

# Механизмы реперфузии при системном тромболизисе у пациентов с ишемическим инсультом

*М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова,  
Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова*

В статье представлена современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта. Подчеркивается важность реперфузии и ее определяющая связь с клиническими исходами инсульта, обсуждаются способы достижения реперфузии с точки зрения доказательной медицины. Приведено несколько клинических примеров, иллюстрирующих различные механизмы достижения реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом на фоне проведения системного тромболизиса рекомбинантным активатором тканевого плазминогена – алтеплазой.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, реперфузия, системный тромболизис, реканализация, микроциркуляция, алтеплаза.

Современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) формируется из проведения так называемой базисной терапии (коррекция показателей гемодинамики, нарушений дыхания, кислотно-основного состояния, электролитных нарушений и др.), специфической терапии (под которой подразумевают прежде всего те или иные методы реперфузии), ранней реабилитации и мероприятий, направленных на вторичную профилактику инсульта [1–4].

Чрезвычайная важность реперфузии – улучшения кровоснабжения области головного мозга, подвергшейся ишемии вследствие закупорки кровоснабжающей ее артерии, – обусловлена прежде всего ее непосредственной связью с клиническим исходом ИИ. В настоящее время разработаны многочисленные способы достижения реперфузии: внутривенное введение фибринолитика – рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rtPA) (системный тромболизис), внутриартериальное введение тромболитиков непосредственно в место закупорки интрацеребрального сосуда (селективный тромболизис), комбинация системного и селективного тромболизиса (так называемая методика “bridging” проведения тромболизиса).

Наиболее высоким уровнем доказательности обладает системный тромболизис. Так, внутривенное введение алтеплазы (rtPA; 0,9 мг/кг, максимально – 90 мг) – 10%

дозы болюсно и последующая инфузия в течение 60 мин – в первые 4,5 ч от начала ИИ получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских, так и в североамериканских руководствах по ведению пациентов с острым ИИ [3, 4].

Реперфузия, обуславливающая хороший функциональный исход тромболитической терапии, не ограничивается реканализацией, т.е. полным или частичным восстановлением кровотока по закупоренному тромбом или тромбозем-болом сосуду, а включает и другие механизмы (постепенная реканализация, усиление коллатерального кровотока и др.), отражающие “системный” эффект тромболитика, который выражается в повышении фибринолитической активности сосудистой стенки и улучшении микроциркуляции. Ниже представлены клинические примеры, демонстрирующие различные механизмы реперфузии у пациентов с ИИ на фоне терапии rtPA.

**Пациентка М.**, 64 года, доставлена в стационар ФГБНУ “Научный центр неврологии” (“НЦН”) бригадой скорой медицинской помощи через 185 мин от появления первых симптомов заболевания. В неврологическом статусе отмечался парез нижней мимической мускулатуры справа, отклонение языка вправо, умеренная дизартрия, грубая сенсомоторная афазия, умеренный правосторонний гемипарез. При оценке по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США) выраженность неврологической симптоматики соответствовала 14 баллам. При проведении диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (ДВ-МРТ) головного мозга у пациентки выявлены МР-признаки инфаркта в левом полушарии, при компьютерно-томографической перфузии (КТ-перфузии) и КТ-ангиографии (рис. 1а) – обширная область отсутствия

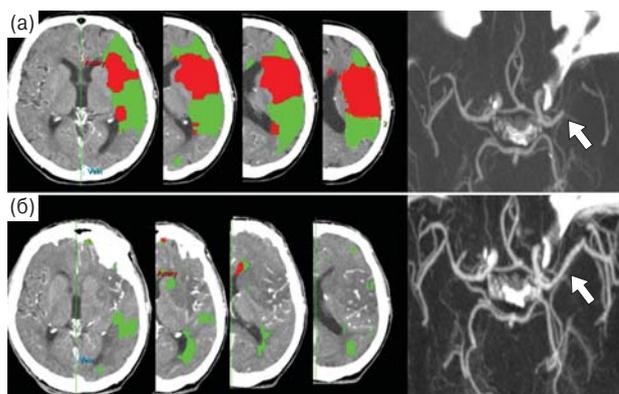
ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. II неврологического отделения.

**Марина Юрьевна Максимова** – докт. мед. наук, зав. II неврологическим отделением.

**Родион Николаевич Коновалов** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела лучевой диагностики.

**Марина Викторовна Кротенкова** – докт. мед. наук, рук. отдела лучевой диагностики.



**Рис. 1.** Реперфузия лобно-теменно-затылочной области левого полушария по данным КТ-перфузии на фоне реканализации левой средней мозговой артерии по данным КТ-ангиографии (пациентка М., 64 года): а – до тромболитика: выявляется большая область отсутствия перфузии в левом полушарии большого мозга (выделено красным), окруженная областью снижения перфузии (выделено зеленым), по данным КТ-перфузии, а также отсутствие сигнала от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка) по данным КТ-ангиографии; б – после тромболитика: исчезновение области отсутствия перфузии и значительно выраженное уменьшение области гипоперфузии по данным КТ-перфузии, а также восстановление сигнала от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка) по данным КТ-ангиографии.

перфузии, окруженная зоной гипоперфузии, в левом полушарии большого мозга на фоне окклюзии левой средней мозговой артерии. Пациентке был проведен системный тромболитический алтеплазой (Актилизе) в дозе 72 мг (время “от двери до иглы” составило 35 мин).

На фоне восстановления кровотока (по данным КТ-ангиографии) и существенного уменьшения зоны гипоперфузии (по данным КТ-перфузии) в левом полушарии большого мозга (рис. 1б) отмечена существенная положительная динамика в неврологическом статусе пациентки: по окончании тромболитической терапии полностью регрессировали речевые нарушения, уменьшилась выраженность правостороннего гемипареза до легкой степени (оценка по шкале NIHSS 4 балла).

Таким образом, этот клинический пример иллюстрирует сопряженность улучшения неврологической симптоматики с уменьшением области гипоперфузии на фоне успешной реканализации окклюзированной тромбом интрацеребральной артерии. Следует отметить, что реканализация является самым частым механизмом реперфузии. Вместе с тем реканализация, выявляемая менее чем у половины пациентов с хорошим функциональным исходом после системного тромболитика, является не единственным, а одним из возможных путей достижения реперфузии.

Другим механизмом реперфузии является постепенная реканализация. Так, по нашим собственным данным, у 13,3% пациентов, у которых было достигнуто хорошее

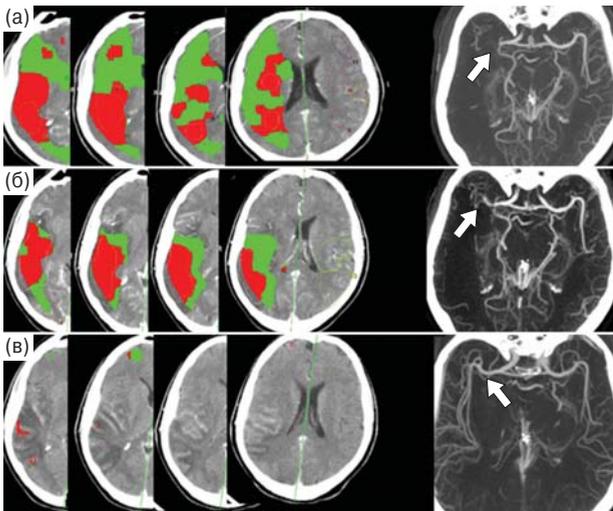
функциональное восстановление после системного тромболитика, отмечалось частичное восстановление сигнала от кровотока (по данным ангионейровизуализации) после тромболитической терапии с последующим полным восстановлением кровотока через 1 сут [5]. Учитывая короткое время полужизни алтеплазы (4 мин), подобный эффект не является прямым результатом воздействия rtPA на тромб или тромбоэмбол, вызвавший закупорку сосуда, а может служить отражением системной активации фибринолиза на фоне применения алтеплазы. Подобное усиление фибринолиза возможно за счет воздействия алтеплазы на эндотелий, что выражается в увеличении фибринолитической активности сосудистой стенки, это может явиться триггером постепенной реканализации. Ниже представлен клинический пример постепенной реканализации на фоне успешной тромболитической терапии.

**Пациент Б.**, 53 года, поступил в клинику ФГБНУ “НЦН” спустя 115 мин после развития неврологической симптоматики. В неврологическом статусе отмечалось оглушение, парез взора вправо, парез нижней мимической мускулатуры слева, отклонение языка влево, умеренная дизартрия, грубый левосторонний гемипарез и левосторонняя гемигипестезия. При оценке по шкале NIHSS выраженность неврологической симптоматики соответствовала 15 баллам. При ДВ-МРТ головного мозга у пациента выявлены МР-признаки инфаркта в правом полушарии, при КТ-перфузии и КТ-ангиографии (рис. 2а) – обширная область отсутствия перфузии, окруженная зоной гипоперфузии, в правом полушарии большого мозга на фоне окклюзии основного ствола правой средней мозговой артерии. Пациенту был проведен системный тромболитический алтеплазой (Актилизе) в дозе 81 мг (время “от двери до иглы” составило 45 мин).

На фоне проведения тромболитической терапии отмечалась положительная динамика в виде нарастания уровня бодрствования, регресса глазодвигательных нарушений и появления движений в левой ноге. Клиническое улучшение было сопряжено с уменьшением области гипоперфузии (в правой лобной доле), а также с частичной реканализацией по одной из ветвей правой средней мозговой артерии (рис. 2б).

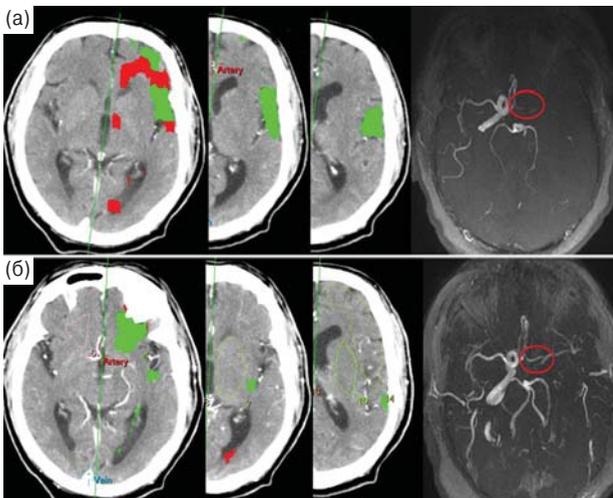
Спустя 1 сут после тромболитика полностью регрессировал левосторонний гемипарез, сохранялась легкая дизартрия, а также левосторонняя гемигипестезия (оценка по шкале NIHSS 3 балла). Столь существенная положительная динамика в неврологическом статусе была ассоциирована с полной реканализацией правой средней мозговой артерии по данным КТ-ангиографии и выраженным уменьшением области гипоперфузии в правом полушарии большого мозга по данным КТ-перфузии (рис. 2в).

Описанный выше “системный” эффект алтеплазы может лежать в основе еще одного механизма реперфузии – усиления коллатерального кровотока.



**Рис. 2.** Реперфузия лобно-теменно-затылочной области правого полушария по данным КТ-перфузии на фоне постепенной реканализации правой средней мозговой артерии по данным КТ-ангиографии (пациент Б., 53 года): а – до тромболитизиса: выявляется большая область отсутствия перфузии в правом полушарии большого мозга (выделено красным), окруженная областью снижения перфузии (выделено зеленым), по данным КТ-перфузии, а также отсутствие сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка) по данным КТ-ангиографии; б – после тромболитизиса: уменьшение области отсутствия перфузии и гипоперфузии по данным КТ-перфузии, а также частичное восстановление сигнала от кровотока по одной из ветвей правой средней мозговой артерии (стрелка) по данным КТ-ангиографии; в – через 1 сут после тромболитизиса: исчезновение области отсутствия перфузии и гипоперфузии по данным КТ-перфузии, а также полное восстановление сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка) по данным КТ-ангиографии.

**Пациент Г.,** 59 лет, поступил в клинику ФГБНУ “НЦН” спустя 120 мин после развития неврологической симптоматики. В неврологическом статусе отмечался парез зрения влево, грубый парез нижней мимической мускулатуры справа, отклонение языка вправо, грубая дизартрия, умеренная моторная афазия, правосторонний гемипарез



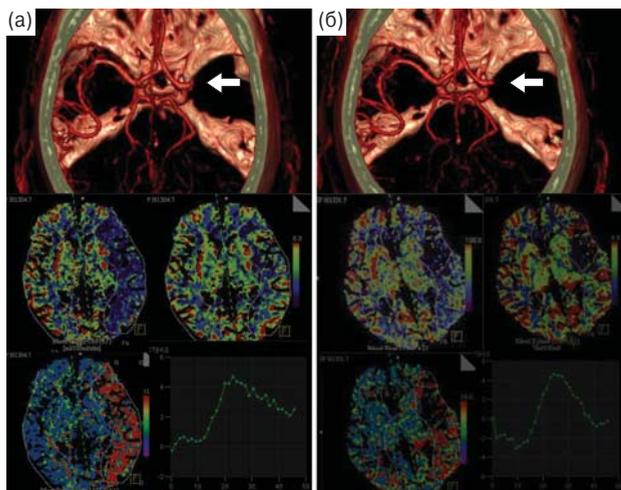
(умеренный в руке, глубокий в ноге) и правосторонняя гемигипестезия. При оценке по шкале NIHSS выраженность неврологической симптоматики соответствовала 16 баллам. При ДВ-МРТ головного мозга у пациента выявлены МР-признаки инфаркта в левом полушарии, при КТ-перфузии и МР-ангиографии (рис. 3а) – небольшая область отсутствия перфузии, окруженная зоной гипоперфузии, в левом полушарии большого мозга на фоне окклюзии интракраниального отдела левой внутренней сонной артерии и средней мозговой артерии. Пациенту был проведен системный тромболитизис алтеплазой (Актилизе) в дозе 90 мг (время “от двери до иглы” составило 60 мин).

На фоне проведения тромболитической терапии отмечалась положительная динамика в виде полного регресса глазодвигательных нарушений, уменьшения выраженности пареза в правой руке до легкой степени, в ноге – до умеренной, уменьшения выраженности нарушений чувствительности и улучшения речи (оценка по шкале NIHSS 6 баллов). Клиническое улучшение было сопряжено с уменьшением области гипоперфузии в левой лобно-теменной области за счет появления коллатерального кровотока по левым передней и средней мозговым артериям (рис. 3б).

Наибольший интерес представляет следующий клинический пример.

**Пациент Ф.,** 55 лет, доставлен в стационар ФГБНУ “НЦН” спустя 140 мин от появления симптоматики. В неврологическом статусе отмечался парез нижней мимической мускулатуры слева, отклонение языка влево, умеренная дизартрия, левосторонняя гемиплегия и левосторонняя гемигипестезия. При оценке по шкале NIHSS выраженность неврологической симптоматики соответствовала 12 баллам. При ДВ-МРТ головного мозга у пациента выявлены МР-признаки инфаркта в правом полушарии, при КТ-перфузии и КТ-ангиографии (рис. 4а) – обширная область отсутствия гипоперфузии в правом полушарии большого мозга на фоне окклюзии основного ствола правой средней мозговой артерии. Пациенту был проведен си-

**Рис. 3.** Реперфузия лобно-теменной области левого полушария на фоне усиления коллатерального кровотока после тромболитической терапии по данным КТ-перфузии и МР-ангиографии (пациент Г., 59 лет): а – до тромболитизиса: выявляется небольшая область отсутствия перфузии в левом полушарии большого мозга (выделено красным), окруженная областью снижения перфузии (выделено зеленым), по данным КТ-перфузии, а также отсутствие сигнала от кровотока (МР-признаки окклюзии) от левой внутренней сонной артерии и левой средней мозговой артерии до тромболитизиса (область интереса обведена овалом); б – после тромболитизиса: исчезновение области отсутствия перфузии и значительное уменьшение области гипоперфузии по данным КТ-перфузии, появление сигнала от кровотока по левой средней мозговой артерии из бассейна левой передней мозговой артерии по данным МР-ангиографии (обведено овалом).



**Рис. 4.** Реперфузия лобно-теменно-височной области правого полушария после тромболитической терапии по данным КТ-ангиографии и КТ-перфузии (пациент Ф., 55 лет): а – до тромболитизиса: выявляется отсутствие сигнала от кровотока (КТ-признаки окклюзии) от основного ствола правой средней мозговой артерии (стрелка), а также большая область отсутствия перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная областью снижения перфузии по данным перфузионных карт; б – после тромболитизиса: сохраняется отсутствие сигнала от кровотока (КТ-признаки окклюзии) от основного ствола правой средней мозговой артерии (стрелка), по данным перфузионных карт отмечается уменьшение области гипоперфузии в правом полушарии большого мозга.

стенный тромболитизис алтеплазой (Актилизе) в дозе 76 мг (время “от двери до иглы” составило 45 мин).

На фоне проведения тромболитической терапии отмечена положительная динамика в виде существенного регресса левостороннего гемипареза до легкой степени, уменьшения выраженности нарушений чувствительности (оценка по шкале NIHSS 5 баллов). При этом, несмотря на отсутствие динамики по данным КТ-ангиографии (сохранялась окклюзия правой средней мозговой артерии), выявлено уменьшение области гипоперфузии в правом полушарии большого мозга по данным КТ-перфузии (рис. 4б). Именно с этим связан значительный регресс неврологических нарушений у пациента.

Приведенный клинический пример является еще одной иллюстрацией “системного” эффекта алтеплазы, проявляющегося, возможно, улучшением микроциркуляции. Этот феномен активно обсуждается в мировой литературе. Так, по мнению M.D. Ginsberg, эффект тромболитизиса (прежде всего реперфузия) может определяться не только восстановлением просвета крупного окклюзированного сосуда, но и сопутствующим улучшением микроциркуляции [6]. T. Dalkara, E. Arsava в дискуссии на тему эффективности тромболитической терапии также приходят к заключению, что реканализация крупного артериального ствола сама по себе не всегда сопряжена с реперфузией и улучшением функционального исхода, поскольку реперфузия в большей степени может быть обусловлена именно улучшением микрососудистой гемодинамики [7].

Таким образом, нами проиллюстрированы различные механизмы достижения реперфузии на фоне системного тромболитизиса с помощью введения rtPA, обуславливающие достижение клинического эффекта и хорошего функционального исхода у пациентов с ИИ.

### Список литературы

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008.
2. Суслина З.А., Пирадов М.А., Домашенко М.А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) // Журн. неврол. и психиатр. 2014. № 11. С. 5–13.
3. European Stroke Organisation Guidelines for Management of Ischaemic Stroke, 2008/2009 // <http://www.eso-stroke.org/eso-stroke/education/guidelines.html>
4. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. 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. V. 44. P. 870–947.
5. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом // Неврол., нейропсихиатр., психосом. 2012. № 4. С. 53–58.
6. Ginsberg M.D. Visualising the cortical microcirculation in patients with stroke // Crit. Care Med. 2011. V. 39. P. 1228–1230.
7. Dalkara T., Arsava E. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2012. V. 32. P. 2091–2099. ●