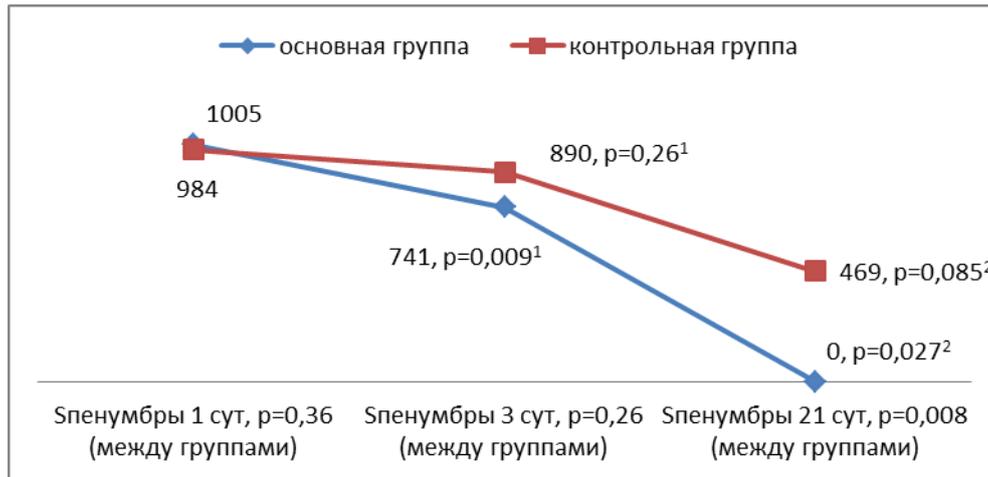


Рисунок 4.10. Динамика площади пенумбры к 21 сут по данным КТ-перфузии в основной и контрольной группах. ¹ – уровень статистической значимости различий по площади пенумбры между 1-ми и 3-ми сут; ² – уровень статистической значимости различий по площади пенумбры между 1-ми и 21-ми сут.

Площадь инфаркта по данным КТ-перфузии существенно уменьшалась в обеих группах; как в основной, так и в контрольной группах уменьшение площади инфаркта к 21 сут оказалось статистически значимым: $p=0,017$ и $p=0,004$ соответственно. Уменьшение общей площади ишемии к 21 сут также являлось статистически значимым: p для основной группы – $0,017$, для группы контроля – $0,001$.

Показатели СВВ (мл/100г), СВФ (мл/100г/мин), МТТ (с), ТТР (с) в «ядре» инфаркта в основной группе на 21 сут значимо не отличались от таковых в симметричной области противоположного полушария (ПП) и составили 5 [3,44; 6,55]; 60,35 [38,3; 67,25]; 5,1 [4,45; 5,85] и 17,85 [16,42; 20,23] соответственно. Значения СВВ в симметричной области ПП составили 3,65 [3,22; 4], СВФ – 55,72 [38,01; 65,63], МТТ – 5 [4,3; 5,38], ТТР – 18,3 [17,8; 18,5]. Значения регионального мозгового кровенаполнения (СВВ) в «ядре» инфаркта были несколько выше, чем в ПП, однако статистически значимых различий не получено, $p=0,17$. Уровень мозгового кровотока (СВФ) и временные характеристики перфузии мозга в «ядре» инфаркта (МТТ и ТТР) также не отличались от показателей в симметричной области ПП ($p_{\text{СВФ}}=0,75$, $p_{\text{МТТ}}=0,75$ и $p_{\text{ТТР}}=0,89$).

В группе **контроля на 21 сут** показатели мозгового кровотока (CBV, CBF, МТТ и ТТР) в «ядре» инфаркта были ниже, чем в ПП и составили 1,64 [1,59; 4,37], 8,48 [6,18; 25,61], 11,61 [7,66; 15,49] и 25,18 [21,12; 25,59] соответственно. В симметричной области противоположного полушария значения показателей были следующими: CBV – 4,17 [4,1; 6,48], CBF – 57,5 [45,5; 94,34], МТТ – 5,21 [4,43; 5,46], ТТР – 18,4 [16,3; 21,03]. Региональное мозговое кровенаполнение (CBV) в «ядре» инфаркта было ниже, чем в симметричной области здорового полушария, однако выявленная разница статистически не значима, $p=0,47$. Отмечалась тенденция к различию показателей мозгового кровотока (CBF) между полушариями большого мозга: в «ядре» инфаркта мозговой кровоток был ниже, чем в симметричной области противоположного полушария ($p=0,067$). В «ядре» инфаркта в 21 сут также сохранялось удлинение временных характеристик мозгового кровотока (МТТ и ТТР), отмечалась тенденция к их различию значений в «ядре» инфаркта и симметричной области контралатерального полушария, $p=0,067$ (рис. 4.11).

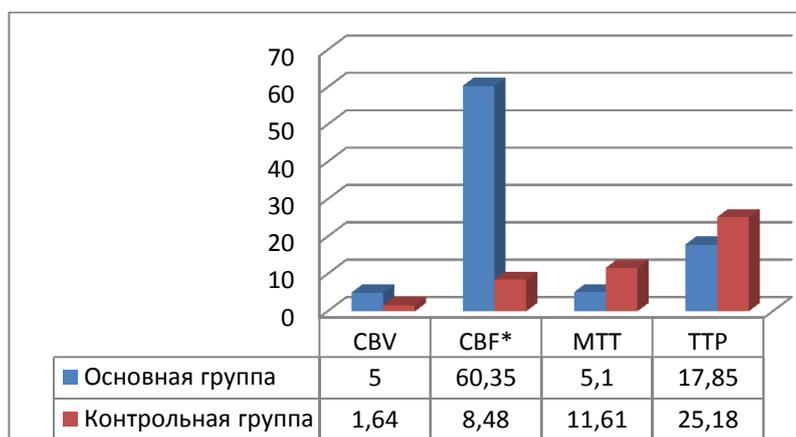


Рисунок 4.11. Значения показателей перфузии в «ядре» инфаркта в 21-е сутки в основной и контрольной группах; * - p_{CBF} между группами 0,034.

Таким образом, при сравнении перфузионных параметров в «ядре» инфаркта в 21 сут в **группе контроля** оказалось, что региональное мозговое кровенаполнение и уровень мозгового кровотока были ниже, чем группе после системного тромболитика ($p_{CBV}=0,171$ и $p_{CBF}=0,034$). Кроме того, в

группе пациентов, находящихся на консервативной терапии, по сравнению с пациентами после системного тромболизиса, сохранялось удлинение временных показателей перфузии мозга – среднего времени транзита КВ и времени достижения пика максимальной концентрации КВ ($p_{\text{МТТ}}=0,067$ и $p_{\text{ТТР}}=0,111$).

В *основной* группе показатели перфузии в пенумбре на 21 сут достигали значений в симметричных областях ПП и составили 5,29 [3,77; 6,03]; 77,55 [42,97; 95,05]; 4,38 [3,66; 4,75] и 17,76 [17,15; 18,82] для СВV, СВF, МТТ и ТТР соответственно. В симметричной области противоположного полушария данные показатели были следующими: СВV – 4,12 [3,65; 4,81], СВF – 55,07 [44,7; 61,64], МТТ – 5,04 [4,3; 5,82], ТТР – 18,84 [17,7; 19,54]. Значения регионального мозгового кровенаполнения (СВV) и мозгового кровотока (СВF) в области пенумбры в 21-е сут были несколько выше, чем в ПП ($p=0,168$ и $p=0,173$), Разницы значений среднего времени прохождения КВ (МТТ), времени достижения пика концентрации КВ (ТТР) в пенумбре и симметричной области контралатерального полушария не получено ($p=0,68$ и $p=0,074$).

В *контрольной* группе в 21 сут значения показателей мозгового кровотока (СВV, СВF, МТТ и ТТР) в пенумбре составили 6,7 [4,66; 8,06]; 53,7 [32,82; 60,17]; 8 [6,28; 9,21] и 29,82 [16,46; 21,09] соответственно. В симметричной области противоположного полушария показатели составили: СВV – 5,63 [4,45; 6,63], СВF – 68,12 [52,85; 82,24], МТТ – 5,17 [4,42; 6,11], ТТР – 16,47 [13,56; 18,86]. При сравнении перфузионных параметров между полушариями было выявлено, что в области пенумбры мозговой кровотоки остаются сниженным по сравнению с симметричной областью контралатерального полушария ($p=0,015$), также сохраняется удлинение МТТ и ТТР ($p=0,011$ и $p=0,001$).

Сравнение перфузионных параметров в пенумбре в 21 сут **между основной и контрольной группой** показало, что мозговой кровотоки были

несколько ниже во второй группе, однако статистически значимой разницы не получено ($p=0,131$). В группе контроля сохранялось удлинение параметра МТТ по сравнению с группой пациентов после ТЛТ, $p=0,006$ (рис. 4.12).

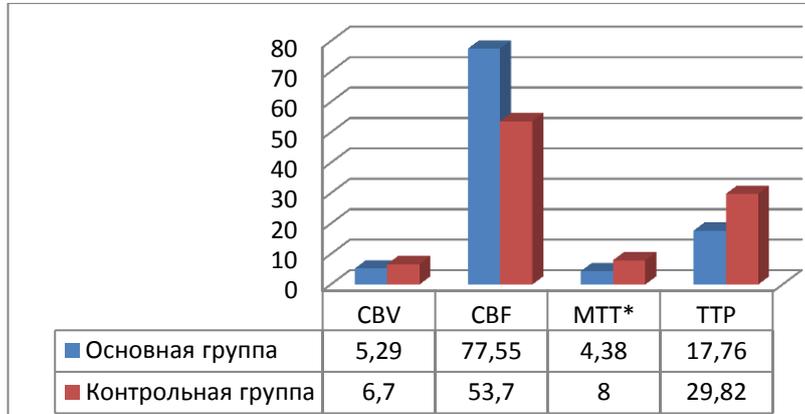


Рисунок 4.12. Значения показателей перфузии в пенумбре в 21-е сут в основной и контрольной группах; * - $p_{\text{МТТ}}$ между группами 0,006.

Таким образом, от 1-х к 21-м сут инсульта в «ядре» инфаркта в **основной группе** происходило **достоверное улучшение всех перфузионных показателей**: регионального кровенаполнения ($p=0,028$), мозгового кровотока ($p=0,028$), а также восстановление нормальных значений среднего времени прохождения КВ ($p=0,028$) и достижения пика концентрации КВ ($p=0,043$). В контрольной группе подобной положительной динамики к 21 сут в ядре инфаркта не наблюдалось ($p=0,109$). После проведения системного тромболизиса параметры перфузии восстанавливались в максимальной степени ($p<0,05$) к 3-м сут, в дальнейшем продолжалось увеличение СВВ и СВФ, укорочение МТТ и ТТР, однако разница между перфузионными показателями в основной группе на 3-и и 21-е сут была недостоверна ($p_{\text{СВВ, СВФ, МТТ}}=0,46$, $p_{\text{ТТР}}=0,89$).

В **группе контроля** с момента поступления к 21-м сут по данным КТ-перфузии статистически значимого улучшения показателей мозгового кровотока в «ядре» инфаркта выявлено не было. К 21 сут происходило снижение среднего времени прохождения КВ, однако данное укорочение МТТ к 21 сут не было статистически значимым ($p=0,109$). Различий

параметров перфузии между 3-ми и 21-ми сут также не было получено ($p=0,134$). Динамика показателей перфузии к 21 сут в «ядре» инфаркта основной и контрольной групп представлена на рисунке 4.13.

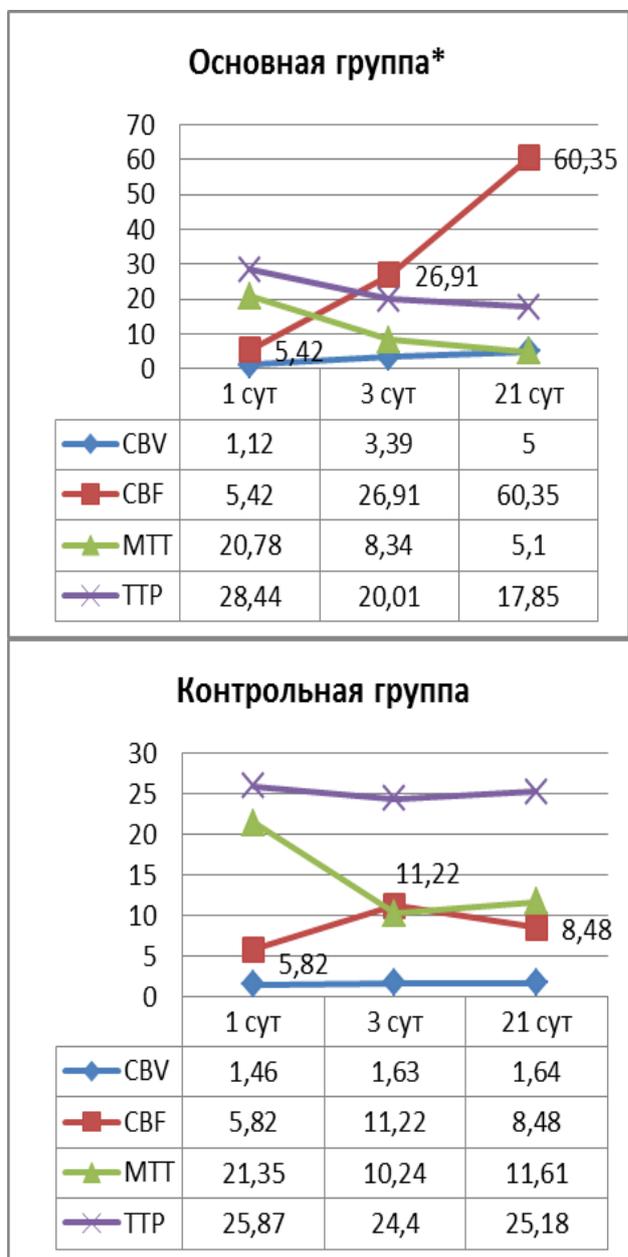


Рисунок 4.13. Динамика перфузионных показателей (CBV, CBF, MTT, TTP) в «ядре» инфаркта в группе пациентов после системного тромболизиса и пациентов, получавших базисное лечение; * - улучшение всех параметров перфузии в основной группе к 21-м сут было статистически значимым, $p<0,05$.

В области пенумбры в основной группе с момента поступления к 21-м сут региональное кровенаполнение (CBV) существенно не изменялось ($p=0,91$), однако происходило *статистически значимое увеличение*

мозгового кровотока и укорочение временных параметров ($p_{\text{CBF}}=0,027$, $p_{\text{MTT}}=0,027$, $p_{\text{TTP}}=0,043$). После проведения тромболизиса в пенумбре, также как и в ядре инфаркта, восстановление мозгового кровотока и временных его характеристик происходило в наибольшей степени ($p<0,05$), с 3-х к 21-м сут CBF увеличивался незначительно ($p=0,35$), уменьшение MTT и TTP также являлось несущественным ($p=0,6$ и $p=0,89$ соответственно).

В группе контроля в пенумбре с момента поступления до 21-х сут показатель регионального мозгового кровенаполнения также, как и в основной группе, существенно не изменялся ($p_{\text{CBV}}=0,47$), также происходило увеличение мозгового кровотока ($p_{\text{CBF}}=0,03$), однако сохранялась разница его значений между полушариями (в области пенумбры CBF был меньше, чем в симметричной области контралатерального полушария, $p=0,02$). Также происходило некоторое укорочение среднего времени прохождения КВ по сосудистому руслу ($p_{\text{MTT}}=0,064$), показатель времени достижения пиковой концентрации КВ оставался на прежнем уровне ($p_{\text{TTP}}=0,59$). Временные характеристики перфузии мозга в контрольной группе не достигали нормальных значений и отличались от таковых в противоположном полушарии большого мозга ($p=0,01$ и $p=0,003$ для MTT и TTP соответственно). Статистически значимой разницы значений перфузионных параметров между 3-ми и 21 – ми сут получено не было.

Динамика показателей перфузии к 21 сут в области пенумбры в основной и контрольной группах представлена на рисунке 4.14.

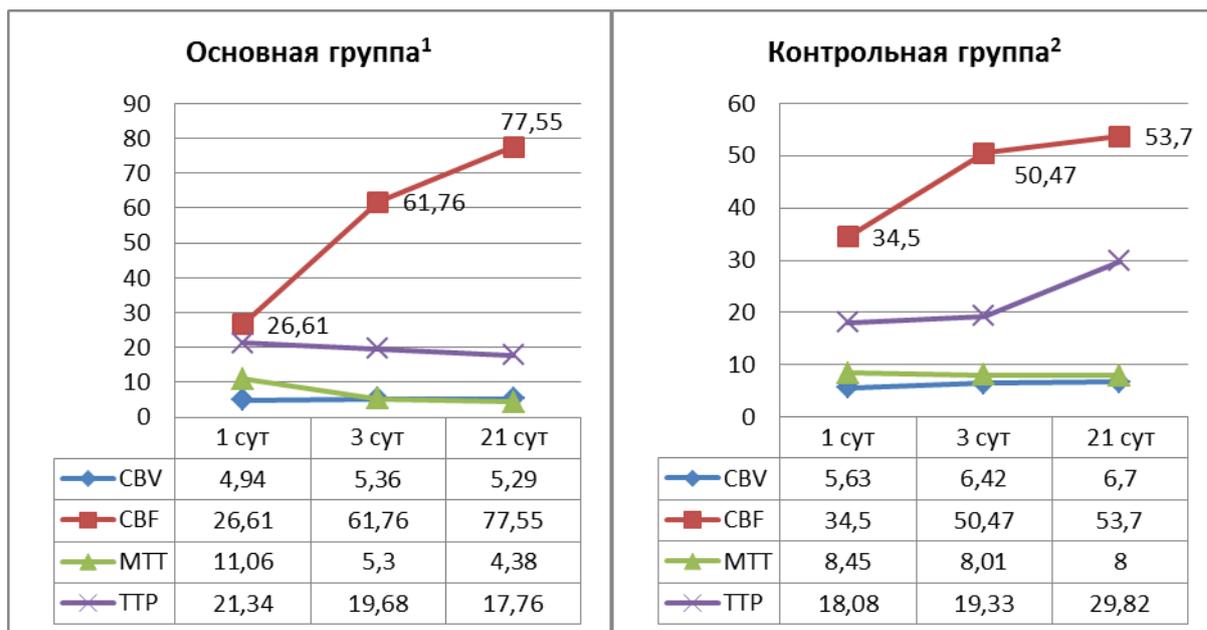


Рисунок 4.14. Динамика перфузионных показателей (CBV, CBF, МТТ, ТТР) в области пенумбры в группе пациентов после системного тромболиза и пациентов, получавших базисное лечение; ¹ – статистически значимое ($p < 0,05$) улучшение всех параметров перфузии от 1-х к 21-м сут; ² – статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение CBF от 1-х к 21-м сут.

Анализ относительных показателей перфузии в области «ядра» инфаркта в основной группе и группе контроля показал, что в 21 сут по перфузионным характеристикам группы различались между собой. В *основной* группе $rCBV$ в 21 сут составил 1,07 [0,97; 1,65], $rCBF$ – 0,94 [0,83; 1,09], $rMTT$ – 1,01 [0,96; 1,2], $rTTP$ 1,0 [0,99; 1,08]. В группе *контроля* $rCBV$, $rCBF$, $rMTT$ и $rTTP$ в 21 сут в «ядре» инфаркта составили 0,38 [0,28; 1,07], 0,1 [0,09; 0,53], 2,14 [1,69; 2,86] и 1,22 [1,13; 1,38] соответственно. Таким образом, относительный показатель мозгового кровотока в «ядре» инфаркта ($rCBF$) был выше, а временные относительные показатели (МТТ, ТТР) ниже в основной группе, для МТТ и ТТР различия были статистически значимыми – $p < 0,05$ (рис.4.15). Данный факт свидетельствует о более выраженной степени восстановления перфузии мозга в области ядра инфаркта к 21 сут в группе системного тромболиза по сравнению с контрольной.

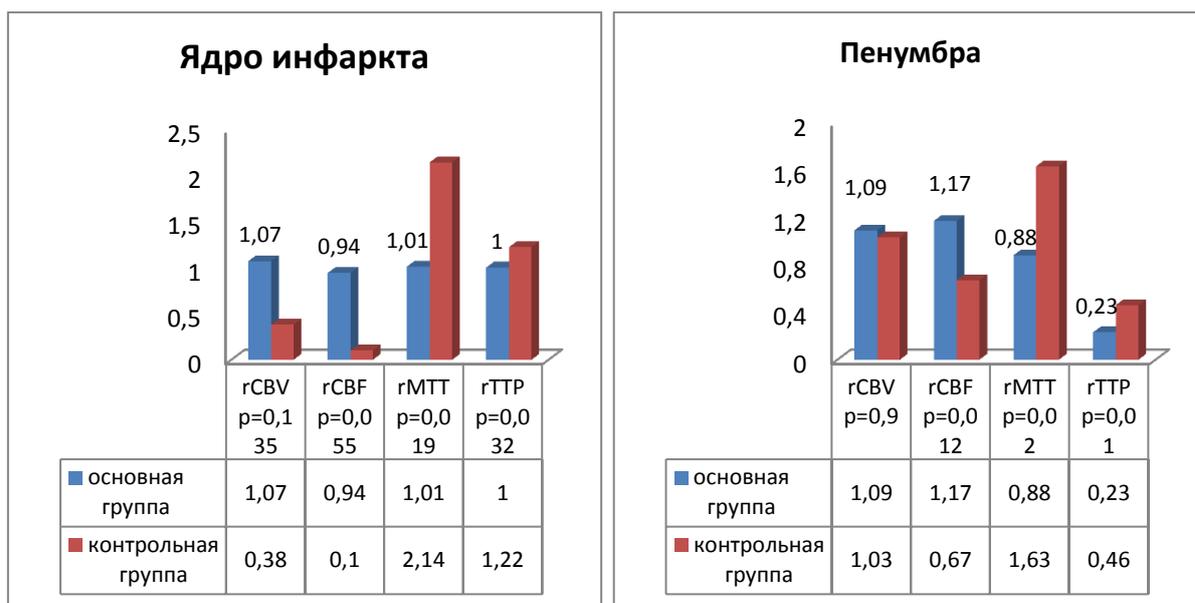


Рисунок 4.15. Относительные параметры перфузии в «ядре» инфаркта и пенумбре в 21–е сут ИИ основной и контрольной групп; p – уровень статистической значимости различий по показателями между группами.

При оценке **относительных показателей перфузии в области пенумбры** в *основной* группе rCBV на 21 сут составил 1,09 [0,95; 1,2], rCBF – 1,17 [0,94; 1,22], rMTT – 0,88 [0,978; 1,01], TTP 0,23 [0,2; 0,26]. В группе *контроля* rCBV, rCBF, rMTT и rTTP в 21 сут в области пенумбры составили 1,03 [0,91; 1,26], 0,67 [0,49; 0,94], 1,63 [1,09; 2,12] и 0,46 [0,35; 0,64] соответственно. В 21 сут группы различались между собой: rCBF был выше, а MTT и TTP – ниже ($p=0,02$ и $p=0,01$) в основной группе, чем в контрольной, различия были статистически значимыми – $p<0,05$ (см. рис. 4.20). Данный факт свидетельствует о более выраженной степени реперфузии в области пенумбры к 21-м сут после системного тромболизиса.

Анализ динамики относительных перфузионных показателей **в области «ядра» инфаркта** от 1-х до 21-х сут ИИ в основной и контрольной группах показал, что в основной группе происходило статистически значимое улучшение всех показателей ($p_{CBV, CBF, MTT}=0,027$, $p_{TTP}=0,043$), в группе контроля подобных изменений не наблюдалось, $p=0,108$ (рис. 4.16).

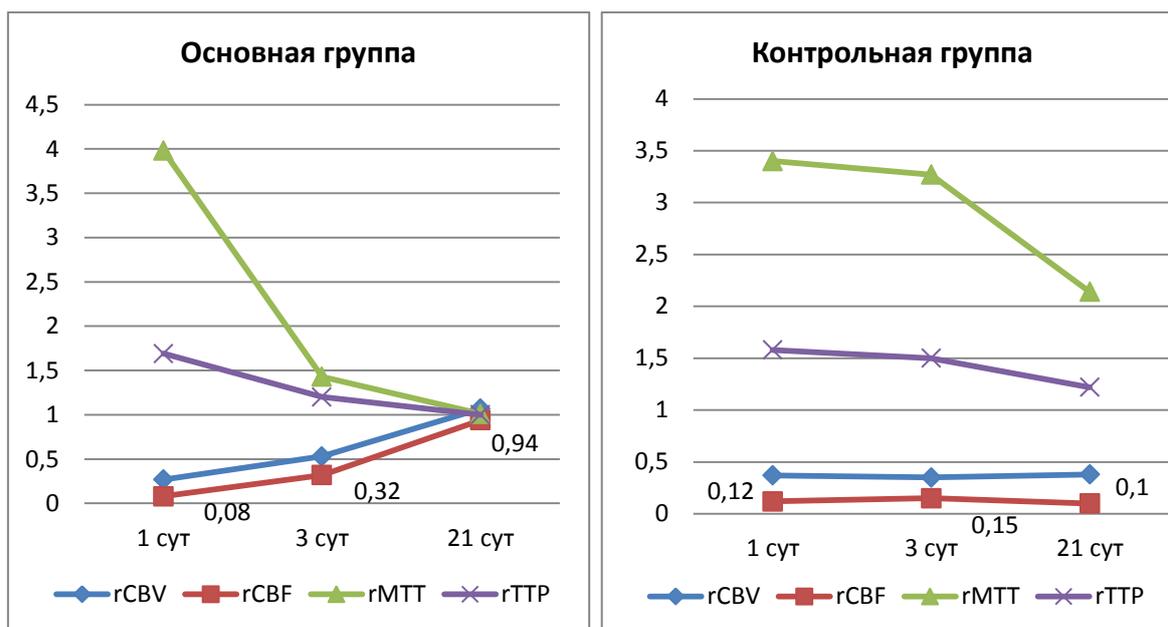


Рисунок 4.16. Динамика относительных перфузионных показателей в области «ядра» инфаркта к 21-м сут инсульта в основной и контрольной группах; p для всех показателей основной группы между 1-ми и 3-ми, 1-ми и 21-ми сут $<0,05$; p для всех показателей контрольной группы между 1-ми и 3-ми, 1-ми и 21-ми сут $>0,05$.

При анализе динамики относительных показателей перфузии **в области пенумбры** между 1-ми и 21-ми сут как в основной, так и в контрольной группах статистически значимых отличий $rCBV$ выявлено не было ($p=0,75$ и $0,47$ для основной и контрольной группы), однако достоверно увеличивался показатель $rCBF$ ($p=0,027$ и $0,039$) и уменьшались значения $rMTT$ ($p=0,027$ и $0,013$), $rTTP$ ($p=0,043$ и $0,002$), т.е. статистически значимое улучшение перфузионных характеристик в области пенумбры к концу острого периода инсульта происходило в обеих группах (Рисунок 4.17). Тем не менее, в 3-и сут ИИ статистически значимое улучшение перфузии в области пенумбры происходило только после системного тромболизиса ($p_{CBV}=0,041$, $p_{CBF,MTT}=0,027$, $p_{TTP}=0,043$), в группе контроля в 3-и сут подобных изменений не наблюдалось ($p>0,05$).

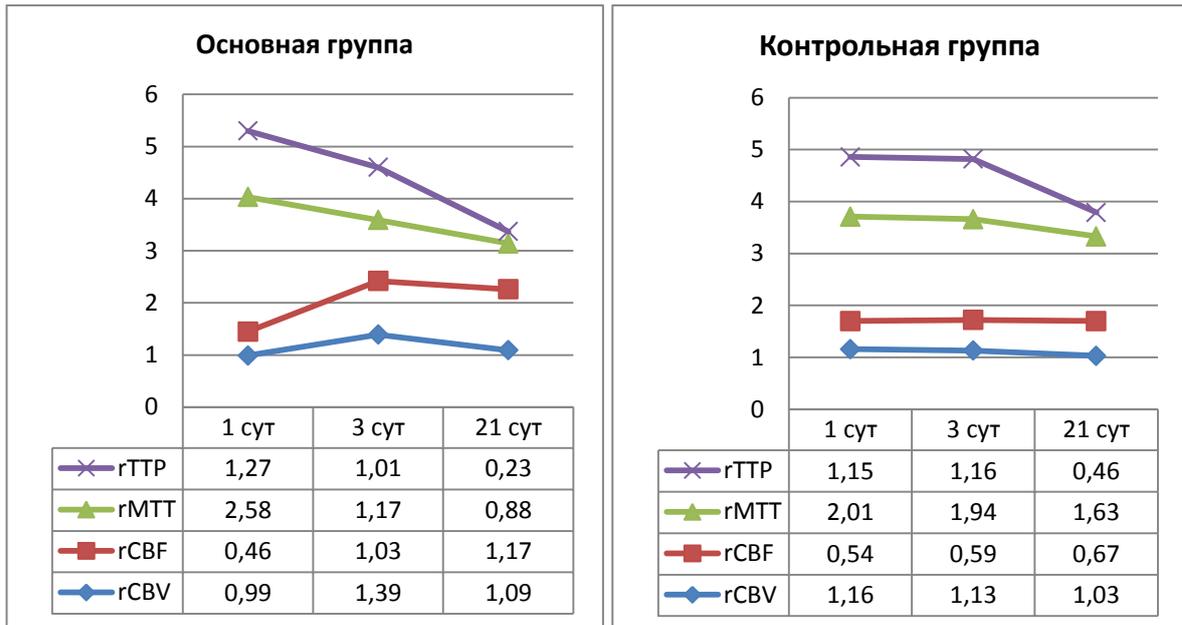


Рисунок 4.17. Динамика относительных перфузионных показателей в области пенумбры к 21-м сут инсульта в основной и контрольной группах по данным КТ-перфузии.

Полученные результаты могут свидетельствовать о постепенном восстановлении перфузии мозга в области пенумбры к 21 сут ИИ в контрольной группе. Отсутствие изменений МК при КТ-перфузии в 3-и сут инсульта в контрольной группе, более низкие показатели CBF, сохраняющееся удлинение среднего времени прохождения КВ по сосудистому руслу к 21 сут (по сравнению с основной группой) отражает более быстрое восстановление мозгового кровотока в области пенумбры после системного тромболизиса.

ГЛАВА 5. Маркеры, определяющие течение острого периода ишемического инсульта

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).

В качестве клинических маркеров течения ИИ использовался суммарный балл по шкале инсульта NIH при поступлении, а также декремент суммарного балла Δ NIH через 24 ч после системного тромболизиса. В качестве томографических маркеров - площадь необратимых изменений на ДВИ, площадь ишемии и уровень мозгового кровотока (CBF) по данным КТ-перфузии при поступлении.

Принимая во внимание, что после тромболитической терапии происходило уменьшение выраженности неврологических и гипоперфузионных нарушений ($p < 0,01$), проведение системного тромболизиса является фактором, благоприятно влияющим на течение острого периода ИИ [52].

В основной группе неблагоприятный функциональный исход на 21-е сут наступил у 15 (24,6%), в контрольной – у 5 (17,2%) больных. Преобладание неблагоприятных функциональных исходов в основной группе можно объяснить бóльшим количеством больных с тяжелым инсультом по сравнению с контрольной группой (56% и 17% соответственно), а также меньшей выраженностью неврологических нарушений в контрольной группе при поступлении.

Выраженность неврологических нарушений при поступлении у больных с неблагоприятным исходом ИИ в *основной группе* колебалась от 13 до 20 баллов, Me 16 [15; 18], с благоприятным функциональным исходом – от 5 и до 21 балла, Me 13 [9; 15], $p < 0,001$.

Площадь под кривой ROC для суммарного балла NIHSS в первые сутки ИИ составила **0,808** \pm 0,072 (95% ДИ от 0,687 до 0,897), $p < 0,001$ (рис. 5.1, а).

Оптимальным пороговым значением оценки по шкале инсульта NIH для наступления неблагоприятного функционального исхода в случае проведения тромболитической терапии явился суммарный балл **более 14** (чувствительность 93%, специфичность 65%, ПЦПР 47%, ПЦОР 97%). Наибольшей ПЦПР (54%) обладала оценка по шкале NIHSS **более 17 баллов**, с низкой чувствительностью 40%, но высокой специфичностью - 89,1% (табл. 5.1)

Таблица 5.1. Пороговые значения суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки ИИ в основной группе для оценки его функционального исхода

| Суммарный балл NIHSS в первые сутки ИИ | Чувствительность, % | Специфичность, % | ПЦПР, % | ПЦОР, % |
|--|---------------------|------------------|-------------|-------------|
| > 12 | 100 | 47,8 | 38,5 | 100,0 |
| > 14* | 93,3 | 65,2 | 46,7 | 96,8 |
| > 15 | 66,7 | 76,1 | 47,6 | 87,5 |
| > 17 | 40 | 89,1 | 54,5 | 82,0 |

Выраженность неврологической симптоматики при поступлении у пациентов с неблагоприятным функциональным исходом ИИ в *контрольной группе* составила от 13 до 20 баллов, Me 17 [13; 18], с благоприятным - от 4 и до 17 баллов, Me 9 [7; 10], $p < 0,001$.

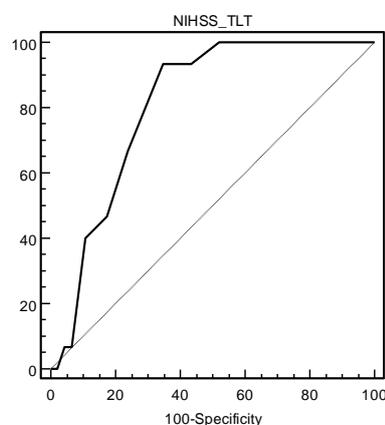
Площадь под кривой ROC для суммарного балла NIHSS в первые сутки ИИ составила **0,962** \pm 0,061 (95% ДИ от 0,817 до 0,994), $p < 0,001$ (рис.5.1, б).

Оптимальным пороговым значением выраженности неврологической симптоматики по NIHSS для наступления неблагоприятного функционального исхода в контрольной группе явилось значение суммарного балла **более 12**, с чувствительностью 100%, специфичностью

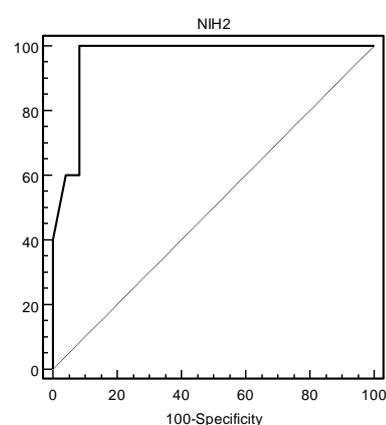
91,7%, ПЦПР 71,4%, ПЦОР 100%. Наибольшая специфичность (100%) выявлялась при суммарном балле *более 17*, чувствительность при этом составила 40 %, ПЦПР - 100% и ПЦОР - 88,9 % (табл. 5.2).

Таблица 5.2. Пороговые значения суммарного балла по шкале инсульта NIH в первые сутки ИИ в контрольной группе для оценки его функционального исхода

| Суммарный балл NIHSS в 1-е сутки ИИ | Чувствительность % | Специфичность % | ПЦПР % | ПЦОР % |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------|-------------|------------|
| > 11 | 100 | 83,3 | 55,6 | 100 |
| > 12 * | 100 | 91,7 | 71,4 | 100 |
| > 15 | 60 | 95,8 | 75 | 92 |
| > 17 | 40 | 100 | 100 | 88,9 |



а)



б)

Рисунок 5.1 а – ROC кривая для суммарного балла NIHSS (1-е сут) как маркера течения острого периода ИИ в основной группе; **б** – ROC кривая для суммарного балла NIHSS (1-е сут) как маркера течения острого периода ИИ в контрольной группе.

Декремент суммарного балла по шкале инсульта Δ NIH1-2 при благоприятном функциональном исходе у пациентов **после системного тромболизиса** составил от 2 до 11 баллов, Ме 4 [2; 5], при неблагоприятном функциональном исходе от -12 до 6 баллов, Ме 1,5 [0;4], $p=0,029$.

Площадь под кривой ROC для декремента суммарного балла Δ НИН1-2 составила $0,692 \pm 0,075$ (95% ДИ от 0,559 до 0,805), $p=0,031$ (Рис. 5.2)

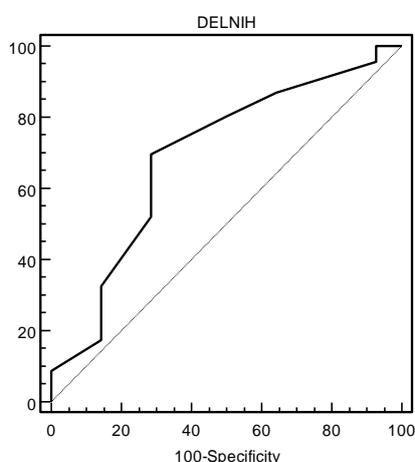


Рисунок 5.2. ROC кривая для Δ НИН1-2 как маркера течения острого периода ИИ

Оптимальным пороговым значением Δ НИН во 2 сут для благоприятного функционального исхода после системного тромболизиса был суммарный балл декремента НИН **более 2** (чувствительность 69,6%, специфичность 71,4%, ПЦПР 88,9%, ПЦОР 41,7%). Однако декремент НИН более 6 баллов обладал самой высокой (100%) специфичностью (чувствительность 8,7 %, ПЦПР 100%, ПЦОР - 25%) (табл. 5.3).

Таблица 5.3. Пороговые значения декремента суммарного балла по шкале инсульта НИН на вторые сутки ИИ после ТЛТ при благоприятном исходе

| Δ НИН1-2 | Чувствительность % | Специфичность % | ПЦПР % | ПЦОР % |
|-----------------|-----------------------|--------------------|-------------|-------------|
| > 1 | 80,4 | 50,0 | 84,1 | 43,7 |
| > 2 * | 69,6 | 71,4 | 88,9 | 41,7 |
| > 5 | 17,4 | 85,7 | 80,0 | 24,0 |
| > 6 | 8,7 | 100 | 100 | 25,0 |

При неблагоприятном функциональном исходе инсульта площадь инфаркта при поступлении по данным ДВИ в *основной группе* колебалась от 430 до 4502мм², Me 1618 [644; 2972], при благоприятном - была меньше и

варьировала от 78 до 3121 мм², Me 658 [317; 1343], p=0,006. Площадь под кривой ROC для площади инфаркта по данным ДВИ в первые сутки ИИ в случаях системного тромболитика составила **0,760 ± 0,088** (95% ДИ от 0,615 до 0,872), p=0,007 (рис. 5.3).

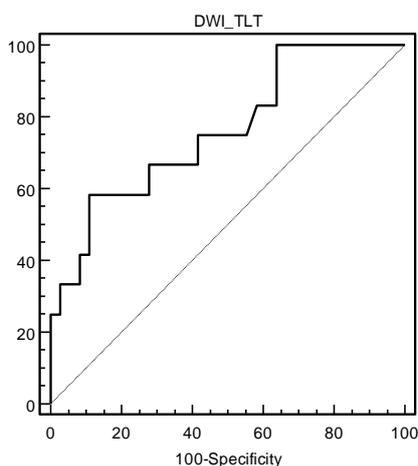


Рисунок 5.3. ROC кривая для площади инфаркта на ДВИ в первые сутки ИИ у пациентов основной группы.

Пороговым значением для наступления неблагоприятного функционального исхода явилась величина площади инфаркта на ДВИ **более 1429 мм²** (чувствительность 58,3%, специфичность 88,9%, ПЦПР 32,7%, ПЦОР 96,3%). Наибольшая чувствительность (100%) была выявлена при площади инфаркта более 407 мм² (специфичность 36,1%, ПЦПР - 34,3%, ПЦОР - 100%). Площадь инфаркта **более 3121 мм²** имела высокую специфичность (100%), низкую чувствительность (25%), а также высокие ПЦПР и ПЦОР (100% и 80% соответственно) (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Пороговые значения площади инфаркта по данным ДВИ для оценки наступления неблагоприятного функционального исхода инсульта в основной группе

| С инфаркта на ДВИ в 1-е сутки ИИ, мм ² | Чувствительность % | Специфичность % | ПЦПР % | ПЦОР % |
|---|--------------------|-----------------|--------------|-------------|
| > 407 | 100,0 | 36,1 | 34,3 | 100,0 |
| > 1414 | 58,3 | 86,1 | 58,3 | 86,1 |
| > 1429 * | 58,3 | 88,9 | 63,6 | 86,5 |
| > 3121 | 25,0 | 100,0 | 100,0 | 80 |

При неблагоприятном исходе инсульта площадь инфаркта при поступлении по данным ДВИ в *контрольной группе* колебалась от 257 до 2949 мм², Ме 785 [690; 1481], при благоприятном варьировала от 52,4 до 3680 мм², Ме составила 270 [131; 1427], однако выявленные различия были недостоверны, $p=0,15$. Это, вероятно, связано как с небольшим числом неблагоприятных функциональных исходов данной группе ($n=5$), так и с небольшой площадью очага ишемии по данным ДВИ при поступлении в данной группе пациентов.

При неблагоприятном функциональном исходе инсульта в *основной группе* площадь ишемии при поступлении у пациентов по данным КТ-перфузии ($n=4$) колебалась от 2132 до 4786 мм², Ме 3444 [2305; 4598], при благоприятном ($n=11$) была несколько меньше и варьировала от 968 до 4739 мм², Ме составила 3243 [1632; 4350], однако различия были статистически незначимыми, $p=0,41$.

При неблагоприятном исходе инсульта в случаях *стандартной терапии* ($n=5$) площадь ишемии при поступлении у пациентов по данным КТ-перфузии колебалась от 0 до 5200 мм², Ме 4659 [3349; 4736], при

благоприятном (n=22) была значимо меньше и варьировала от 0 до 4645 мм², Me составила 663 [150; 2691], p=0,046.

Площадь под кривой ROC для площади ишемии по данным КТ-перфузии в первые сутки ИИ в группе контроля составила **0,791 ± 0,128** (95% ДИ от 0,592 до 0,922), p=0,046 (рис. 5.4, а).

Оптимальным пороговым значением явилась площадь ишемии **более 3169,7 мм²** (чувствительность 80%, специфичность 86,4%, ПЦПР 57,1%, ПЦОР 95%). Наибольшая специфичность (100%) была выявлена при значении площади ишемии более 4645 мм², чувствительность при этом составила 60 %, ПЦПР 100% и ПЦОР 91,7% (табл. 5.5).

Таблица 5.5. Пороговые значения площади ишемии по данным КТ-перфузии в первые сутки ИИ в группе контроля

| S ишемии в 1-е сутки ИИ, мм ² | Чувствительность % | Специфичность % | ПЦП % | ОПЦ % |
|--|--------------------|-----------------|-------------|-------------|
| > 2729 | 80 | 81,8 | 50 | 94,7 |
| > 3170 * | 80 | 86,4 | 57,1 | 95 |
| > 4337 | 60 | 95,5 | 75,0 | 91,3 |
| > 4645 | <i>60</i> | <i>100</i> | <i>100</i> | <i>91,7</i> |

Показатель СВФ в пенумбре в первые сутки *в контрольной группе* при неблагоприятном функциональном исходе (n=5) составил от 13 до 32 мл/100г/мин, Me **23,8** [20; 24,3], а при благоприятном (n=18) колебался от 22,4 до 74,8 мл/100г/мин, Me **44** [28; 57,4], различия при этом были статистически значимыми (p=0,004).

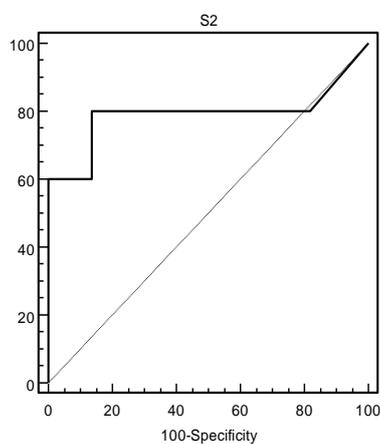
Площадь под кривой ROC для параметра СВФ в области пенумбры по данным КТ-перфузии первые сутки ИИ в контрольной группе составила **0,922 ± 0,057** (95% ДИ от 0,731 до 0,989), p=0,004 (рис. 5.4, б).

Оптимальным пороговым значением явилось значение СВФ **менее 24,29** мл/100г/мин, с чувствительностью 80% и специфичностью 94,4%, ПЦПР 80% и ПЦОР 94,4%. Наибольшая чувствительность (100%) была выявлена

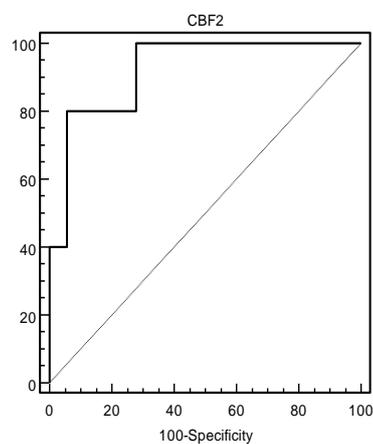
при значении СВФ менее **31,71** мл/100г/мин, специфичность при этом составила 72,2 %, ПЦПР – 50% и ПЦОР – 100% (табл 5.6). Самая высокая специфичность (100%) наблюдалась при значении СВФ менее **20,12** мл/100г/мин, чувствительность при этом составила 40 %, ПЦПР – 100% и ПЦОР – 85,7%.

Таблица 5.6. Пороговые значения СВФ в пенумбре по данным КТ-перфузии в первые сутки для определения неблагоприятного ФИ в случае стандартной терапии

| Значение СВФ в пенумбре, мл/100г/мин | Чувствительность% | Специфичность% | ПЦПР % | ПЦОР % |
|--------------------------------------|-------------------|----------------|------------|--------------|
| <20,12 | 40 | 100 | 100 | 85,7 |
| <23,81 | 60 | 94,4 | 75 | 89,5 |
| <24,29* | 80 | 94,4 | 80 | 94,4 |
| <38,74 | 100,0 | 72,2 | 50 | 100,0 |



а)



б)

Рисунок 5.4. а – ROC кривая для площади ишемии (по данным КТ-перфузии) в первые сутки ИИ у пациентов группы контроля; **б** – ROC кривая для СВФ в области пенумбры по данным КТ-перфузии в первые сутки ИИ у пациентов контрольной группы.

Таким образом, наиболее информативными маркерами неблагоприятного функционального исхода в первые сутки инсульта в случае **тромболитической терапии** в нашем исследовании были:

- суммарный балл по шкале NIHSS более 14;
- Δ NIH более 2 баллов (маркер благоприятного течения инсульта после ТЛТ);
- площадь инфаркта по данным ДВИ более 1429 мм² (табл. 5.7).

Наиболее информативными маркерами неблагоприятного ФИ в первые сутки инсульта в случае **стандартной терапии** в нашем исследовании были:

- суммарный балл по шкале NIHSS более 12;
- Δ NIH более 2 баллов (маркер благоприятного течения инсульта после ТЛТ);
- площадь ишемии по данным КТ-перфузии более 3170 мм²;
- уровень снижения МК (CBF) в пенумбре менее 24,3 мл/100г/мин (табл. 5.7).

Таблица 5.7. 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 |
| Δ NIH2-1*, 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 |
| CBF 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, * – Δ NIH2-1 для оценки благоприятного функционального исхода острого периода ИИ после тромболитической терапии.

ГЛАВА 6. Обсуждение полученных результатов

Течение острого периода инсульта в артериях каротидной системы характеризуется большим разнообразием, касающимся выраженности неврологических нарушений, величины, локализации, патогенетических факторов возникновения инфарктов мозга. В нашем исследовании основным сосудистым заболеванием у пациентов с атеротромботическим подтипом ишемического инсульта являлся атеросклероз (100%) или его сочетание с артериальной гипертонией (в 86%); при кардиогенном эмболическом и лакунарном инсульте основным сосудистым процессом была артериальная гипертония (90% и 100% соответственно).

Частота встречаемости атеротромботического подтипа ИИ - 34%, кардиогенного эмболического – 22% [11]. В нашем исследовании кардиогенная эмболия, как основная причина развития инфарктов, наблюдалась у 49 (55%) пациентов, обтурирующий тромбоз в области атеросклеротических бляшек – у 29 (32%) пациентов, гипертензивная ангиопатия – в 9 (10%) случаях [159].

При АТИ чаще обнаруживалась корково-подкорковая локализация инфарктов - в 16 (55%) случаях, 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. В исследовании Kim H.J. и соавт. (2008) в группе с кардиогенным эмболическим инсультом частота корково-подкорковых инфарктов статистически значимо отличалась от группы с атеротромботическим инсультом и составила 36,8%, тогда как в группе пациентов с АТИ наиболее часто встречалась подкорковая локализация инфаркта – в 30,4% случаев, $p < 0,05$ [87].

Выраженность неврологических нарушений по шкале инсульта NIH в первые сутки у пациентов с ЛИ была значимо меньше ($p < 0,01$), чем при КЭИ

и АТИ, между которыми подобных отличий найдено не было ($p=0,72$). Тяжелый и среднетяжелый инсульт чаще наблюдался у пациентов с АТИ и КЭИ (55% и 45%, 38% и 43% соответственно). У пациентов с ЛИ наблюдалась легкая (33%) и средняя (67%) степень выраженности неврологических нарушений, что согласуется с результатами других исследований [16; 114].

Однако в литературе имеются данные, свидетельствующие о выявлении в первые сутки более выраженного неврологического дефицита у пациентов с кардиогенным эмболическим подтипом ИИ, более тяжелом его течении при сравнении с атеротромботическим подтипом инсульта [884 114].

В исследовании Kim H.J. и соавт. (2008) были проанализированы особенности течения кардиогенного эмболического и атеротромботического подтипов ИИ при окклюзии СМА на фоне стандартной терапии [87]. У пациентов с кардиогенным эмболическим подтипом ИИ тяжесть неврологического дефицита и площадь инфаркта по данным ДВ-МРТ при поступлении были статистически значимо больше, чем у пациентов с атеротромботической окклюзией СМА (оценка по шкале инсульта NIH при поступлении составила 9 баллов и 5 баллов при КЭИ и АТИ соответственно, $p=0,001$), хотя пациенты с кардиогенной эмболией имели более высокий декремент суммарного балла Δ NIH к 5-м сут ИИ (3 балла и 1 балл при КЭИ и АТИ соответственно), $p=0,08$. На 5-е сутки пациенты с КЭИ и АТИ по степени выраженности неврологического дефицита существенно не отличались между собой ($p=0,11$). Объем инфаркта в первые сутки составил 3,0 и 8,3 мл при АТИ и КЭИ соответственно, $p=0,034$.

Увеличение объема инфаркта на фоне консервативной терапии к 5 сут инсульта произошло у 89,5% пациентов с кардиогенным эмболическим инсультом и у 86,5 % случаев – с атеротромботическим инсультом. В группе пациентов с кардиогенной эмболией наблюдался больший прирост объема

инфаркта, чем у пациентов с АТИ и составил 12,9 мл и 3,0 мл соответственно, $p=0,004$.

В нашем исследовании ни в случае тромболитической, ни в случае стандартной терапии между пациентами с КЭИ и АТИ не было выявлено статистически значимых различий по темпам и степени уменьшения неврологического дефицита, а также степени восстановления функциональной независимости, $p>0,05$ [160; 161].

Оценка функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сут в случае стандартной терапии при АТИ составила 2,5 [0,5; 3,5], при КЭИ – 2 [1; 3], $p=0,8$. После системного тромболизиса к концу острого периода инсульта (21 сут) у пациентов с АТИ оценка функционального исхода составила 3 [2; 3], с КЭИ – 2 [2; 4] ($p=0,87$). Тем не менее, восстановление разной степени после тромболитической терапии при АТИ произошло у 81% пациентов, при КЭИ – у 69% ($p=0,71$). Неблагоприятный функциональный исход, как и частота летальных исходов были выше в группе пациентов с КЭИ (31% и 11% при КЭИ; 19% и 5% при АТИ), однако выявленные различия были недостоверны ($p>0,05$). В исследовании Petty G.W. и соавт. (2000) неблагоприятный функциональный исход (оценка по шкале Рэнкина через 90 дней после ИИ) при КЭИ наблюдался в 56,8%, при АТИ – в 32,4% случаев [114].

Кроме того, в нашем исследовании при кардиогенном эмболическом инсульте в 1-е и 3-и сут также, как и в исследовании Kim H.J. и соавт. (2008), отмечалось несколько большая площадь инфаркта по данным ДВИ в 1-е и 3-и сут ИИ, однако различия не были статистически значимыми, $p=0,7$ [87]. К 3-м сут после системного тромболизиса у пациентов с КЭИ отмечалась более высокая степень увеличения очага ишемии ($r\Delta SДВИ_{1-3}$) – 10,7%; у пациентов с АТИ инфаркт увеличился на 6,2%, $p=0,89$. Также не было получено различий между АТИ и КЭИ на 21-е сут инсульта по площади ишемического очага (по данным T2-ВИ), $p=0,69$.

В более позднем исследовании Kim S.J. (2011) и соавт. обнаружили, что у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипом инсульта, несмотря на отсутствие различий объема выявленной пенумбры при поступлении, степень выраженности дефицита мозгового кровотока оказалась выше у пациентов с кардиогенным эмболическим инсультом ($p=0,001$) [89]. В нашем исследовании площадь пенумбры, как и общая площадь ишемии в первые сутки была незначительно больше при АТИ ($p>0,05$); доля инфаркта и доля пенумбры в области ишемии между подтипами ИИ не отличались ($p>0,05$). Статистически значимых отличий перфузионных параметров в ядре инфаркта и пенумбре между АТИ и КЭИ также выявлено не было ($p>0,05$).

Таким образом, анализируя данные предыдущих исследований, можно сделать вывод о том, что окклюзия артерии вследствие эмболии ассоциирована с более обширными областями инфаркта и более тяжелыми клиническими проявлениями по сравнению с атеротромботической окклюзией артерии головного мозга [75; 138]. Возможно, причина более тяжелого течения кардиогенного эмболического инсульта кроется в том, что окклюзия эмболом происходит внезапно на фоне недостаточно развитого коллатерального кровообращения, в то время как атеросклеротическая окклюзия происходит постепенно с формированием коллатерального кровообращения и толерантности к ишемии [64].

В многочисленных исследованиях [83] было установлено, что внутривенный системный тромболитис рТАП является эффективным видом терапии ишемического инсульта (класс I, уровень A), обеспечивающим регресс неврологических нарушений и более благоприятный функциональный исход. Было доказано, что ТЛТ существенно повышает частоту благоприятных функциональных исходов по модифицированной шкале Рэнкина [83]. В нашем исследовании системный тромболитис обеспечивал регресс глазодвигательных, двигательных, чувствительных и речевых нарушений,

повышал темп восстановления повседневной активности и независимости ($p < 0,01$). Через 24 ч после тромболизиса медиана суммарного балла по шкале NIH уменьшилась от 14 баллов [11; 16] до 10 баллов [6; 14], $p < 0,001$, в группе контроля подобных изменений выявлено не было. Однако функциональное восстановление разной степени к 21-м сут по модифицированной шкале Рэнкина 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 тем не менее была несколько выше (67%), чем в контрольной (59%), что согласуется с результатами предыдущих исследований [126]. Однако достоверной разницы между процентом хороших и удовлетворительных исходов по модифицированной шкале Рэнкина к 21 сут ишемического инсульта в основной группе по сравнению с контрольной не отмечено ($p = 0,7$), что обусловлено меньшей степенью неврологических нарушений в группе контроля в первые сутки, а также более высоким процентом ЛИ в ней (24%), которые, как правило, протекают по типу «малого инсульта» с полным или практически полным восстановлением к концу острого периода ИИ. Тяжелые исходы по модифицированной шкале Рэнкина одинаково часто встречались в обеих группах – в 17% случаев [161].

Через 24 часа после системного тромболизиса положительная динамика была выявлена в 83% и 82% случаев при КЭИ и АТИ соответственно, однако у пациентов с КЭИ преобладало значительное (57%), при АТИ – слабовыраженное (48%) восстановление неврологических функций ($p = 0,09$). Тем не менее, в нашем исследовании не было найдено значимых отличий по степени уменьшения выраженности неврологических нарушений, а также функционального восстановления после системного тромболизиса у пациентов с КЭИ и АТИ, что согласуется с данными некоторых исследований [122].

Частота восстановления кровотока в интракраниальных артериях у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта была ниже, чем у пациентов с кардиогенным эмболическим и составила 55% и 76% соответственно, однако выявленная разница не являлась статистически значимой ($p=0,118$).

Вопрос, определяет ли структура тромба его чувствительность к фибринолитическим средствам, более освещен в экспериментальных исследованиях. На моделях животных установлено, что «белые» тромбы, состоящие из тромбоцитов и фибрина, являлись довольно резистентными к воздействию фибринолитических средств, в то время как «красные» тромбы с высоким содержанием эритроцитов оказались более чувствительными к фибринолитикам [106].

При изучении показателей гемостаза и функции эндотелия в острейшем периоде КЭИ установлено, что у всех больных отмечается их существенное ухудшение по сравнению с показателями группы контроля, выражающееся в повышении агрегационных характеристик крови, прокоагулянтной активности, нарушении фибринолиза и недостаточности атромбогенного потенциала сосудистой стенки [158]. Предварительные данные, полученные при исследовании больных, показали, что при инсульте, обусловленном парадоксальной эмболией, тромбозы, содержащие большое количество эритроцитов, более чувствительны к фибринолитическим средствам, что, возможно, объясняет более высокий процент реканализации при КЭИ, однако данные показатели требуют проведения дальнейших исследований [97].

Возникновение геморрагической трансформации (ГТ), как правило, не сопровождается ухудшением неврологических функций [83]. Частота возникновения симптомных гематом мозга (ГМ) после системного тромболизиса – 5-6%; факторами риска возникновения ГМ является обширная площадь инфаркта, пожилой возраст, кардиогенный

эмболический подтип инсульта [83]. Строгое соблюдение всех противопоказаний к системному тромболизису и протокола ведения пациентов после его проведения позволяет минимизировать этот риск. В нашем исследовании ГТ после ТЛТ наблюдалась в 25 (43%) случаях, в 7 из них – по типу ГМ (у 5 пациентов с КЭИ, у 1 с АТИ и у одного с коагулопатией). У пациентов с КЭИ после системного тромболизиса ГТ наблюдалась в 47%, у пациентов с АТИ – в 40%, $p=0,95$.

Возникновение ГТ после системного тромболизиса существенно не влияло на степень восстановления неврологических нарушений, а также на функциональный исход заболевания, однако пациенты с ГТ исходно имели более выраженную неврологическую симптоматику и большую площадь инфаркта на ДВИ при поступлении ($p<0,05$). В исследовании Derex L. и соавт. (2005) ГТ после ТЛТ происходила в 43,8% случаев, симптомных ГМ - 8,3%. Предикторами развития ГТ являлись: возраст, вес, уровень глюкозы, выраженный неврологический дефицит по NIHSS при поступлении [54]. Объем инфаркта по данным ДВИ при поступлении также был больше в подгруппе с ГТ ($p=0,28$). В других исследованиях было показано, что выраженное снижение относительных показателей CBV и CBF в области гипоперфузии, а также сам по себе большой объем области ишемии сопряжены с риском развития ГМ после проведения тромболитической терапии [82; 135].

Оценка области ишемии и состояния мозгового кровотока в динамике ишемического инсульта с помощью ДВ-МРТ и КТ-перфузии позволяет визуализировать область ишемии, оценивать состояние мозгового кровотока и выявлять область гипоперфузии, соответствующую «ишемической полутени», что имеет исключительно важное значение для своевременного принятия решения о проведении системного тромболизиса в пределах «терапевтического окна», а также объективизировать эффективность системного тромболизиса и оценить прогноз инсульта. Кроме того, данные

методы обладают высокой чувствительностью и специфичностью, что повышает их диагностическую информативность в оценке ишемии мозга. Чувствительность и специфичность диффузионно-взвешенной МРТ при ишемии мозга достигает 99-100% и 86-98%, КТ-перфузии – 68-96% и 72-92% соответственно [42; 55; 147].

Считается, что степень восстановления неврологических функций ниже у тех пациентов, у которых по данным КТ-перфузии объем области выявленной «пенумбры» составляет менее 30% от общего объема ишемии [143; 149]. В нашем исследовании первые сутки при среднетяжелом инсульте область потенциально жизнеспособной ткани преобладала над областью необратимых изменений (доля инфаркта – 24%, доля пенумбры – 76%, $p=0,006$), при тяжелом инсульте область инфаркта составила 55%, область пенумбры – 45% соответственно ($p=0,42$).

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 ($p>0,05$), что говорит о восстановлении кровотока и реперфузии в области ишемии на фоне системного тромболизиса. Улучшение перфузии сопровождалось уменьшением выраженности неврологического дефицита ($p<0,001$). Площадь пенумбры к 3-м суткам после системного тромболизиса уменьшалась на 41%, в группе контроля на 14%, $p=0,044$.

На третьи сутки у пациентов основной группы в ядре инфаркта и пенумбре по данным КТ-перфузии происходило статистически значимое улучшение всех показателей мозгового кровотока ($p<0,05$).

К 21-м сут после системного тромболизиса происходило восстановление перфузии во всей области ишемии, что свидетельствует об его

эффективности, тогда как в группе контроля на фоне стандартной терапии небольшая область гипоперфузии сохранялась.

Исходы острого нарушения мозгового кровообращения (НМК) часто остаются неудовлетворительными, несмотря на активные терапевтические воздействия, поэтому в настоящее время активно изучаются факторы, определяющие течение и исход ишемического инсульта (ИИ), а также выбор рационального метода его лечения.

На сегодняшний день известны следующие предикторы неблагоприятного течения ИИ: пожилой возраст, высокий суммарный балл по шкале инсульта NIHSS, снижение уровня бодрствования при поступлении, обнаружение ранних признаков ишемии по КТ головного мозга, большой объем инфаркта, гипергликемия [135]. С помощью КТ-перфузии также возможно дать оценку течения ИИ: более низкие значения мозгового кровотока способствуют неблагоприятному исходу заболевания.

Известно, что наличие проксимальной окклюзии интракраниальной артерии является предиктором неблагоприятного течения ИИ [135]. Однако было показано, что в случае проведения тромболитической терапии уровень окклюзии теряет свою значимость в оценке прогноза заболевания, что может говорить, по мнению Donnan J.A. и соавт., об эффективности тромболитика при окклюзии проксимальной части интракраниальной артерии [135].

По данным других исследований известно, что более низкие показатели измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) в области необратимых изменений на ДВИ также связаны с неблагоприятным прогнозом инсульта [123]. Кроме того, диффузионно-перфузионное несоответствие считается предиктором увеличения объема инфаркта головного мозга в случае отсутствия своевременной реперфузионной терапии [87].

В нашем исследовании маркером благоприятного течения острого периода инсульта и восстановления неврологических функций явился декремент общего балла ΔNIH более 2 через 24 ч после системного

тромболизиса (чувствительность 69,6%, специфичность 71,4%; площадь AUC $0,690 \pm 0,08$, $p=0,031$). Показатель Δ NIH более 6 баллов имел 100% специфичность и 100% прогностическую ценность положительного результата.

Muir KW и соавт. (1996) установили, что оценка суммарного балла по шкале NIHSS более 13 является фактором, определяющим неблагоприятное течение ишемического инсульта, с чувствительностью 71% и специфичностью 90% [107]. В другом исследовании суммарный балл по шкале NIHSS более 17 при поступлении в сочетании с мерцательной аритмией обладал высокой прогностической ценностью положительного результата для определения тяжелого течения ИИ (96%) [61].

В нашем исследовании при проведении системного тромболизиса неблагоприятное течение ИИ определял суммарный балл по шкале инсульта NIH в первые сутки более 14 (чувствительность 93,3%, специфичность 65,2%; площадь AUC $0,808 \pm 0,072$, $p<0,001$), при проведении стандартной терапии – более 12 (чувствительность 100%, специфичность 91,7%; площадь AUC $0,96 \pm 0,06$, $p<0,001$). Однако наибольшей специфичностью как в случае ТЛТ, так и на фоне базисной терапии (89,1% и 100% соответственно) обладал суммарный балл по шкале NIHSS более 17.

В исследовании Krutzelmann A. и соавт. (2011) объем инфаркта по данным ДВИ более 17,5 мл являлся оптимальным пороговым значением для неблагоприятного течения ИИ после проведения системного тромболизиса [90]. Возраст менее 63 лет, суммарный балл по шкале NIHSS при поступлении менее 13 баллов, объем инфаркта на ДВИ в 1-е сутки ИИ менее 16 мл являлись оптимальными предикторами благоприятного функционального исхода инсульта.

В нашем исследовании площадь необратимых изменений в первые сутки на ДВ-МРТ более 1429 мм^2 являлась маркером неблагоприятного

функционального исхода ИИ в основной группе (с чувствительностью 58,3%, специфичностью 88,9%; площадью AUC $0,76 \pm 0,09$, $p=0,007$).

Маркерами неблагоприятного течения острого периода ИИ при стандартной терапии являлась площадь ишемии по данным КТ-перфузии более $3169,7 \text{ мм}^2$ (чувствительность 80%, специфичность 86,4%; площадь AUC $0,79 \pm 0,13$, $p=0,046$), мозговой кровотока в области пенумбры менее $24,3 \text{ мл/100г/мин}$ (чувствительность 80%, специфичность 94,4%; площадь AUC $0,92 \pm 0,06$, $p=0,004$).

Учитывая, что информативность теста определяет большее значение площади AUC, в нашем исследовании клинические маркеры были более точными в прогнозировании течения ИИ.

Таким образом, клиническая оценка выраженности неврологических нарушений (по шкале инсульта NIH), томографическая оценка области ишемии и состояния мозгового кровотока с применением диффузионно-взвешенной МРТ и перфузионной КТ в динамике ИИ позволяют прогнозировать его течение и объективизировать эффективность проводимой лекарственной 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 CBF и удлинение MTT характерно для области гипоперфузии, снижение CBV – для области необратимых изменений, область пенумбры соответствует разнице между MTT и CBV).

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|----------|--|
| ИИ | ишемический инсульт |
| ЦВЗ | цереброваскулярные болезни |
| АС | атеросклероз |
| АГ | артериальная гипертония |
| ДВ-МРТ | диффузионно-взвешенная МРТ |
| ДС МАГ | дуплексное сканирование магистральных артерий головы |
| НМК | нарушение мозгового кровообращения |
| рТАП | рекомбинантный тканевой активатор плазминогена |
| ТЛТ | тромболитическая терапия |
| NIHSS | National Institutes of Health Stroke Scale |
| СМА | средняя мозговая артерия |
| СBF | cerebral blood flow, мозговой кровоток |
| СBV | cerebral blood volume, региональное кровенаполнение |
| T1-ВИ | T1-взвешенные изображения |
| T2-ВИ | T2-взвешенные изображения |
| T2-FLAIR | Fluid Attenuated Inversion Recovery, режим с подавлением сигнала от свободной жидкости |
| МК | мозговой кровоток |
| ПЭТ | позитронно-эмиссионная томография |
| ОФЭКТ | однофотонно-эмиссионная компьютерная томография |
| Хе-КТ | компьютерная томография с ксеноновым усилением |
| МТТ | Mean Transit Time, среднее время прохождения КВ по сосудистому руслу (с) |
| ТТР | Time-To-Peak, время достижения максимальной концентрации КВ (с) |
| АТИ | атеротромботический инсульт |
| КЭИ | кардиогенный эмболический инсульт |
| ЛИ | лакунарный инсульт |
| ДВИ | диффузионно-взвешенное изображение |
| ВСА | внутренняя сонная артерия |

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрова Г.А., Лебедев Г.С., Огрызко Е.В. Заболеваемость взрослого населения России в 2012 году / Минздрав РФ, Департамент анализа, прогноза и инновационного развития здравоохранения ФГБУ "ЦНИИОЗИЗ" Минздрава. – М.: 2013. - 164 с.
2. Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты профилактики нарушений мозгового кровообращения // Атмосфера. Нервные болезни. - 2005. - №2. - С. 4-10.
3. Верещагин Н.В. Ангионеврология: гетерогенность ишемических нарушений мозгового кровообращения // В кн.: АМН СССР 60-я сессия. Л., 1990. - С. 69-71.
4. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике // Атмосфера. Нервные болезни. - 2004. - №1. - С. 19-20.
5. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. - М.: «Медицина», 2009. - 296 с.
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
7. Демографический ежегодник России - 2009 год // Федеральная служба государственной статистики. 2009. - http://www.gks.ru/bgd/regl/B09_16/Main.htm.
8. Демографический ежегодник России - 2012 год // Федеральная служба государственной статистики. – 2012. - http://www.gks.ru/bgd/regl/B12_16/Main.htm.
9. Домашенко М.А. Максимова М.Ю., Глебов М.В. и соавт. Тромболизис “off label” // Атмосфера. Нервные болезни. - 2011. - Т. 1, №4. - С. 32-34.
10. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и соавт. Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии - 2008. - Т. 2 (2). - С. 5-12.
11. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 288 с.
12. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 283 с.
13. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 560 с.

14. Компьютерная томография головного мозга / Н.В. Верещагин, Л.К. Брагина, С.Б. Вавилов, Г.Я. Левина. - М.: Медицина, 1986. - 256 с.
15. Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Пьяных О.С., Фадеева Л.М. Исследование тканевой перфузии головного мозга методом компьютерной томографии // Медицинская визуализация. - 2007. - Т. №2. - С. 70-81.
16. Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: дисс. ... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Кротенкова Марина Викторовна. – М.: 2011. - 304 с.
17. Маскимова М.Ю. Малые глубинные инфаркты головного мозга при артериальной гипертензии и атеросклерозе: дисс. ...д-ра мед. наук: 14.01.11 / Максимова Марина Юрьевна. – М.: 2002. - 366 с.
18. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2012 году: Стат. справочник. – М.: Минздрав России, 2013. - 180 с.
19. Мументалер М Маттле Х. Неврология. - 2-е изд.- под ред. Левина О.С. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 917 с.
20. Очерки ангионеврологии / Под ред. З.А. Суслиной. – М.: 2005. – 368 с.
21. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. - М.: Медиа Сфера, 2003. - 312 с.
22. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта / Г.Е. Труфанов, В.А Фокин, И.В. Пьянов, Е.А. Банникова. - С-Пб.: «Элби-СПб», 2005. - 191 с.
23. Сергеев Д.В., Лавреньтева А.Н., Кротенкова М.В. Методика перфузионной компьютерной томографии в диагностике острого ишемического инсульта // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. - 2008. - Т. 2. - №3. - С. 30 - 37.
24. Суслина З.А., Варакин Ю.Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007.- Т. 1. - №2. - С. 22-28.
25. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. - 256 с.
26. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения с позиций доказательной медицины. - 2-е изд. - М.: «Медицинское информационное агентство», 2009. - 224 с.
27. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Концепция дизрегуляции гемостаза как универсального фактора патогенеза ишемического

- инсульта // IX Всероссийский съезд неврологов: тезисы докл. - Ярославль: 2006. - С. 489.
28. Тул Д. Сосудистые заболевания головного мозга / Пер. с англ / Под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт / 6-е изд. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. - 608 с.
 29. Хеннерици М.Г., Богуславски Ж., Сакко Л.Р. Инсульт: Пер. с англ. (под общ. ред. Скворцовой В.И.). - М.: МЕДпресс – информ. - 2008. - 224 с.
 30. Шабалина А.А. Гемостаз и биохимические маркеры повреждения ткани мозга при атеротромботическом и лакунарном подтипах ишемического инсульта: дисс. ...к-та мед. наук: 14.01.11 / М. : 2008. - 31 с.
 31. Abu Fanne R., Nassar T., Yarovoi S. et al. Blood-brain barrier permeability and tPA-mediated neurotoxicity // *Neuropharmacology*. - 2010. - Vol. 58(7). - pp. 972-80.
 32. Acute Ischemic Stroke: Imaging and Intervention / González R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.S. et al; Schaefer PW (ed.). - Berlin: Springer-Verlag, 2006. - 268 p.
 33. Ambrosius W., Gupta V., Kazmierski R. et al. The hyperdense posterior cerebral artery sign in CT is related to larger ischemic lesion volume // *Pol J Radiol*. - 2011. - Vol. 76 (2). - pp. 13-7.
 34. Astrup J., Siesjo B.K., Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra // *Stroke*. - 1981. - Vol. 12 (6). - pp. 723-5.
 35. ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363(9411). - pp. 768-74.
 36. Barber P.A., Demchuk A.M., Hudon M.E et al. Hyperdense sylvian fissure MCA “dot” sign: a CT marker of acute ischemia // *Stroke*. - 2001. - Vol. 32. - pp. 84-88.
 37. Barber P.A., Zhang J., Demchuk A.M. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility // *Neurology*. - 2001. - Vol. 56. - pp. 1015-20.
 38. Bash S., Villablanca J.P., Jahan R. et al. Intracranial vascular stenosis and occlusive disease: evaluation with CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography // *Am J Neuroradiol*. - 2005. - Vol. 26. - pp. 1012–21.
 39. Benoit D.R., Mysiorek C., Rouhiainen A. et al. HMGB-1 promotes fibrinolysis and reduces neurotoxicity mediated by tissue plasminogen activator // *Journal of Cell Science*. - 2011. - Vol. 124 (12). - pp. 2070-76.

40. Best A.C., Acosta N.R., Fraser J.E. et al. Recognizing false ischemic penumbras in CT brain perfusion studies // *Radiographics*. - 2012. - Vol. 32 (4). - pp. 1179-96.
41. Bokkers R.P., Hernandez D.A., Merino J.G. et al. Whole-brain arterial spin labeling perfusion MRI in patients with acute stroke // *Stroke*. - 2012. - Vol. 43(5). - pp. 1290-4.
42. Brazzelli M., Sandercock A.G., Celani M.G. et al. MRI Versus CT for Detection of Acute Vascular Lesions in Patients Presenting With Stroke Symptoms // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41. - pp. e427-e428.
43. Breuer L., Blinzler C., Huttner H.B. et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of “minor stroke.” // *Cerebrovascular Diseases*. - 2011. - Vol. 32(2). - pp. 177-85.
44. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al and Investigators for the Interventional Management of Stroke (IMS) III. Endovascular Therapy after Intravenous t-PA versus t-PA Alone for Stroke // *N Engl J Med*. - 2013. - Vol. 368. - pp. 893-903.
45. Brott T., Adams H.P., Olinger C.P. et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale // *Stroke*. - 1989. - Vol. 20(7). - pp. 864-70.
46. Calleja A.I., Cortijo E., García-Bermejo P. et al. Collateral circulation on perfusion-computed tomography-source images predicts the response to stroke intravenous thrombolysis // *Eur J Neurol*, 2013. - Vol. 20 (5). - pp. 795-802.
47. Campbell B.C., Christensen S., Levi C. R. et al. Cerebral Blood Flow Is the Optimal CT Perfusion Parameter for Assessing Infarct Core // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42 (12). - pp. 3435-40.
48. Christensen S., Mouridsen K., Wu O. et al. Comparison of 10 perfusion MRI parameters in 97 sub-6-hour stroke patients using voxel-based receiver operating characteristics analysis // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40(6). - pp. 2055-61.
49. Clarke S.E., Beletsky V., Hammond R.R. et al. Validation of automatically classified magnetic resonance images for carotid plaque compositional analysis // *Stroke*. - 2006. - Vols. 37. - №1. - pp. 93-97.
50. Copen W.A., Schaefer P.W., Wu O. MR Perfusion Imaging in Acute Ischemic stroke // *Neuroimaging Clin N Am*. - 2011. - Vol. 21(2). - pp. 259-83.

51. De Keyser J., Gdovinová Z., Uyttenboogaart M. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations // *Stroke*. - 2007. - Vol. 38. - pp. 2612–18.
52. Demchuk A.M., Coutts SB. Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage // *Neuroimaging Clin N Am*. - 2005. - Vol. 15. - pp. 409-19.
53. Demchuk A.M., Hill MD, Barber PA, et al. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study // *Stroke*. - 2005. - Vol. 36. - pp. 2110-15.
54. Derex L., Hermier M., Adeleine P. et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2005. – Vol. 76(1). - pp.70-5.
55. Dittrich R., Kloska S.P., Fischer T. et al. Accuracy of perfusion-CT in predicting malignant middle cerebral artery brain infarction // *J Neurol*. - 2008. - Vol. 255. - pp. 896-902.
56. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II // *Stroke*. - 2006. - Vol. 37. - pp. 973-78.
57. Ebinger M., De Silva D.A., Christensen S. et al. Imaging the penumbra – strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *Journal Of Clinical Neuroscience* // *Journal Of Clinical Neuroscience*. - 2009. - Vol. 16. - pp. 178-87.
58. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovascular Diseases*. - 2008. - Vol. 25(5). - pp. 457-507.
59. Fiebach J.B., Schellinger P.D., Jansen O. et al. CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order: diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower interrater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke // *Stroke*. - Vol. 33. - pp. 2206-10.
60. Flacke S., Urbach H., Keller E. et al. Flacke S., Urbach H., Keller E. Middle cerebral artery (MCA) susceptibility sign at susceptibility-based perfusion MR imaging: clinical importance and comparison with hyperdense MCA sign at CT // *Radiology*. - 2000. - Vol. 215. - pp. 476-82.
61. Frankel M.R., Morgenstern L.B., Kwiatkowski T. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological

- Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial // *Neurology*. - 2000. - Vol. 55(7). - p. 952.
62. Furlan A., Higashida R., Wechsler L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial: Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism // *JAMA*. - 1999. - Vol. 282. - pp. 2003-11.
 63. García-Moncó J.C., Pinedo A., Escalza I. et al. Analysis of the reasons for exclusion from tPA therapy after early arrival in acute stroke patients // *Clin Neurol Neurosurg*. - 2007. - Vol. 109. - pp. 50-53.
 64. Ginsberg M.D., Pulsinelli W.A. The ischemic penumbra, injury thresholds, and the therapeutic window for acute stroke // *Ann Neurol*. - 1994. - Vol. 36. - pp. 553-4.
 65. González R.G., Schaefer P.W., Buonanno F.S. et al. Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset // *Radiology*. - 1999. - Vol. 210. - pp. 155-62.
 66. Graf R., Kataoka K., Wakayama A. et al. Functional impairment due to white matter ischemia after middle cerebral artery occlusion in cats // *Stroke*. - 1990. - Vol. 21 (6). - pp. 923-8.
 67. Guillan M., Alonso-Canovas A., Garcia-Caldentey J. et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* // *European Journal of Neurology*. - 2012. - Vol. 19 (3). - pp. 390-94.
 68. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *The New England Journal of Medicine*. - 2008. - Vol. 359. - pp. 1317-29.
 69. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *The Journal of the American Medical Association*. - 1995. - Vol. 274 (13). - pp. 1017-25.
 70. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. - 1998. - Vol. 352 (9136). - pp. 1245-51.
 71. Hana T., Iwama J., Yokosako S. et al. Sensitivity of CT perfusion for the diagnosis of cerebral infarction // *J Med Invest*. - 2014. - Vol. 61 (1.2). - pp. 41-5.
 72. Heiss W.D. The concept of penumbra: can it be translated to stroke management? // *Journal of stroke*. - 2010. - Vol. 5. - pp. 290-5.

73. Heiss W.D. The Ischemic Penumbra: Correlates in Imaging and Implications for Treatment of Ischemic Stroke // *Cerebrovasc Dis.* - 2011. - Vol. 32. - pp. 307-20.
74. Helenius J., Soinne L., Perkiö J. et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups // *Am J Neuroradiol.* - 2002. - Vol. 23(2). - pp. 194-9.
75. Henninger N., Sicard K.M., Schmidt K.F. et al. Comparison of ischemic lesion evolution in embolic versus mechanical middle cerebral artery occlusion in Sprague Dawley rats using diffusion and perfusion imaging // *Stroke.* - 2006. - Vol. 37. - pp. 1283–7.
76. Heuschmann P.U., Di Carlo A., Bejot Y. et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century // *Stroke.* - 2009. - Vol. 40 (5). - pp. 1557-63.
77. Hirai T., Korogi Y., Ono K. et al. Prospective evaluation of suspected stenocclusive disease of the intracranial artery: combined MR angiography and CT angiography compared with digital subtraction angiography // *Am J Neuroradiol.* - 2002. - Vol. 23. - pp. 93–101.
78. Hossmann K.A. Cerebral ischemia: Models, methods and outcomes - 2008. - Vol. 55 (3). - pp. 257-70.
79. Hossmann K.A. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia // *Ann Neur.* 1994. - Vol. 36 (4). - pp. 553-4.
80. Hwang D.Y., Silva G.S., Furie K.L., Greer D.M. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct // *J Emerg Med.* - 2012. - Vol. 42 (5). - pp. 559-65.
81. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. EROS Investigators // *Stroke.* – 2009. – Vol.40. – pp. 1557-63.
82. Jain A.R., Jain M., Kanthala A.R. et al. Association of CT Perfusion Parameters with Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic // *AJNR.* - 2013. - Vol. 34. - pp. 1895-1900.
83. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* - 2013. - Vol. 44 (3). - pp. 870-947.
84. Josephson S.A., Dillon W.P., Smith W.S. Incidence of contrast nephropathy from cerebral CT angiography and CT perfusion imaging // *Neurology.* - 2005. - Vol. 64. - pp. 1805-06.

85. Khatri P., Abruzzo T., Yeatts S.D. et al and Investigators IMS I and II. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology // Neurology*. - 2009. - Vol. 73. - pp. 1066-72.
86. Kidwell C.S., Chalela J.A., Saver J.L. et al. Comparison of MRI and CT for detection of acute intracerebral hemorrhage // *JAMA*. - 2004. - Vol. 292. - pp. 1823-30.
87. Kim H.J., Yun S.C., Cho K.H. et al. Differential patterns of evolution in acute middle cerebral artery infarction with perfusion–diffusion mismatch: Atherosclerotic vs. cardioembolic occlusion // *Journal of the Neurological Sciences*. - 2008. - Vol. 273. - pp. 93-98.
88. Kim S.J., Seok J.M., Bang O.Y. et al. MR mismatch profiles in patients with intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2009. – Vol. 29(6). – pp. 1138-45.
89. Kim S.J., Ryoo S. Kim G.M. et al. Clinical and radiological outcomes after intracranial atherosclerotic stroke: a comprehensive approach comparing stroke subtypes // *Cerebrovasc Dis*. – 2011. - Vol. 31(5). - pp. 427-34.
90. Krutzelmann A., Köhrmann M., Sobesky J. et al. Pretreatment Diffusion-Weighted Imaging Lesion Volume Predicts Favorable Outcome After Intravenous Thrombolysis With Tissue-Type Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42. - pp. 1251-54.
91. Kumar G., Goyal M.K., Sahota P.K., Jain R. Penumbra, the basis of neuroimaging in acute stroke treatment: Current evidence // *J Neurol Sci*, 2010. - Vols. 288 (1-2). - pp. 13-24.
92. Kwiatkowski T.G., Libman R.B., Frankel M. et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group // *N Engl J Med*. - 1999. - Vol. 340(23). - pp. 1781-7.
93. Laloux P., Thijs V., Peeters A., Desfontaines P. Obstacles to the use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: is time the only barrier? // *Acta Neurol Belg*. - 2007. - Vol. 107. - pp. 103-107.
94. Lansberg M.G., Schrooten M., Bluhmki E. et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale // *Stroke*. - 2009. - Vol. 40. - pp. 2079-84.

95. Leary M.C., Kidwell C.S., Villablanca J.P. et al. Validation of computed tomographic middle cerebral artery “dot” sign: an angiographic correlation study // *Stroke*. - 2003. - Vol. 34. - pp. 2636-40.
96. Lee M., Hong K.S., Saver J.L. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke*. - 2010. - Vol. 41(5). - pp. 932-7.
97. Liebeskind D., Sanossian N., Yong W.H. et al. CT and MRI Early Vessel Signs Reflect Clot Composition in Acute Stroke // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42(5). - pp. 1237-43.
98. Liebeskind D.S., Jahan R., Nogueira R.G. et al. Serial Alberta Stroke Program early CT score from baseline to 24 hours in Solitaire Flow Restoration with the Intention for Thrombectomy study: a novel surrogate end point for revascularization in acute stroke // *Stroke*. - 2014. - Vol. 45 (3). - pp. 723-7.
99. Lo E., Moskowitz M., Jacobs T. Exciting, Radical, Suicidal. How Brain Cells Die After Stroke // *Stroke*. - 2005. - Vol. 36 (2). - pp. 189-92.
100. Luia Y.W., Tanga E.R., Allmendingerb A.M, Spectorb V. Evaluation of CT Perfusion in the Setting of Cerebral Ischemia: Patterns and Pitfalls // *AJNR*. - 2010. - Vol. 31. - pp. 1552-63.
101. Mahoney F., Barthel D. “Functional evaluation: The Barthel Index.” // *Md State Med J*. - 1965. - Vol. 14. - pp. 56-61.
102. Man S., Hussain M.S., Wisco D. et al. The Location of Pretreatment Hyperdense Middle Cerebral Artery Sign Predicts the Outcome of Intraarterial Thrombectomy for Acute Stroke [Journal] // *J Neuroimaging*. - 2014. - doi: 10.1111/jon.12115. [Epub ahead of print].
103. Mattle H.P., Arnold M., Georgiadis D. et al. Comparison of intraarterial and intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - pp. 379-83.
104. Menon B.K., Puetz V., Kochar P., Demchuk A.M. ASPECTS and other neuroimaging scores in the triage and prediction of outcome in acute stroke patients // *Neuroimaging Clin N Am*. - 2011. - Vol. 21 (2). - pp. 407-23.
105. Miles K.A., Eastwood J.D., König M. (ed.) *Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusing Imaging*. - London: Informa Healthcare, 2007. - 175 p.
106. Minnerup J., Kleinschnitz C. Visualization of Clot Composition in Ischemic Stroke: Do We Get What We See? // *Stroke*. - 2011. - Vol. 42. - pp. 1993-94.
107. Muir K.W., Weir C.J., Murray G.D. et al. Comparison of Neurological Scales and Scoring Systems for Acute Stroke Prognosis // *Stroke*. - 1996. - Vol. 27. - pp. 1817-20.

108. Neumann-Haefelin T., Wittsack H.J., Wenserski F. et al. Diffusion- and perfusion-weighted MRI. The DWI/PWI mismatch region in acute stroke // *Stroke*. - 1999. - Vol. 30(8). - pp. 1591-7.
109. NINDS t-PA Stroke Study Group Generalized efficacy of t-PA for acute stroke: subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial // *Stroke*. - 1997. - Vol. 28. - pp. 2119-25.
110. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R. et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial // *Lancet*. - 2012. - Vol. 380. - pp. 1231-1240.
111. OECD (2012), *Health at a Glance: Europe 2012*, OECD Publishing [DOI: 10.1787/9789264183896-en].
112. Paciaroni M., Caso V., Agnelli G. The concept of ischemic penumbra in acute stroke and therapeutic opportunities // *Eur Neur*, 2009. - Vol. 61. - pp. 321-30.
113. Patel S.C., Levine S.R., Tilley B.C. et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke // *The Journal of the American Medical Association*. - 2001. - Vol. 286. - pp. 2830-38.
114. Petty G.W., Brown R.D., Whisnant J.P. et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // *Stroke*. - 2000. - Vol. 31(5). - pp. 1062-8.
115. Pexman J.H., Barber P.A., Hill M.D. et al. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke // *Am J Neuroradiol*. - 2001. - Vol. 22 (8). - pp. 1534-42.
116. Pialat J.B., Wiart M., Nighoghossian N. et al. Evolution of lesion volume in acute stroke treated by intravenous t-PA // *J Magn Reson Imaging*. - 2005. - Vol. 22 (1). - pp. 23-8.
117. Piechowski-Jozwiak B. Bogousslavsky J. The use of desmoteplase (bat saliva) in the treatment of ischaemia // *Expert Opin Biol Ther*. - 2013. - Vol. 3(3). - pp. 447-53.
118. Qureshi A.I., Kirmani J.F., Sayed M.A. et al. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke // *Neurology*. - 2005. - Vol. 64. - pp. 2115-20.
119. Qureshi A.I. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms // *Lancet*. - 2004. - Vol. 363. - pp. 804-13.
120. Rajajee V., Kidwell C., Starkman S. et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke // *Neurology*. - 2006. - Vol. 67. - pp. 980-84.

121. Rankin J. "Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60." // *Scott Med J.* - 1957. - Vol. 2. - pp. 200-15.
122. Rocha S., Pires A., Gomes J. et al. Intravenous thrombolysis is more effective in ischemic cardioembolic strokes than in non-cardioembolic? // *Arq Neuropsiquiatr.* - 2011. - Vol. 69(6). - pp. 905-9.
123. Rosso C., Drier A., Lacroix D. et al. Diffusion-weighted MRI in acute stroke within the first 6 hours: 1.5 or 3.0 Tesla? // *Neurology.* - 2010. - Vol. 74(24). - pp. 1946-53.
124. Rowley H.A. The four Ps of acute stroke imaging: parenchyma, pipes, perfusion, and penumbra // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2001. - Vol. 22(4). - pp. 599-601
125. Safe Implementation of Treatments in Stroke. - <https://sitsinternational.org/freeze-of-patient-data-1/sitsstatistics>.
126. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial // *Lancet.* - 2012. - Vol. 379(9834). - pp. 2352-63.
127. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I. et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial // *Lancet.* - 2012. - Vol. 380. - pp. 1241-1249.
128. Schellinger P.D., Bryan R.N., Caplan L.R. et al. Evidence-based guideline: the role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* - 2010. - Vol. 75. - pp. 177-185.
129. Smith E.E., Abdullah A.R., Petkovska I. et al. Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke // *Stroke.* - 2005. - Vol. 36. - pp. 2497-99.
130. Smith W.S., Sung G., Saver J. et al and Investigators Multi MERCI Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial // *Stroke.* - 2008. - Vol. 39. - pp. 1205-12.
131. Smith W.S., Sung G., Starkman S. et al and Investigators MERCI Trial Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial // *Stroke.* - 2005. - Vol. 36. - pp. 1432-38.

132. Sun Z., Zhang X., Zhang Y. et al. Estimation of the ischemic penumbra based on CT perfusion a pilot study // *Acad Radiol.* – 2010. - Vol. 17(12). - pp. 1535-42.
133. Sztrika L.K., Cusack U., Kandasamy N. et al. Determinants of mismatch in acute ischaemic stroke. // *J Neurol Sci.* - Vols. 334 (1-2). - pp. 10-3.
134. Takaya N., Yuan C., Chu B. et al. Association Between Carotid Plaque Characteristics and Subsequent Ischemic Cerebrovascular Events: A Prospective Assessment With MRI - Initial Results // *Stroke.* - 2006. - Vol. 37(3). - pp. 818-23.
135. *The Ischemic Penumbra* / Donnan G.A. et al; Sharp F.R. (ed.). - NY: Informa Healthcare, 2007. - 321 p.
136. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *The New England Journal of Medicine.* - 1995. - Vol. 333 №24. - pp. 1581-87.
137. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators the Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease // *Stroke.* - 2009. - Vol. 40 (8). - pp. 2761-68.
138. Timsit S.G., Sacco R.L., Mohr J.P. et al. Brain infarction severity differs according to cardiac or arterial embolic source // *Neurology.* - 1993. - Vol. 43. - pp. 728–33.
139. Tomsick T., Broderick J., Carrozella J. et al. Revascularization Results in Interventional Management of Stroke II Trial // *AJNR Am J Neuroradiol.* - 2008. - Vol. 29(3). - pp. 582-87.
140. Von Kummer R., Albers G.W., Mori E. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke (DIAS) clinical trial program // *Int J Stroke.* - 2012. - Vol. 7 (7). - pp. 589-96.
141. Von Kummer R., Bourquain H., Bastianello S. et al. Early prediction of irreversible brain damage after ischemic stroke at CT // *Radiology.* - 2001. - Vol. 219. - pp. 95-100.
142. Vymazal J., Rulesh M.A., Keller J., Janouskova L. Comparison of CT and MR imaging in ischemic stroke // *Insights Imaging,* 2012. - Vol. 3. - pp. 619-27.
143. Warach S., Thrombolysis in stroke beyond three hours: Targeting patients with diffusion and perfusion MRI // *Ann Neurol.* - 2002. - Vol. 51(1). - pp. 11-3.
144. Wahlgren N., Ahmed N., Eriksson N. et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in

- randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST) // *Stroke*. - 2008. - Vol. 39. - pp. 3316-22.
145. Wardlaw J.M., von Kummer R., Farrall J.A. et al. A Large Web-Based Observer Reliability Study of Early Ischaemic Signs on Computed Tomography. The Acute Cerebral CT Evaluation of Stroke Study (ACCESS) // *PLoS One*. - 2010. - Vol. 5 (12). - e15757.
146. Watanabe Y., Nagayama M., Suga T. et al. Characterization of Atherosclerotic Plaque of Carotid Arteries With Histopathological Correlation: Vascular Wall MR Imaging vs. Color Doppler Ultrasonography (US) // *J Magn Reson Imaging*. - 2008. - Vol. 28(2). - pp. 478-85.
147. Wintermark M., Fischbein N.J., Smith W.S. et al. Accuracy of dynamic perfusion CT with deconvolution in detecting acute hemispheric stroke // *Am J Neuroradiol*. - 2005. - Vol. 26 (1). - pp. 104-12.
148. Wintermark M., Flanders A.E., Velthuis B. et al. Perfusion-CT assessment of infarct core and penumbra: receiver operating characteristic curve analysis in 130 patients suspected of acute hemispheric stroke // *Stroke*. - 2006. - Vol. 37 (4). - pp. 979-85.
149. Wintermark M., Reichhart M., Thiran J.P. et al. Prognostic accuracy of cerebral blood flow measurement by perfusion computed tomography, at the time of emergency room admission, in acute stroke patients // *Ann Neurol*. - 2002. - Vol. 51(4). - pp. 417-32.
150. Yamada M., Yoshimura S., Kaku Y. et al Prediction of neurologic deterioration in patients with lacunar infarction in the territory of the lenticulostriate artery using perfusion CT // *Am J Neuroradiol*. - 2004. - Vol. 25(3). - pp. 402-8.
151. Yassi N., Parsons M.W., Christensen S. et al. Prediction of poststroke hemorrhagic transformation using computed tomography perfusion // *Stroke*. - 2013. - Vol. 44 (11). - pp. 3039-43.
152. Yuan C., Oikawa M., Miller Z., Hatsukami T. MRI of Carotid Atherosclerosis // *J NuclCardiol*. - 2008. - Vol. 15(2). - pp. 266–275.
153. Zweig M.H., Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clinical Chemistry*. - 1993. - Vol. 39. - pp. 561-77.

Работы, опубликованные автором

154. 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.
155. 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.
156. 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.
157. Максимова М.Ю., Коробкова Д.З., Кротенкова М.В. Методы визуализации пенумбры при ишемическом инсульте // **Вестник рентгенологии и радиологии.** - 2013.-№ 6.- С. 57-66.
158. 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.
159. 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.
160. 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.
161. 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.