

- seizures In: The epileptic focus. H.G. Wieser (ed.). London: J.L., 1987; 113–6.
9. Arzimanoglou A., Guerrini R., Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed. Lippincott, Philadelphia, 2004; 114–75.
10. Smaje J.C., Davidson C., Teasdale G.M. Sino-atrial arrest due to temporal lobe epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987; 50:112–3.
11. Gastaut H., Broughton R. Epileptic Seizures: clinical and electrographic features, diagnosis and treatment. Illinois: Springfield, 1972; 268 p.
12. Fish D.R., Gloor P., Quesney F.L. et al. Clinical responses to electrical brain stimulation of the temporal and frontal lobes in patients with epilepsy. Pathophysiological implications. Brain 1993; 116:397–414.
13. Pool J.L., Ransohoff H. Autonomic effects on stimulating the rostral portion of the cingulate gyrus in man. J Neurophysiol 1949; 12:385–92.
14. Mazzola L., Isnard J., Mauguire F. Somatosensory and pain responses to stimulation of the second somatosensory area (SII) in humans. A comparison with SI and insular responses. Cerebral Cortex 2006; 16(7):960–8.
15. Munari C., Tassi L., Di Leo M. et al. Video-stereo-electroencephalographic investigation of orbitofrontal cortex. Ictal electroclinical patterns. Advances in Neurology 1995; 66:273–95.
16. Henkel A., Noachtar S., Pfander M. et al. The localizing value of the abdominal aura and its evolution: a study in focal epilepsies. Neurology 2002; 58(2):271–6.
17. Loddenkemper T., Foldvary N., Raja S. et al. Ictal urinary urge: further evidence for lateralization to the nondominant hemisphere. Epilepsia 2003; 44(1):124–6.
18. Kotagal P., Luders H.-O., Williams G. et al. Psychomotor seizures of temporal lobe onset: analysis of symptom clusters and sequences. Epilepsy Res 1995; 20(1):49–67.
19. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Барлетова Е.И. Эпилептические ауры: клинические характеристики и топическое значение. М., 2011; 54 с.
20. So N.K. Epileptic auras. In: The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. E. Wyllie (ed.). London: Jea and Febiger, 1993; 228.

М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова, М.А. Лоскутников, А.А. Никонов, В.В. Брюхов, А.С. Суслин, М.В. Древал, Р.Н. Коновалов
 ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва

Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом

Системный (внутривенный) тромболитический рекомбинантным активатором тканевого плазминогена (rt-PA) является доказанным эффективным методом лечения определенной категории пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в течение первых 4,5 ч после развития неврологической симптоматики. Основным механизмом улучшения функционального состояния пациентов на фоне системного тромболитического лечения является достижение реперфузии ишемизированного участка головного мозга. Представлены результаты внутривенной тромболитической терапии у 60 пациентов с ИИ (18 женщин и 42 мужчины, средний возраст – 61 год). Обсуждаются различные механизмы реперфузии при системном тромболитическом лечении, которые не ограничиваются реканализацией закупоренной тромбом или эмболом артерии, а являются более чем в половине случаев отражением системного эффекта тромболитика и включают активизацию коллатерального кровотока, постепенную реканализацию и др.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системный тромболитический, реперфузия, реканализация.
Контакты: Максим Алексеевич Домашенко mdomashenko@gmail.com

The mechanisms of reperfusion during in stroke patients treated with intravenous thrombolysis
 M.A. Domashenko, M.Yu. Maksimova, M.A. Loskutnikov, A.A. Nikonov, V.V. Bryukhov, A.S. Suslin, M.V. Dreval, R.N. Kononov
 Neurology Research Center, Russian Academy of Medical Sciences

Systemic (intravenous) thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is a proved effective treatment modality in a certain group of patients with ischemic stroke (IS) in the first 4.5 hours after the onset of neurological symptoms. The main mechanism for improving functional outcomes in patients treated with intravenous thrombolysis is reperfusion of an ischemic brain portion. The results of intravenous thrombolytic therapy are shown in 60 IS patients (18 women and 42 men; mean age 61 years). Different mechanisms of reperfusion during systemic thrombolysis, which are not confined to thrombus- or embolus-occluded artery recanalization, but are a portrait of the systemic effect of the thrombolytic drug and include collateral blood flow activation, gradual recanalization, etc.

Key words: ischemic stroke, systemic thrombolysis, reperfusion, recanalization.
Contact: Maksim Alekseyevich Domashenko mdomashenko@gmail.com

Современная стратегия лечения больных в остром периоде ишемического инсульта (ИИ) включает так называемую специфическую терапию, под которой подразумевают прежде всего те или иные методы реперфузии,

базисную терапию, а также вторичную профилактику и раннюю реабилитацию [1–5].

В многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях подтверждено, что терапевтическая ре-

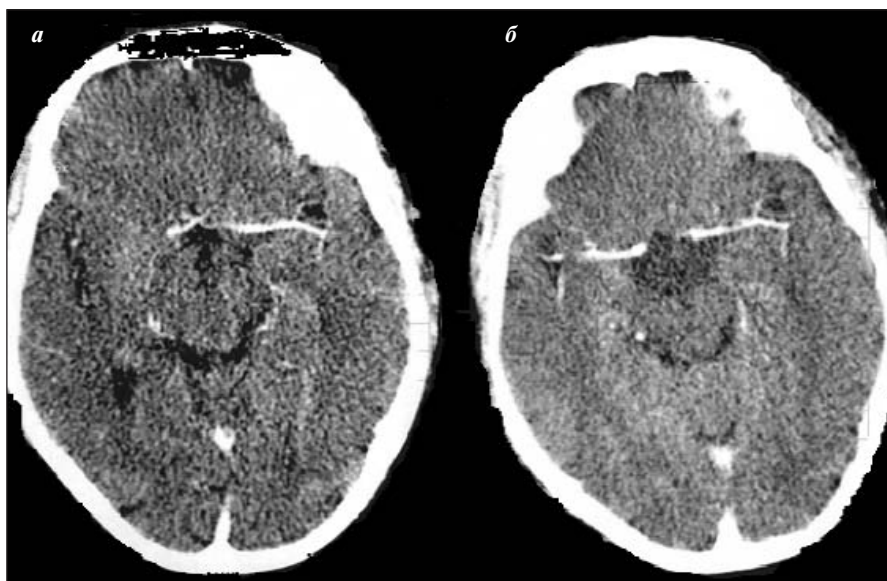


Рис. 1. КТ-ангиография интракраниальных артерий. Реканализация средней мозговой артерии на фоне тромболитической терапии. а — окклюзия правой средней мозговой артерии в сегменте М1 до тромболиза; б — восстановление кровотока по сегменту М1 правой средней мозговой артерии после тромболиза

перфузия — устранение или растворение тромба, вызвавшего закупорку сосуда головного мозга, — наиболее эффективно в первые минуты/часы развития ишемии мозга, когда большая часть выявляемых с помощью методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на начальной стадии снижения мозгового кровотока.

В настоящее время разработаны многочисленные способы достижения реперфузии: внутривенное введение фиб-

ринолитика — рекомбинантного активатора тканевого плазминогена — rt-PA (системный тромболизис), внутриартериальное введение тромболитиков непосредственно в место закупорки интракраниального сосуда (селективный тромболизис), комбинация системного и селективного тромболизиса (методика «bridging» проведения тромболизиса) и др.

Вместе с тем внутривенное введение rt-PA 0,9 мг/кг, максимально — 90 мг (10% дозы болюсно и последующая инфузия в течение 60 мин в первые 4,5 ч после развития инсульта) имеет самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению в европейских [5] и североамериканских [3] руководствах по ведению пациентов с ИИ. Столь высокий уровень доказательности основан на опубликованных результатах пяти международных плацебоконтролируемых исследований [6–10], нескольких метаанализов

и анализа индивидуальных данных [11–13], а также данных международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [14, 15].

Чрезвычайная важность реперфузии обусловлена в первую очередь ее связью с клиническим исходом ИИ. Так, в метаанализе J.H. Rha и J.L. Saver [16] продемонстрировано, что, по суммарным данным большинства крупных исследований, посвященных медикаментозной реперфузионной терапии, хорошее восстановление утраченных функций спустя 3 мес после инсульта отмечено у 58,1% больных, у которых достигнута реканализация, и только у 24,8% пациентов, у которых не произошло реперфузии; частота смертельных исходов составила в среднем 14,4% при успешной реканализации и 41,6% без таковой [16].

Следует, однако, заметить, что понятия «реперфузия» и «реканализация» не являются синонимами. Реканализация — полное восстановление кровотока по закупоренному тромбом или тромбоэмболом сосуду (рис. 1) — частный случай или один из механизмов реперфузии — улучшения кровоснабжения области головного мозга, подвергшейся ишемии вследствие закупорки кровоснабжающей его артерии (рис. 2).

Частота реканализации при тромболитической терапии составляет 43–71% [16], при этом показатель полного восстановления кровотока убывает в ряду: внутриартериальный тромболизис плюс механическая экс-

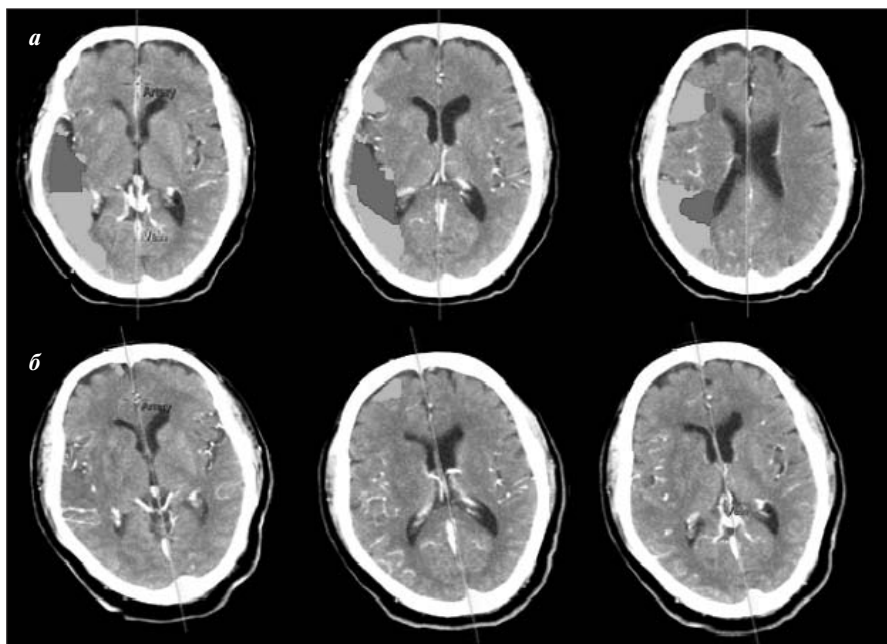


Рис. 2. КТ-перфузия. Реперфузия теменно-затылочной области правого полушария на фоне тромболитической терапии. а — область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии; б — исчезновение областей без перфузии или ее снижения сразу после тромболиза

тракция тромба, комбинация внутривенного и внутриаартериального тромболизиса, внутриаартериальный тромболизис, внутривенный тромболизис [16]. И хотя частота реканализации при системном тромболизисе самая низкая (не более 50%) по сравнению со всеми имеющимися на сегодняшний день методами реперфузии, этот метод дает лучший функциональный результат, чем внутриаартериальный тромболизис и комбинация системного и селективного тромболизиса. По данным большинства крупных исследований [7, 13, 15], хороший функциональный исход на фоне системного тромболизиса наблюдается более чем в 50% случаев, что выше, чем при внутривенном введении тромболитика. Таким образом, реканализация — не единственный, а один из возможных путей достижения реперфузии на фоне системной тромболитической терапии.

Пациенты и методы. Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов (18 женщин, 42 мужчины) с ИИ, которым согласно международным и отечественным рекомендациям [3, 5, 17, 18] проведена внутривенная тромболитическая терапия препаратом альтеплаза (rt-PA, Активлизе®). Средний возраст обследованных — 61 [55; 67] год; среднее время от момента развития симптоматики до поступления в стационар (time to door) — 150 [118; 170,5] мин; среднее время от поступления до начала тромболитической терапии (door-to-needle time) — 40,5 [30; 60] мин; средняя оценка выраженности неврологической симптоматики при поступлении — 14 [10; 17] баллов по шкале тяжести инсульта Национального института здоровья (NIHSS).

Для оценки реканализации всем пациентам выполняли компьютерную томографическую (КТ) или магнитно-резонансную (МР) ангиографию до и сразу после проведения тромболизиса.

О реперфузии судили по данным метода КТ-перфузии в динамике (до и на следующие сутки после тромболизиса).

Исход инсульта на фоне тромболитической терапии оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) спустя 3 мес после развития симптоматики. Хорошим исходом считали оценку ≤ 2 баллов по mRS.

Результаты исследования и их обсуждение. Распределение пациентов по патогенетическим подтипам ИИ на основании критериев TOAST представлено на рис. 3. У преобладающего большинства пациентов был кардиоэмболический, а также атеротромботический инсульт и инсульт, обусловленный двумя и более потенциальными причинами

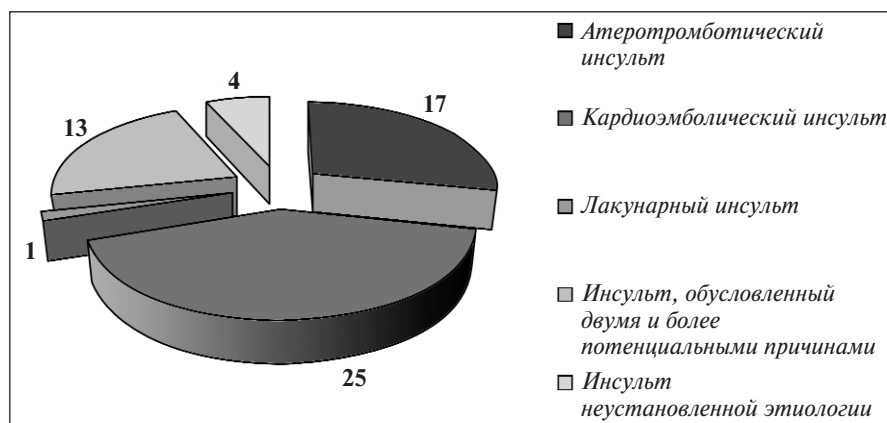


Рис. 3. Число больных с различными подтипами инсульта (в соответствии с критериями TOAST)

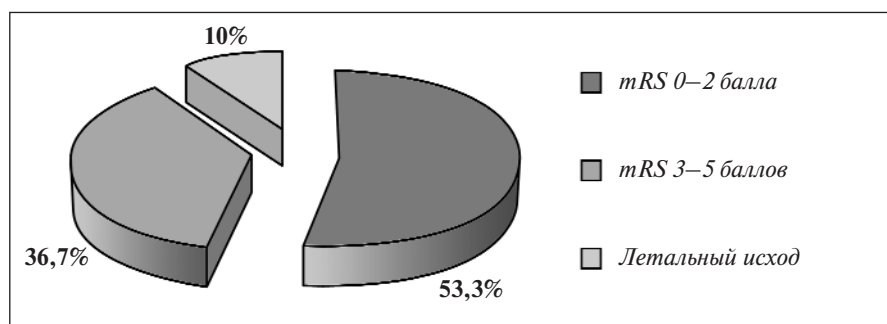


Рис. 4. Функциональные исходы у больных, перенесших инсульт

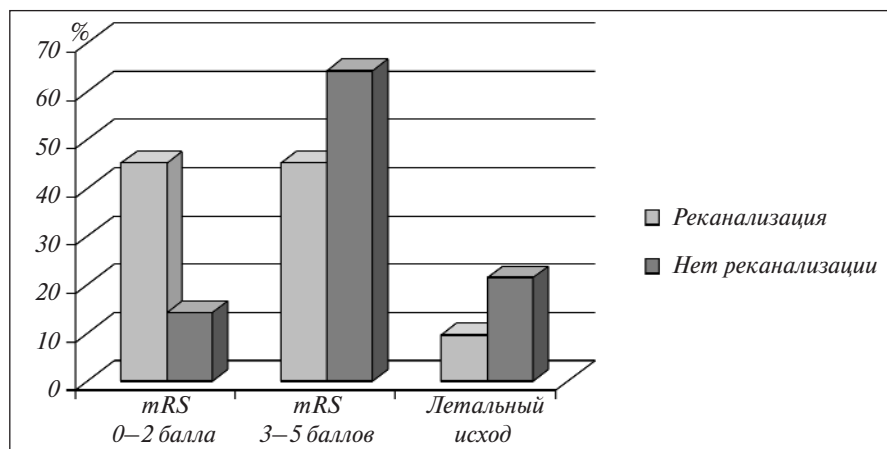


Рис. 5. Функциональный исход в зависимости от достижения полного восстановления кровотока по данным ангионейровизуализации

обусловленный двумя и более потенциальными причинами (атеротромбоз, кардиогенная эмболия, коагулопатия).

Как показано на рис. 4, оценка по mRS ≤ 2 баллов имела у 53,3% пациентов. В целом исходы тромболитической терапии у наших пациентов соответствовали данным международных плацебоконтролируемых исследований, а также международного регистра SITS [7, 13, 15].

Полное восстановление кровотока (реканализация) по данным ангионейровизуализации констатировано у 31 (51,7%) пациента. Мы проанализировали функциональный исход в зависимости от того, была ли достигнута реканализа-

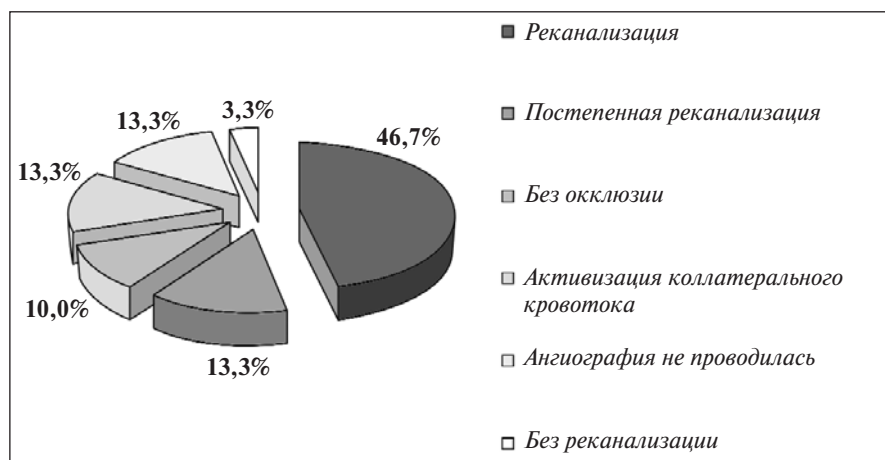


Рис. 6. Механизмы реперфузии у пациентов с хорошим функциональным исходом

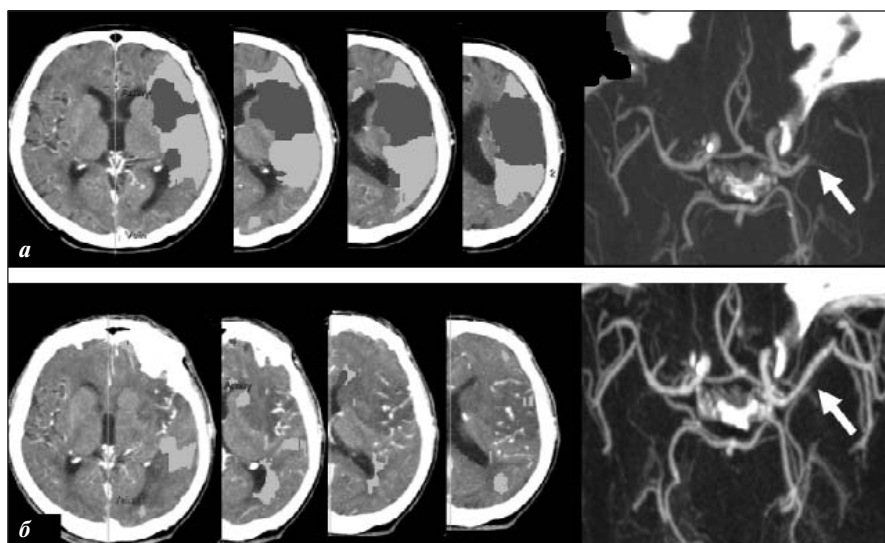


Рис. 7. КТ-перфузия и КТ-ангиография. Реперфузия лобно-теменно-затылочной области левого полушария на фоне реканализации левой средней мозговой артерии. а — до тромболитика: выявляется большая область без перфузии в левом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии; отсутствует сигнал от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка); б — после тромболитика: исчезновение области без перфузии и значительно выраженное уменьшение области гиперперфузии, восстановление сигнала от кровотока по левой средней мозговой артерии (стрелка)

ция (рис. 5). Как следует из этого рисунка, при достижении реканализации отмечены больший процент хороших функциональных исходов (45,2% против 14,3% без реканализации, $p < 0,05$) и меньшая летальность (9,6% против 21,4% соответственно, $p < 0,05$).

Вместе с тем при успешной реканализации у 45,2% больных оценка mRS составила 3–5 баллов. Данный факт, а также большее (53,3%), чем при реканализации (45,2%), число пациентов с хорошим функциональным исходом заставили нас детально проанализировать группу больных с хорошим результатом терапии (рис. 6).

Реканализация — самый частый механизм реперфузии (рис. 7). Вместе с тем реканализация отмечалась менее чем у половины пациентов, у которых удалось достичь реперфузии и хорошего функционального восстановления.

Другим механизмом реперфузии является постепенная реканализация (рис. 8). Как известно, время полужизни препарата альтеплаза (Актилизе®) — 4 мин. Поэтому мы оценивали реканализацию непосредственно после тромболитика. Вместе с тем, по нашим данным, у 13,3% пациентов с хорошим функциональным исходом отмечалось частичное восстановление сигнала от кровотока (по данным ангионейровизуализации) после тромболитической терапии с последующим полным восстановлением кровотока через 1 сут. Учитывая короткое время полужизни тромболитика, подобный эффект можно расценить не как результат непосредственного воздействия альтеплазы на тромб или тромбоэмбол, вызвавший закупорку сосуда, а, по-видимому, как отражение системной активизации фибринолиза на фоне применения альтеплазы. Подобное усиление фибринолиза можно объяснить воздействием альтеплазы на эндотелий, что выражается увеличением фибринолитической активности сосудистой стенки и может способствовать постепенной реканализации.

Этот «системный» эффект альтеплазы может лежать в основе еще одного механизма реперфузии — усиления коллатерального кровотока, отмеченного нами у 13,3% пациентов (рис. 9).

Остальные случаи удачной реперфузии и хорошего функционального исхода (см. рис. 6) — это больные, у которых повторная ангиография по тем или иным причинам не проводилась (13,3%); пациенты, у которых при КТ и МРТ не выявлено признаков окклюзии экстра- или интракраниальных артерий (10%), а также 1 больной, у которого при повторной ангионейровизуализации не отмечено динамики закупорки

интрацеребральной артерии и при этом, несмотря на отсутствие реканализации средней мозговой артерии, при КТ-перфузии выявлено значительное уменьшение зоны гипоперфузии.

Особый интерес представляют пациенты без стено-окклюзирующего процесса интракраниальных артерий по данным ангионейровизуализационных и ультразвуковых методов. У всех этих больных при диффузно-взвешенной МРТ наблюдались признаки острой ишемии вещества головного мозга, а при КТ-перфузии — отсутствие и снижение перфузии в соответствующих зонах головного мозга. Клиническая картина и отсутствие противопоказаний позволили провести этим больным внутривенную тромболитическую терапию. Положительная динамика клинической симптоматики на фоне лечения в совокупности с выраженным уменьшением зоны гипоперфузии по данным КТ дает основание

предположить, что и у этой категории пациентов, как и у описанных выше больных, ведущим фактором, обуславливающим хороший функциональный исход, является «системный» эффект альтеплазы, возможно, проявляющийся улучшением микроциркуляции. Данный феномен активно обсуждается в литературе. Так, по мнению M.D. Ginsberg [19], эффект тромболиза (прежде всего реперфузия) может определяться не только восстановлением просвета крупного окклюзированного сосуда, но и сопутствующим улучшением микроциркуляции. T. Dalkara и E. Arsava [20] также считают, что реканализация крупного артериального ствола сама по себе не всегда сопряжена с реперфузией и улучшением функционального исхода, поскольку реперфузия в большей степени может быть связана именно с улучшением микрососудистой гемодинамики.

Наша точка зрения на различные механизмы реперфузии, не ограничивающиеся лишь механической реканализацией крупных интракраниальных артерий, подтверждается и результатами крупных международных исследований эффективности внутриартериального тромболиза и комбинации последнего с внутривенным применением альтеплазы. Так, по данным исследования PROACT II [21], внутриартериальное введение тромболитика, несмотря на высокий процент реканализации, было сопряжено с хорошим функциональным исходом лишь у 40% пациентов. В случае подтверждения гипотезы о том, что реканализация является главным предиктором хорошего функционального исхода при проведении тромболиза,

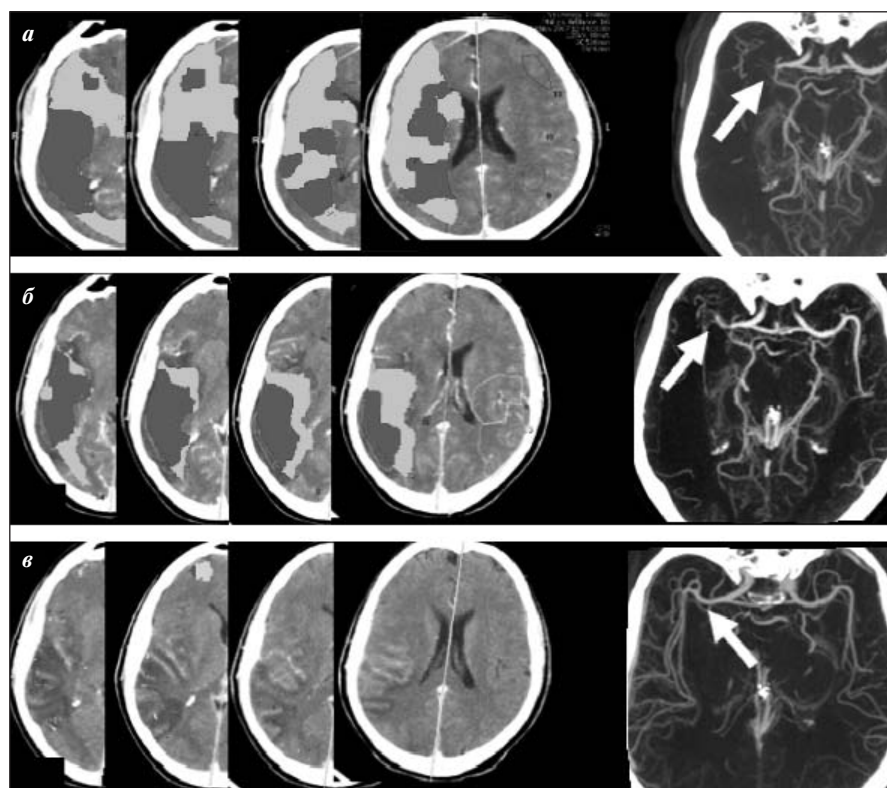
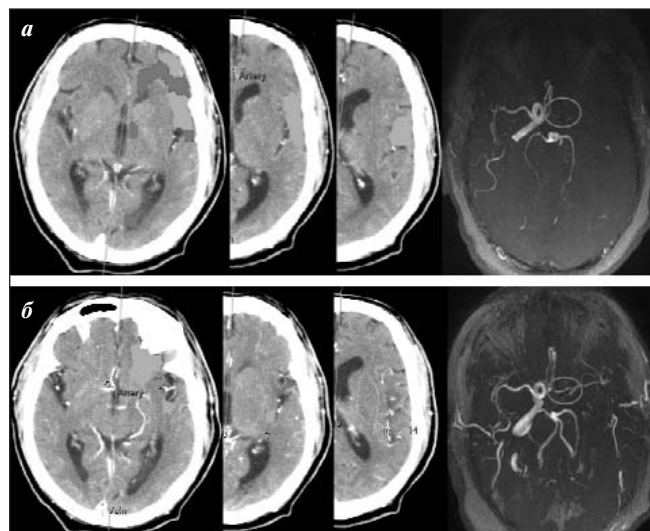


Рис. 8. КТ-перфузия и КТ-ангиография. Реперфузия лобно-теменно-затылочной области правого полушария на фоне постепенной реканализации правой средней мозговой артерии. *а* — до тромболиза: выявляется большая область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная зоной снижения перфузии, отсутствует сигнал от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка); *б* — после тромболиза: уменьшение области без перфузии и гипоперфузии, частичное восстановление сигнала от кровотока по одной из ветвей правой средней мозговой артерии (стрелка); *в* — через 1 сут после тромболиза: исчезновение области без перфузии и гипоперфузии, полное восстановление сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии (стрелка)

результаты интраартериального тромболиза могли бы быть более убедительными.

Исследование IMS III [22], в котором определяли эффективность комбинации внутривенного тромболиза-

Рис. 9. КТ-перфузия и МР-ангиография. Реперфузия лобно-теменной области правого полушария на фоне усиления коллатерального кровотока после тромболитической терапии. *а* — до тромболиза: выявляется небольшая область без перфузии в правом полушарии большого мозга, окруженная участком снижения перфузии, отсутствует сигнал от кровотока (МР-признаки окклюзии) по правой внутренней сонной артерии и правой средней мозговой артерии; *б* — после тромболиза: исчезновение области без перфузии и значительное уменьшение зоны гипоперфузии, появление сигнала от кровотока по правой средней мозговой артерии из бассейна правой передней мозговой артерии



са с внутриартериальным способом введения тромболитика в сочетании с механической экстракцией тромба, было остановлено в 2012 г. в связи с тем, что предварительный анализ данных не подтвердил существенной разницы в эффективности более агрессивного подхода, направленного исключительно на реканализацию, и системного тромболиза, что, по нашему мнению, является дополнительным аргументом в пользу «системности» действия альтеплазы (внутривенное введение при системном тромболизе), лежащей в основе эффективности данного вида реперфузионной терапии ИИ.

Таким образом, реперфузия, обуславливающая хороший функциональный исход тромболитической терапии, не ограничивается реканализацией, а включает и другие механизмы (постепенную реканализацию, усиление коллатерального кровотока и др.), отражающие «системный» эффект тромболитика, выражающийся в повышении фибринолитической активности сосудистой стенки и улучшении микроциркуляции. Для более полного понимания механизмов реперфузии необходимы дальнейшие исследования гемостаза на фоне проведения тромболиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2008; 288 с.
2. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М.: МИА, 2009; 224 с.
3. Adams H., Del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38:1655–711.
4. Furie K.L., Kasner S.E., Adams R.J. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2011; 42:227–76.
5. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009 <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
6. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. for the ECASS Study Group. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995; 274:1017–25.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333:1581–7.
8. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998; 352:1245–51.
9. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999; 282 (21):2019–26.
10. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM* 2008; 359(13):1317–29.
11. Wardlaw J.M., Zoppo G., Jamaguchi T. et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD000213
12. Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004; 363:768–74.
13. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375:1695–703.
14. Wahlgren N., Ahmed N., Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet* 2007; 369:275–82.
15. Ahmed N., Wahlgren N., Grond M. et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurology* 2010; 9:866–74.
16. Rha J.-H., Saver J.L. The Impact of Recanalization on Ischemic Stroke Outcome. A Meta-Analysis. *Stroke* 2007; 38:967–73.
17. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Суслина З.А. Возможности медикаментозного тромболиза в лечении пациентов с ишемическим инсультом. *Фарматека* 2009; 7:38–44.
18. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Кротенкова М.В. и др. Способ определения показаний для проведения внутривенной тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта. Патент на изобретение №2444990 (зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 20.03.2012).
19. Ginsberg M.D. Visualising the cortical microcirculation in patients with stroke. *Crit Care Med* 2011; 39:1228–30.
20. Dalkara T., Arsava E. Can restoring incomplete microcirculatory reperfusion improve stroke outcome after thrombolysis? *J Cereb Blood Flow Metab* 2012 (epub 12 Oct)
21. 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; 282(21):2003–11.
22. Сайт http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/IMS-III.htm

М.Д. Богатырева, Л.В. Стаховская

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии, ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Факторы риска ишемического инсульта среди сельского населения Ставропольского края

Представлены результаты исследования факторов риска ишемического инсульта (ИИ) у сельского населения Ставропольского края по сравнению с городскими жителями. У сельских жителей установлена более высокая частота злоупотребления алкоголем, атерогенного питания, неосведомленности о наличии артериальной гипертензии и, соответственно, отсутствия ее лечения, мерцательной аритмии. Обсуждаются вопросы совершенствования профилактики ИИ в сельской местности.

Ключевые слова: сельское население, ишемический инсульт, факторы риска.

Контакты: Мадина Джанбековна Богатырева, madinabogatyreva@yandex.ru