

Одинак М.М., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В., Полушин А.Ю.,  
Андреев Р.В., Мирная Д.А.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,  
Санкт-Петербург, Россия  
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6

## Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте

Основной задачей обследования пациентов перед проведением тромболитической терапии при ишемическом инсульте (ИИ) является своевременное выявление противопоказаний к использованию рекомбинантного тканевого активатора плазминогена.

**Цель** исследования — оценить возможности и преимущества применения мультимодальной магнитно-резонансной томографии (МРТ) для улучшения клинических исходов острого нарушения мозгового кровообращения, в частности за счет повышения эффективности и безопасности тромболитической терапии.

**Пациенты и методы.** Проанализирован опыт клинического применения мультимодальной МРТ головного мозга в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова у пациентов с инсультом с 2004 г. по настоящее время.

**Результаты.** На основании комплексной оценки результатов перфузионно-взвешенной МРТ головного мозга и транскраниальной доплерографии определены пять клинически значимых вариантов динамики перфузионных нарушений при ИИ: нормоперфузионный вариант; постишемическая гиперемия; персистирующая гипоперфузия; острая патологическая гиперперфузия; невосстановленная перфузия. При объеме необратимо поврежденной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ  $>60 \text{ см}^3$  в 1-е сутки инсульта ОШ<sup>1</sup> развития отека головного мозга в острейшем периоде заболевания составляет 39,4 (95% ДИ<sup>2</sup> 2,57–2436;  $p < 0,05$ ). Вероятность геморрагической трансформации возрастает при измеряемом коэффициенте диффузии в области ядра формирующегося нелакунарного инфаркта  $<35 \times 10^{-5} \text{ мм}^2/\text{с}$  в течение 1-х суток после дебюта заболевания ( $p < 0,005$ ).

**Заключение.** Как показывают данные локальной клинической практики и результаты международных клинических исследований, мультимодальная МРТ головного мозга является надежным инструментом для детальной оценки ожидаемой эффективности и безопасности тромболитической терапии при ИИ. При выявлении персистирующей гипоперфузии оценка перфузионно-диффузионной разницы неинформативна для принятия решения о проведении тромболитической терапии. Оценка объема патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях и измеряемого коэффициента диффузии в области ядра нелакунарного инфаркта на картах измеряемого коэффициента диффузии позволяет определить вероятность основных внутричерепных осложнений ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; тромболитическая терапия; мультимодальная нейровизуализация; перфузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография; варианты динамики перфузионных нарушений; внутричерепные осложнения инсульта.

**Контакты:** Станислав Николаевич Янишевский; [stasya71@yandex.ru](mailto:stasya71@yandex.ru)

**Для ссылки:** Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН и др. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;(8)1:9–15.

### *Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke*

Odinak M.M., Voznyuk I.A., Yanishevsky S.N., Golokhvastov S.Yu., Tsygan N.V., Polushin A.Yu., Andreev R.V., Mirnaya D.A.

S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

6, Academician Lebedev St., Saint Petersburg 194044

The main purpose of examination of patients before thrombolytic therapy for ischemic stroke (IS) is to timely identify contraindications to the use of recombinant tissue plasminogen activator.

**Objective:** to estimate opportunities and benefits in applying multimodal magnetic resonance imaging (MRI) to improve clinical outcomes in acute stroke, among other processes, by enhancing the efficiency and safety of thrombolytic therapy.

**Patients and methods.** The clinical experience of the S.M. Kirov Military Medical Academy in using multimodal MRI of the brain since 2004 was analyzed in patients with stroke.

<sup>1</sup>ОШ — отношение шансов.

<sup>2</sup>ДИ — доверительный интервал.

**Results.** Comprehensive assessment of the results of perfusion-weighted MRI of the brain and those of transcranial Doppler ultrasound identified five clinically significant variants of perfusion changes in IS: normal perfusion; postischemic hyperemia; persistent hypoperfusion; acute pathological hyperperfusion, and unrecovered perfusion. With an irreversible tissue damage volume of  $>60 \text{ cm}^3$  on day 1 of stroke, as evidenced by diffusion-weighted MRI, the odd ratio for cerebral edema in the acutest period of the disease is 39.4% (95% CI 2.57–2436;  $p < 0.05$ ). The risk of hemorrhagic transformation increases with a measured diffusion coefficient in the area of the nucleus of developing nonlacunar infarct  $< 35 \times 10^{-5} \text{ mm}^2/\text{sec}$  within the first 24 hours after disease onset ( $p < 0.005$ ).

**Conclusion.** The data of local clinical practice and the results of international clinical trials show that multimodal MRI of the brain is a reliable tool for the detailed evaluation of the expected efficiency and safety of thrombolytic therapy for IS. When persistent hypoperfusion is detected, the determination of perfusion-diffusion mismatch is of no informative value in deciding on whether thrombolytic therapy can be performed. Estimating the volume of pathological changes on diffusion-weighted images and the measured diffusion coefficient in the area of the nucleus of developing nonlacunar infarct in the measured diffusion coefficient maps allows the risk of major intracranial complications due to IS to be identified.

**Keywords:** ischemic stroke; thrombolytic therapy; multimodal neuroimaging; perfusion-weighted magnetic resonance imaging; diffusion-weighted magnetic resonance imaging; variants of perfusion changes; intracranial complications due to stroke.

**Contact:** Stanislav Nikolaevich Yanishevsky; [stasya71@yandex.ru](mailto:stasya71@yandex.ru)

**For reference:** Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevsky SN et al. Opportunities in multimodal neuroimaging for optimizing thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2016;(8) 1:9–15.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-9-15>

Клинический исход острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в значительной степени зависит от правильного выбора тактики дифференцированной терапии и ее своевременного начала. Наиболее эффективным методом лечения ишемического инсульта (ИИ) является тромболитическая терапия, позволяющая за короткое время достичь значимого улучшения состояния пациента [1]. С позиций клинической патофизиологии, использование рекомбинантного тканевого активатора плазминогена позволяет увеличить вероятность реканализации и уменьшить вероятность реокклюзии, что лежит в основе успешной реперфузии и сохранения обратимо поврежденных клеток нервной ткани.

Наибольшей эффективностью обладает локальный (внутриартериальный) тромболитизис, однако его проведение возможно лишь в рамках хирургического лечения. Системный (внутривенный) тромболитизис может быть выполнен в отделении (блоке, палате) реанимации и интенсивной терапии с участием врача-невролога, что позволяет более широко использовать этот метод в рутинной неврологической практике. Зарубежный и отечественный клинический опыт убедительно доказал, что главным условием в первую очередь безопасности, а также эффективности тромболитизиса при ИИ является достаточная информативность предшествующего комплексного клинического, лабораторного и инструментального обследования пациента.

Основной задачей обследования перед проведением тромболитической терапии у пациентов с ИИ является своевременное выявление противопоказаний к использованию рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [2]. Нейровизуализация как ключевой метод диагностики в острейшем периоде нарушения мозгового кровообращения позволяет ответить на ряд вопросов [3]:

- 1) исключить заболевания и травмы головного мозга с псевдоинсультным течением;
- 2) исключить геморрагический инсульт;
- 3) ориентировочно оценить давность дебюта ИИ;
- 4) ориентировочно оценить риск геморрагической трансформации после тромболитической терапии при ИИ.

Информация, полученная по результатам нейровизуализации, позволяет быстро подтвердить предварительный диагноз ОНМК и определить его тип, что служит основанием для продолжения работы мультидисциплинарной бригады по проведению тромболитической терапии. При этом большое значение имеет опыт врача-рентгенолога, от которого зависит максимально быстрая организация проведения исследования и точная экспертная оценка полученных результатов.

В качестве метода нейровизуализации при ОНМК наиболее часто используют компьютерную томографию (КТ) головного мозга [4]. Возможность с высокой степенью достоверности исключить внутричерепное кровоизлияние и патологию головного мозга с инсультноподобным течением делает результаты КТ достаточными для предварительного решения о проведении тромболитизиса. По сравнению с магнитно-резонансной томографией (МРТ) несомненными преимуществами КТ головного мозга являются [5]:

- быстрота выполнения;
- высокая чувствительность при диагностике острых внутричерепных кровоизлияний;
- отсутствие противопоказаний к выполнению исследования у большинства пациентов в острейшем периоде инсульта;
- хорошая оснащенность лечебно-профилактических учреждений Российской Федерации компьютерными томографами;
- сравнительно низкая стоимость.

Эффективность тромболитической терапии зависит от скорости ее проведения, поэтому фактор времени является важным преимуществом КТ. Для сравнения: продолжительность выполнения КТ головного мозга составляет около 3 мин, МРТ головного мозга в T1- и T2-взвешенных режимах — около 6 мин, по мультимодальному протоколу (T1-, T2-, диффузионно-, перфузионно-взвешенные режимы, МР-ангиография) — 15–22 мин.

Вторым по частоте рутинного использования методом нейровизуализации в острейшем периоде нарушения моз-

гового кровообращения является МРТ головного мозга. На сегодняшний день мультимодальная МРТ позволяет быстро получить наиболее полное представление о состоянии вещества головного мозга, кровотока в магистральных артериях головы и церебральной перфузии в рамках «терапевтического окна» тромболитической терапии [6–9].

В 1995 г. в Клинике нервных болезней им. М.И. Аствацатурова Военно-медицинской академии (ВМА) им. С.М. Кирова впервые в Российской Федерации были открыты отделение нейрореанимации на 10 коек и отделение для больных с нарушениями мозгового кровообращения на 40 коек. 11 декабря 2005 г. сотрудниками клиники была успешно проведена первая в Санкт-Петербурге операция системного тромболизиса с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (Актилизе®) в острейшем периоде ИИ [10]. Опыт клинического применения мультимодальной МРТ головного мозга в ВМА им. С.М. Кирова у пациентов с инсультом составляет более 10 лет (с 2004 г.), что позволяет подробно охарактеризовать возможности и преимущества использования этого метода диагностики с целью улучшения клинических исходов ОНМК, в частности за счет повышения эффективности и безопасности проведения тромболитической терапии.

По сравнению с КТ МРТ головного мозга дает существенно больше информации, актуальной для принятия решения о тромболитической терапии. Прежде всего, МРТ имеет более высокую чувствительность в диагностике демиелинизирующих, инфекционных и опухолевых заболеваний головного мозга. Средних размеров ишемический очаг по данным КТ визуализируется через 48–72 ч, по данным T2-взвешенных изображений — не ранее 6 ч, по данным диффузионно-взвешенных изображений — через 1–2 ч после дебюта инсульта. МР-ангиография сосудов головного мозга и перфузионно-взвешенная МРТ позволяют уже в первые минуты диагностировать соответственно нарушение кровотока в интракраниальных артериях и нарушение церебральной перфузии. Таким образом, результаты МРТ дают возможность уточнить, подтвердить или опровергнуть сведения анамнеза о времени дебюта инсульта и «терапевтическом окне» для тромболитической терапии. Например, выявление по данным T2-взвешенных изображений признаков ишемического очага, локализация которого сопровождается клинической картиной инсульта, может свидетельствовать об истечении «терапевтического окна» тромболизиса. Отсутствие очага патологических изменений по данным диффузионно-взвешенных изображений позволяет косвенно подтвердить данные анамнеза о сроках дебюта инсульта менее 1 ч. Наличие очага, по размерам близкого к объему бассейна окклюзированного сосуда, заставляет предположить давний дебют и/или злокачественный характер течения инсульта, что является противопоказанием для проведения тромболитической терапии. В частности, при объеме необратимо поврежденной ткани по данным диффузионно-взвешенной МРТ  $>60 \text{ см}^3$  в 1-е сутки инсульта ОШ развития отека головного мозга в острейшем периоде инсульта составляет 39,4 (95% ДИ 2,57–2436;  $p < 0,05$ ) [11]. К клинически значимым церебральным осложнениям ИИ также относится геморрагическая трансформация. Ее вероятность возрастает при измеряемом коэффициенте диффузии в области ядра формирующегося лакунарного инфаркта  $<35 \times 10^{-5} \text{ мм}^2/\text{с}$  в течение 1-х суток после дебюта заболевания ( $p < 0,005$ ) [11].

Согласно современным представлениям, область задержки поступления контрастного вещества на перфузионно-взвешенных изображениях соответствует зоне нарушения церебральной перфузии, а область гиперинтенсивного сигнала на диффузионно-взвешенных изображениях — ядру инфаркта и необратимому повреждению нервной ткани. Патфизиологической основой сочетанного использования перфузионно- и диффузионно-взвешенных режимов является представление о соответствии перфузионно-диффузионной разницы и пенумбры (ишемической полутени) области обратимого повреждения нервной ткани [12]. Поэтому основной задачей использования этих режимов с позиции тромболитической терапии является выявление перфузионно-диффузионной разницы [13]. Наличие существенной перфузионно-диффузионной разницы свидетельствует о ранних сроках после дебюта инсульта, сохранности пенумбры и «терапевтического окна», ожидаемой эффективности тромболитической терапии. Объем перфузионно-диффузионной разницы (по картам «time to peak» — ТТР — и диффузионно-взвешенным изображениям)  $<90 \text{ см}^3$  в 1-е сутки инсульта более вероятно (ОШ 10,23; 95% ДИ 1,66–166,9;  $p < 0,05$ ) характеризуется благоприятным клиническим исходом в конце острого периода инсульта (способность пациента к самообслуживанию и повседневной деятельности  $>90$  баллов по индексу Бартел) [11]. Важно отметить, что при оценке нарушений кровоснабжения по данным перфузионно-взвешенной МРТ следует отдавать предпочтение картам «mean transit time» (МТТ) и ТТР [14]. Отдельным противопоказанием для проведения тромболитической терапии является «быстрое улучшение состояния при остром ИИ или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии». Наблюдение за пациентом позволит уточнить динамику состояния и наличие показаний для тромболизиса, однако уменьшит его эффективность в связи с более поздним выполнением. В таких случаях выявление перфузионно-диффузионной разницы дает возможность в ранние сроки предположить дальнейшее нарастание тяжести симптомов и оценить пользу от проведения тромболитической терапии.

При определении ожидаемой эффективности тромболитической терапии важно учитывать патогенетические особенности заболевания, которые нашли отражение в ряде общепринятых классификаций патогенетических подтипов ИИ:

- классификация подтипов ИИ, созданная для оценки организации лечения инсульта (Trial of Organization in Acute Stroke Treatment, TOAST) [15];
- классификация подтипов ИИ уточненного генеза, разработанная в Научно-исследовательском институте неврологии Российской академии медицинских наук [16].

Для точного определения патогенетического подтипа ИИ может потребоваться дополнительное время (до нескольких дней), однако его с высокой вероятностью можно предсказать по результатам мультимодальной МРТ при поступлении пациента. Для тромболитической терапии наиболее важно исключить лакунарный подтип инсульта. Малый неврологический дефицит ( $<7$  баллов по National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) в сочетании с отсутствием патологических изменений по данным нейровизуализации и наличием факторов риска болезни малых сосудов (сахарный диабет, артериальная гипертензия) позволяют предположить лакунарный инсульт и, соответственно, низкую эффективность тромболитической терапии. Одна-

# ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И МЕТОДИКИ

*Сравнительная клинико-инструментальная характеристика вариантов динамики перфузионных расстройств в острейшем периоде ИИ*

Показатель	Вариант динамики перфузионных расстройств				
	Нормоперфузионный вариант I	Постинсультная гиперемия II	Персистирующая гипоперфузия III	Острая патологическая гиперперфузия IV	Невосстановленная перфузия V
Начало острейшего периода (1-е сутки)					
NIHSS, баллы	9–18	8–18	7–16	9–21	11–25
T2-ВИ	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
ДВИ	+	+	+	+	+
МТТ	↑	↑	↑	↑	↑
ТТР	↑	↑	↑	↑	↑
CBV	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑	↓/↑
CBF	↓	↓	↓	↓	↓
Повреждение ГЭБ	—	—	—	+/-	—
Гематома	—	—	—	—	—
«Стоп-поток» по данным МР-ангиографии	+/-	+/-	+	+/-	+/-
УЗДГ	Асимметричный кровоток	Асимметричный кровоток	Коллатеральный кровоток	Асимметричный кровоток	Асимметричный кровоток
Конец острейшего периода (2–8-е сутки)					
NIHSS, баллы	7–14	5–13	5–12	13–24	12–27
T2-ВИ	+	+	+	+	+
ДВИ	+	+	+	+	+
МТТ	N	↑	↑	↑	↑
ТТР	N	↑	↑	↑	↑
CBV	N	↑	↑	↑	↓
CBF	N	N	N/↑	↑	↓
Повреждение ГЭБ	—	—	—	+	—
Гематома	—	—	—	+/-	—
«Стоп-поток» по данным МР-ангиографии	—	—	+	—	—
УЗДГ	Симметричный кровоток	Увеличение ЛСК, высокие RI, S/D	Коллатеральный кровоток	Увеличение ЛСК, низкие RI, S/D	Увеличение ЛСК, высокие RI, S/D
Ближайший прогноз	Благоприятный	Благоприятный	Относительно благоприятный	Неблагоприятный	Неблагоприятный

**Примечание.** Наличие (+) или отсутствие (–) изменений в данном режиме МРТ; перфузионный показатель в перифокальной области повышен (↑), снижен (↓) или не изменен (N) по сравнению с неповрежденным полушарием; ВИ – взвешенные изображения; ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения; CBF – cerebral blood flow; CBV – cerebral blood volume; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ЛСК – линейные скорости кровотока; УЗДГ – ультразвуковая доплерография; RI – индекс циркуляторного сопротивления (индекс Пуросело); S/D – систолиадиастолическое отношение (индекс Стюарта).

ко до 15% предположительно лакунарных инсультов в итоге оказываются кардиоэмболическими, что можно косвенно подтвердить при выявлении нескольких очагов патологических изменений по данным диффузионно-взвешенных изо-

бражений в острейшем периоде инсульта. Отсутствие перфузионно-диффузионной разницы при размере очага по данным диффузионно-взвешенной МРТ ≤1,5 см, а также отсутствие феномена «стоп-потока» по данным МР-ангиографии



сосудов головного мозга позволяют в ранние сроки подтвердить лакунарный подтип инсульта. Дополнительным критерием диагностики лакунарного инсульта является объем патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях  $<2,7 \text{ см}^3$  [11].

По мере расширения представлений о закономерностях церебральной перфузии при ОНМК продолжает увеличиваться число выявленных патогенетических подтипов ИИ. На основании комплексной оценки результатов перфузионно-взвешенной МРТ головного мозга и транскраниальной доплерографии определены пять клинически значимых вариантов динамики перфузионных расстройств в остром периоде ИИ (см. таблицу) [14].

При определении показаний к проведению тромболитической терапии следует исключить третий вариант динамики перфузионных расстройств в остром периоде ИИ — «персистирующую гипоперфузию» (см. рисунок), при котором этот метод лечения ИИ имеет низкую ожидаемую эффективность. В дебюте инсульта у таких пациентов выявляется перфузионно-диффузионная разница, которая, однако, не связана с наличием пенумбры, так как перфузионные нарушения отражают хроническую полусферную ишемию на фоне стеноокклюзирующего поражения ипсилатеральной магистральной артерии. По результатам мультимодальной МРТ в начале и в конце острейшего периода инсульта при «персистирующей гипоперфузии» отсутствует положительная динамика проходимости сосуда по данным МР-ангиографии и перфузионных расстройств по данным перфузионно-взвешенной МРТ.

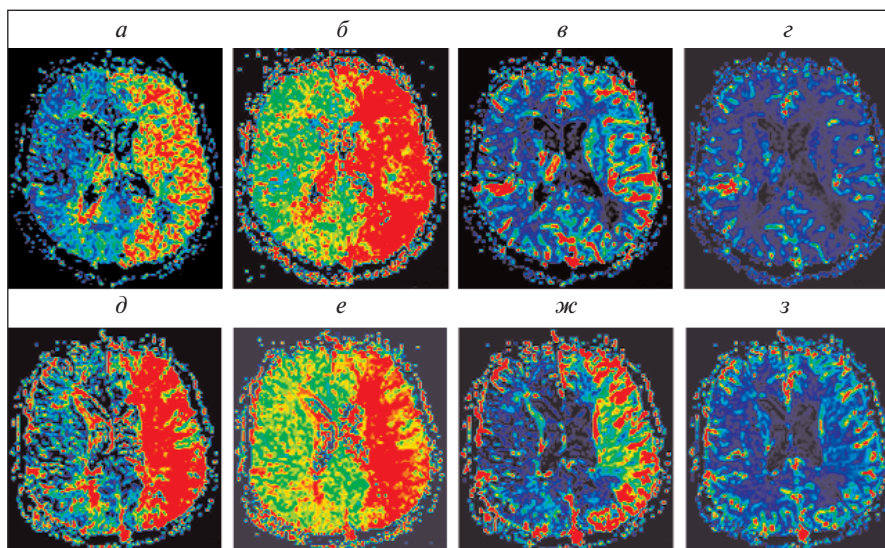
В первые 4,5 ч после дебюта инсульта вариант «персистирующей гипоперфузии» можно предположить на основании несоответствия обширной зоны нарушения перфузии и небольшого неврологического дефицита: например, объем перфузионных нарушений  $569,46 \text{ см}^3$  по картам ТТР и неврологический дефицит 7 баллов по шкале NIHSS через 2 ч 15 мин после дебюта заболевания (см. рисунок). Такое несоответствие может характеризовать начальный этап острой ишемии головного мозга, поэтому для окончательного подтверждения варианта «персистирующей гипоперфузии» необходима оценка состояния кровотока не только в интра-, но и в экстракраниальных артериях с целью выявления признаков стеноокклюзирующего поражения ипсилатерального каротидного бассейна. В таких случаях диагностический приоритет имеет дуплексное сканирование брахиоцефальных сосудов [14]. Важно, что при выявлении персистирующей гипоперфузии оценка перфузионно-диффузионной разницы неинформативна для принятия решения о проведении тромболитической терапии.

Первые сообщения об использовании диффузионно-взвешенной МРТ появились в начале 1990-х гг. [17], пер-

фузионно-взвешенной МРТ — в конце 1990-х гг. [18]. Мировой опыт использования этих методик нейровизуализации для повышения эффективности и безопасности тромболитической терапии ИИ можно проследить по клиническим исследованиям EPITHET, DEFUSE-1, DEFUSE-2, DEFUSE-3.

Концепция использования перфузионно- и диффузионно-взвешенной МРТ для безопасного расширения «терапевтического окна» тромболитической терапии за пределы 3 ч была впервые сформулирована M.W Parsons. и соавт. [19]. Первым клиническим исследованием в этом направлении стало исследование DEFUSE, в которое было включено 74 пациента с ИИ. Целью исследования была оценка клинических результатов реперфузионной терапии в течение 3–6 ч после дебюта заболевания. Мультимодальную МРТ головного мозга выполняли до и через 3–6 ч после тромболитической терапии. Результаты исследования продемонстрировали большую вероятность хорошего клинического исхода в случае успешной реперфузии у пациентов с перфузионно-диффузионной разницей (ОШ 5,4;  $p=0,039$ ) и особенно у пациентов с «целевой» перфузионно-диффузионной разницей (малый объем патологических изменений на диффузионно-взвешенном изображении; ОШ 8,7;  $p=0,011$ ).

При отсутствии перфузионно-диффузионной разницы не показана эффективность реперфузии, при наличии «злокачественного» профиля (объем патологических изменений по перфузионно-взвешенным или диффузионно-взвешенным изображениям  $>100 \text{ мл}$ ) возрастала вероятность фатального внутричерепного кровоизлияния. Интересно, что большинство пациентов с «целевой» перфузионно-диффузионной разницей полу-



*Перфузионно-взвешенная МРТ. Пациент А., 77 лет. а, б, в, г — через 2 ч 15 мин после дебюта заболевания: неврологический дефицит по NIHSS 7 баллов; д, е, ж, з — на 7-е сутки заболевания: неврологический дефицит по NIHSS 2 балла. Выявленные в дебюте инсульта перфузионные изменения в перифокальной области характеризовались увеличением показателей МТТ (а), ТТР (б), СBF (в) и неизменным параметром СBF (г), сохранились к концу острейшего периода в том же объеме — МТТ (д), ТТР (е), СBF (ж) и СBF (з), что свидетельствует о хронической ишемии вследствие стеноокклюзирующего поражения магистральной артерии головного мозга (в данном наблюдении — окклюзия левой внутренней сонной артерии)<sup>3</sup>*

<sup>3</sup>Цветные рисунки представлены на сайте журнала: <http://nnp.ima-press.net>

чили тромболитическую терапию через 5–6 ч после дебюта инсульта [20].

В 2005 г. стартовало клиническое исследование EPITHET, целью которого было установить влияние применения альтеплазы в течение 3–6 ч после дебюта инсульта на частоту реперфузии и увеличение объема инфаркта у пациентов, имеющих перфузионно-диффузионную разницу. В исследование был включен 101 пациент (средний возраст — 71,6 года, средний неврологический дефицит по шкале NIHSS — 13 баллов), перфузионно- и диффузионно-взвешенную МРТ выполняли до и через 3–5 дней после тромболитической терапии, Т2-взвешенную МРТ — через 90 дней после дебюта инсульта. Первичный статистический анализ показал, что применение альтеплазы достоверно увеличивало частоту реперфузии у пациентов, имевших перфузионно-диффузионную разницу, однако лишь недостоверно снижало частоту увеличения размеров инфаркта мозга [21]. В обоих исследованиях (DEFUSE, EPITHET) перфузионно-диффузионную разницу считали актуальной при различии в объемах патологических изменений на перфузионно- и диффузионно-взвешенных изображениях не менее 20%. Важно отметить, что при первичном статистическом анализе результатов исследования EPITHET использовали традиционную методику расчета перфузионно-диффузионной разницы — вычитание объема патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях из объема нарушения перфузии на перфузионно-взвешенных изображениях.

В дальнейшем Н. Ма и соавт. [22] обратили внимание на то, что в ряде случаев на фоне неполной реперфузии или восстановления коллатерального кровотока часть области необратимого повреждения по данным диффузионно-взвешенных изображений может не иметь нарушений перфузии по данным перфузионно-взвешенных изображений. Учитывая это наблюдение, была разработана «совместная» методика расчета перфузионно-диффузионной разницы («co-registered mismatch»), которая определяется как объем нарушения перфузии на перфузионно-взвешенных изображениях, не перекрывающийся с объемом патологических изменений на диффузионно-взвешенных изображениях. Очевидно, что при использовании «совместной» методики расчета перфузионно-диффузионной разницы оказалась больше, чем при использовании традиционной методики расчета. Повторный анализ результатов, полученных у этих пациентов в клиническом исследовании EPITHET, в котором применяли

«совместную» методику расчета перфузионно-диффузионной разницы, позволил обнаружить ее в 93% наблюдениях (при использовании традиционной методики — в 85%). Было также доказано, что применение альтеплазы на 58% снижает вероятность увеличения объема инфаркта мозга (ОШ 1,02 против 1,77; 95% ДИ 0,33–0,99;  $p=0,0459$ ) [23].

В клиническом исследовании DEFUSE 2 (2008–2011 гг.), показавшем безопасность и эффективность эндоваскулярного лечения при наличии «целевой» перфузионно-диффузионной разницы, исследователи использовали следующие критерии ее диагностики [24]:

- соотношение объема критической гипоперфузии и объема ядра ишемии  $>1,8$ ;
- абсолютное различие между объемами критической гипоперфузии и ядра ишемии  $\geq 15$  мл;
- объем ядра ишемии  $<70$  мл;
- объем ткани со значительной задержкой поступления болюса (максимальное время  $>10$  с)  $<100$  мл.

В клиническом исследовании DEFUSE 3, стартовавшем в октябре 2015 г. и посвященном оценке безопасности и эффективности различных способов эндоваскулярного лечения в сочетании со стандартным медикаментозным лечением по сравнению со стандартным медикаментозным лечением, для оценки «целевой» перфузионно-диффузионной разницы в качестве альтернативы мультимодальной МРТ предлагается использовать КТ-перфузию в сочетании с КТ-ангиографией. Для выявления «целевой» перфузионно-диффузионной разницы использовали три первых нейровизуализационных критерия, применявшихся в исследовании DEFUSE 2. Кроме этого, описаны альтернативные нейровизуализационные критерии для случаев невозможности выполнения одного из режимов (ангиография, перфузионный режим) исследования [25].

Таким образом, данные локальной клинической практики и результаты международных клинических исследований показывают, что мультимодальная МРТ головного мозга является надежным инструментом для детальной оценки ожидаемой эффективности и безопасности тромболитической терапии при ИИ. Дальнейшее повышение оснащенности лечебно-профилактических учреждений МРТ и соответствующим программным обеспечением, а также совершенствование методов оценки результатов мультимодальной МРТ головного мозга позволят повысить эффективность лечения пациентов с ОНМК.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вознюк ИА, Янишевский СН, Голохвастов СЮ и др. Системный тромболизис при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. Санкт-Петербург; 2011. 42 с. [Voznyuk IA, Yanishevskii SN, Golokhvastov SYu, et al. *Sistemnyi trombolizis pri ishemicheskom insul'te. Metodicheskie rekomendatsii* [Systemic thrombolysis in ischemic stroke. Guidelines]. Saint-Petersburg; 2011. 42 p.]
2. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. 2014. 49 с. [National Association counter stroke. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te* [Russian clinical recommendations for thrombolytic therapy in ischemic stroke]. 2014. 49 p.]
3. Фокин ВА, Янишевский СН, Труфанов АГ. МРТ в диагностике ишемического инсульта. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2012. 96 с. [Fokin VA, Yanishevskii SN, Trufanov AG. *MRT v diagnostike ishemicheskogo insul'ta* [MRI in the diagnosis of ischemic stroke]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2012. 96 p.]
4. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
5. Ананьева НИ, Трофимова ТН. КТ- и МРТ-диагностика острых ишемических инсультов. Санкт-Петербург: СПбМАПО; 2006. 136 с. [Anan'eva NI, Trofimova TN. *KT- i MRT-diagnostika ostrykh ishemicheskikh insul'tov* [CT- and MRI diagnostics of the acute ischemic stroke]. Saint-Petersburg: SPbMAPO; 2006. 136 p.]
6. Одинак ММ, Фокин ВА, Вознюк ИА и др. Особенности ранней нейровизуализационной диагностики при острых нарушениях мозгового кровообращения. Региональное кровообращение и микроциркуляция.

- 2007;1(21):113–4. [Odinak MM, Fokin VA, Voznyuk IA, et al. Features of early neuroimaging diagnosis of acute disorders of cerebral circulation. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2007;1(21):113–4. (In Russ.)].
7. Труфанов ГЕ, Одинак ММ, Фокин ВА. Магнитно-резонансная томография в диагностике ишемического инсульта. Санкт-Петербург: ЭЛБИ-СПб; 2008. 271 с. [Trufanov GE, Odinak MM, Fokin VA. *Magnitno-rezonansnaya tomografiya v diagnostike ishemicheskogo insul'ta* [Magnetic resonance imaging in the diagnosis of ischemic stroke]. Saint-Petersburg: ELBI-SPb; 2008. 271 p.]
8. Shigeta K, Ohno K, Takasato Y, et al. Analysis of DWI ASPECTS and Recanalization Outcomes of Patients with Acute-phase Cerebral Infarction. *J Med Dent Sci*. 2012 Jun 1;59(2):57–63.
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, 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 Mar;44(3):870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a. Epub 2013 Jan 31.
10. Одинак ММ, Вознюк ИА, Янишевский СН и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: особенности и опыт клинического применения. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2007;(4):11–6. [Odinak MM, Voznyuk IA, Yanishevskii SN, et al. Systemic thrombolytic therapy in ischemic stroke: characteristics and clinical experience. *Vestnik Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii*. 2007;(4):11–6. (In Russ.)].
11. Цыган НВ. Гетерогенность ишемических изменений мозга и ее прогностическое значение в остром периоде инсульта. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2008. 126 с. [Tsigan NV. The heterogeneity of the ischemic changes of the brain and its prognostic value in acute stroke. Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2008. 126 p.]
12. Baird AE, Benfield A, Schlaug G, et al. Enlargement of human cerebral ischemic lesion volumes measured by diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*. 1997 May;41(5):581–9.
13. Donnan GA, Davis SM. Neuroimaging, the ischaemic penumbra, and selection of patients for acute stroke therapy. *Lancet Neurol*. 2002 Nov;1(7):417–25.
14. Голохвастов СЮ. Динамическая и прогностическая оценка особенностей развития перфузионных нарушений в остром периоде ишемического инсульта. Дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2007. 142 с. [Golokhvastov SYu. Dynamic and predictive assessment of the characteristics of the development of perfusion disorders in the acute period of ischemic stroke. Diss. cand. med. sci. Saint-Petersburg; 2007. 142 p.]
15. Adams HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993 Jan;24(1):35–41.
16. Верещагин НВ, Суслина ЗА. Очерки ангионеврологии. Москва: Атмосфера; 2005. 368 с. [Vereshchagin NV, Suslina ZA. *Ocherki angionevrologii* [Essays of angioneurology]. Moscow: Atmosfera; 2005. 368 p.]
17. Minematsu K, Li L, Fischer M, et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging: rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. 1992 Jan;42(1):235–40.
18. Tong DC, Yenari MA, Albers GW, et al. Correlation of perfusion and diffusion weighted MRI with NIHSS score in acute (<6.5 hour) ischemic stroke. *Neurology*. 1998 Apr;50(4):864–70.
19. Parsons MW, Barber PA, Chalk J, et al. Diffusion and perfusion-weighted MRI response to thrombolysis in stroke. *Ann Neurol*. 2002 Jan;51(1):28–37.
20. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann Neurol*. 2006 Nov;60(5):508–17.
21. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9. Epub 2008 Feb 28.
22. Ma H, Zavala JA, Teoh H. Penumbral mismatch is underestimated using standard volumetric methods and this is exacerbated with time. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Sep;80(9):991–6. doi: 10.1136/jnnp.2008.164947. Epub 2009 Apr 8.
23. Nagakane Y, Christensen S, Brekenfeld C, et al. EPITHET: Positive Result After Reanalysis Using Baseline Diffusion-Weighted Imaging/Perfusion-Weighted Imaging Co-Registration. *Stroke*. 2011 Jan;42(1):59–64. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.580464. Epub 2010 Dec 2.
24. Lansberg MG, Straka M, Kemp S. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE 2): a prospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2012 Oct;11(10):860–7. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X. Epub 2012 Sep 4.
25. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02586415>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

#### Уважаемые читатели!

Книга А.В. Фонакина и Л.А. Гераскиной «Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипوليцидемической терапии» доступна на сайте нашего журнала: <http://nnp.ima-press.net/nnp/article/view/569/532>

Рекомендации посвящены актуальной проблеме современной медицины — профилактике ишемического инсульта. Отражены основные принципы гипوليцидемической терапии в первичной профилактике инсульта и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены стратегические принципы гипوليцидемической терапии у больных, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку. Рассматриваются современные представления о результатах и перспективах применения статинов в остром периоде ишемического инсульта.

Отдельная глава посвящена практическим аспектам гипوليцидемической терапии и вопросам ее безопасности. При работе над изданием использованы отечественные и мировые рекомендации по лечению и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, данные международных исследований, выполненных в соответствии с принципами доказательной медицины, руководств, отражающих превентивные аспекты ангионеврологии.

Рекомендации адресованы широкому кругу врачей различных специальностей — неврологам, кардиологам, терапевтам, врачам общей практики.