

Современная нейровизуализация и реперфузионная терапия при остром ишемическом инсульте

Д.Р. Хасанова, М.М. Ибатуллин, М.Н. Калинин, А.Т. Курадо

Реперфузионная терапия – единственный доказанный метод лечения острого ишемического инсульта. В статье сделан акцент на современных мультимодальных протоколах нейровизуализации и их роли при принятии решения о проведении реперфузионной терапии. Обзор подкреплен клиническим примером успешного внутривенного тромболизиса, выполненного под контролем мультимодальной компьютерной томографии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузионная терапия, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, магнитно-резонансная томография, компьютерная томография.

Проблемы церебрального ишемического инсульта (ИИ) и выбора тактики его лечения сохраняют актуальность. Успешность терапии этой категории пациентов связана с организацией системы оказания помощи больным, четким выполнением диагностических алгоритмов при выборе терапевтической стратегии и лечебных технологий. Ишемический инсульт обусловлен уменьшением кровотока – гипоперфузией. В той части мозга, в которой скорость кровотока ниже 10–15 мл/100 г/мин (“ядерная” зона ишемии), уже в первые 6–8 мин происходят необратимые изменения. Вокруг ядра, как правило, находится область “ишемической полутени”, или пенумбры, с кровотоком до 20–50 мл/100 г/мин, которая может сохранять жизнеспособность в течение нескольких часов (период “терапевтического окна”) с восстановлением функции при условии восстановления кровотока. Основным способом восстановления кровообращения (реперфузии) в ишемизированной зоне мозга является реканализация окклюзированного сосуда.

Тромболитическая терапия (ТЛТ) – единственный метод специфической терапии ИИ с установленной высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации и обеспечивающий полную физическую независимость у 1 дополнительного больного из 10 пролеченных [1, 2]. Различают следующие виды ТЛТ: а) медикаментозная ТЛТ – системный внутривенный (ВВ) тромболизис, внутриартериальный (ВА) селективный тромболизис с ВА-введением фи-

бринолитика (медикаментозный ВА-тромболизис не имеет разрешения к применению на территории РФ); б) ТЛТ с использованием различных механических устройств для реканализации (аспирационный катетер, устройства Penumbra, Catch, Merci Retrieval System, Trevo и Solitare), которые показали свою эффективность и применяются в высокотехнологичных сосудистых центрах для реканализации окклюзированного сосуда в 6-часовом окне для системы сонной артерии и в 12-часовом окне от начала инсульта для системы задней циркуляции. Также применяются последовательно комбинации медикаментозной ВВ-ТЛТ и механических технологий – так называемый этапный тромболизис.

Единственным препаратом в РФ, разрешенным для ВВ-ТЛТ при ишемическом инсульте, является рекомбинантный тканевый активатор плазминогена – алтеплаза (rt-PA, Актилизе). При проведении системной ТЛТ препарат применяется внутривенно в первые 4,5 ч от момента появления первых симптомов инсульта в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимально 90 мг), при этом 10% rt-PA вводят болюсно, остальную дозу – в течение 60 мин. Отбор пациентов для проведения медикаментозной ВВ-ТЛТ в сосудистых центрах РФ в настоящее время осуществляется на основании критериев протокола ТЛТ, принятого в 2012 г. на X Всероссийском съезде неврологов. В рекомендациях ESO (European Stroke Organisation – Европейская инсультная организация) указано, что при окклюзии основной артерии ТЛТ может проводиться за пределами 4,5-часового интервала, но четкости в определении верхних границ времени при этом нет [3].

Медикаментозный ВВ-тромболизис на сегодняшний день вошел в рутинную практику сосудистых центров. Однако постоянно идет поиск возможностей оптимизации ТЛТ с целью улучшения исходов и уменьшения осложнений при применении реперфузионных технологий. В то же время стандартная реперфузионная стратегия имеет много ограничений, включая узкое “терапевтическое окно”, эффективную реканализацию не более чем в 50%

Дина Рустемовна Хасанова – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета (КГМУ).

Мурат Масгутович Ибатуллин – профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС КГМУ.

Михаил Николаевич Калинин – аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС КГМУ, врач-невролог.

Аделя Тафкилевна Курадо – врач-радиолог отделения лучевых методов диагностики Межрегионального клинико-диагностического центра, Казань.

случаев и значительный риск геморрагической трансформации. Соответственно, актуальными вопросами для дальнейшего развития реперфузионных технологий являются, во-первых, попытки расширения “терапевтического окна” до ≥ 6 ч, во-вторых, повышение эффективности лечения и, в-третьих, снижение частоты осложнений. С этой целью разрабатываются препараты, которые могут быть эффективнее rt-PA и имеют меньше побочных эффектов, например, новые фибринолитики (тенектеплаза, десмотеплаза, ретеплаза), антагонисты гликопротеина IIb/IIIa (абциксимаб, тирофибан), а также исследуются комбинированные фармакологические подходы и различные эндоваскулярные вмешательства. Однако наиболее реальным уже сегодня и перспективным направлением является оптимизация выбора вида ТЛТ для конкретного больного с помощью современных мультимодальных нейровизуализационных протоколов. Последние позволяют в считанные минуты дать оценку четырем “П”: Паренхиме мозга (объем и степень повреждения мозговой ткани), Прходимости сосудов (зона окклюзии), Пенумбре (ее наличие и объем) и Проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в зоне гипоперфузии и вне ее с позиции прогнозирования геморрагической трансформации [4–9].

Следует отметить, что в клинических испытаниях rt-PA, проведенных в 1990-х годах, основным критерием включения пациента в исследование было время от начала симптомов (подход “время – это мозг”). В недавно завершенных и еще проводимых клинических исследованиях (DEDAS, DIAS, EPITHET, DEFUSE, MR RESCUE, ROSIE, ATTEST и др.) большое внимание уделяется данным мультимодальной нейровизуализации как одному из критериев включения пациента в исследование, что, предположительно, может позволить расширить окно для реперфузионной терапии (подход “физиология – это мозг”). По данным анализа результатов этих исследований оказалось, что почти 75% пациентов, поступивших в первые 3–6 ч от развития симптомов, подходили для проведения ТЛТ с позиции критерия диффузионно-перфузионного несоответствия (т.е. зона гипоперфузии, оцененная с помощью перфузионного режима нейровизуализационной технологии, значимо превышает зону диффузионного очага, в большей степени отражающего “ядерную” зону ишемии), позволяющего предположить перспективность ТЛТ. В этих исследованиях было определено несколько важных моментов. Во-первых, был подтвержден тот факт, что после начала инсульта “терапевтическое окно” может быть достаточно широким у большинства больных. Во-вторых, было валидизировано использование клинической нейровизуализации для определения пенумбры. И наконец, было установлено, что результаты оценки ишемической пенумбры можно использовать в повседневной клинической практике как руководство для принятия обоснованного решения при выборе терапевтических подходов [1, 2, 10].

В то же время следует особо подчеркнуть, что при любых обстоятельствах **реперфузионную терапию важно начинать как можно раньше и строго придерживаться критериев включения пациентов для проведения ТЛТ.** Так, в первые 1–2 ч от начала инсульта практически у всех пациентов отмечается значительный размер пенумбры, в то время как среди поздно поступивших доля больных с персистирующей пенумброй неуклонно снижается. Тем не менее открытие при решении вопроса о ТЛТ позднего “терапевтического окна” для отобранных больных на основании мультимодальной нейровизуализации может быть стратегией ранней реперфузии, в первую очередь с применением эндоваскулярных технологий.

С целью определения “терапевтического окна”, улучшения эффективности и уменьшения вероятности осложнений ТЛТ нейровизуализация должна дать ответы на 4 основных вопроса: 1) наличие геморрагии или возможности ее возникновения; 2) наличие внутрисосудистого тромба, который может быть подвергнут лизису или эктомии; 3) наличие и размер ядра необратимо поврежденной ткани; 4) наличие гипоперфузионной ткани “под риском”, которая перейдет в инфаркт при отсутствии адекватно восстановленной реперфузии. Как рентгеновская компьютерная томография (КТ), так и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут предоставить ответы на каждый из этих вопросов, однако они не являются равнозначными, а выбор нейровизуализационной технологии определяется как конкретной клинической ситуацией, так и техническим парком лечебного учреждения. В настоящее время существует целый арсенал визуализационных модальностей, включая ряд новых и усовершенствованных магнитно-резонансных (МР) и КТ-методик, большинство из которых появилось в последние 10 лет [6, 11].

Основной скрининговый вопрос при определении критериев включения и исключения пациентов для проведения ТЛТ – **имеется ли кровоизлияние?** Выбор модальности зависит от типа, размера и давности кровоизлияния. Бесконтрастная КТ (БКТ) является наилучшей лучевой модальностью в детекции острых и острых (уровень доказательности А [6, 11]) кровоизлияний, в то время как градиентные последовательности МРТ, особенно режим SWI/SWAN (susceptibility-weighted imaging/angiography – восприимчиво-взвешенная визуализация/ангиография), наиболее чувствительны в определении подострых, хронических кровоизлияний и микрогеморрагий и геморрагической трансформации инфаркта (уровень доказательности В [6, 11]). При этом наличие невидимых на БКТ микрогеморрагий, выявляемых в МРТ-режиме T2*-GRE (T2*-weighted gradient-recalled echo – T2*-взвешенное градиентное эхо), числом < 5 не является противопоказанием к ВВ-тромболитису (уровень доказательности В [6, 11]). В то же время МРТ так же чувствительна, как и БКТ, в выявлении клинически значимых паренхиматозных кровоизлияний

(уровень доказательности В [6, 11]). Однако БКТ принадлежит преимущество в детекции острых субарахноидальных кровоизлияний (уровень доказательности А [6, 11]), при этом МРТ является менее чувствительной модальностью (уровень доказательности С [6, 11]), так как высокая концентрация кислорода в ликворе поддерживает почти нормальный уровень оксигемоглобина в эритроцитах в течение нескольких часов после излития крови. Режим FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery – инверсия-восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) также менее надежен в ранней оценке острых кровоизлияний в базальные цистерны и заднюю черепную ямку.

Следующий важный вопрос в прогнозировании результатов ВВ-ТЛТ (как известно, более эффективной при окклюзии сосудов небольшого диаметра) и выборе реканализирующей технологии – **имеется ли окклюзия крупного сосуда?** Вопрос о наличии окклюзии внутренней сонной артерии, М1- или М2-сегмента средней мозговой артерии (СМА) или основной артерии крайне важен, особенно если имеется возможность проведения эндоваскулярного вмешательства. Компьютерно-томографическая ангиография (КТА) при этом является наилучшей модальностью (уровень доказательности А [6, 11]). Чувствительность КТА в детекции интракраниальных окклюзий варьирует от 92 до 100%, а специфичность – от 91 до 100%. При оптимальных условиях МР-ангиография (МРА) эквивалентна КТА, но у пациентов с острым инсультом в силу частого психомоторного возбуждения и тяжести состояния проведение исследования затруднительно, так как выполнение МРА требует больше времени и методика уязвима в отношении двигательных артефактов, которые значительно снижают качество получаемых ангиограмм. Компьютерно-томографическая ангиография надежно предоставляет высококачественные изображения артерий головы и шеи менее чем за 2 мин. Для визуализации дистальных внутрисосудистых тромбов при остром инсульте наиболее чувствительны градиентные последовательности и режим FLAIR (уровень доказательности В [6, 11]).

Вопрос об **объеме необратимо поврежденной ткани мозга** является одним из главных. Магнитно-резонансная томография в режиме DWI (diffusion-weighted imaging – диффузионно-взвешенная визуализация) является наилучшей модальностью (чувствительность 88–100%, специфичность 95–100%), позволяющей идентифицировать очаги острой ишемии уже через несколько минут от начала симптомов (уровень доказательности А [6, 11]). DWI хорошо визуализирует даже мелкие корковые, субкортикальные, глубокие и инфратенториальные очаги. Изменяемый коэффициент диффузии (ADC – apparent diffusion coefficient), получаемый из исходных DWI-данных, снижается в очаге ишемии, а карты ADC точнее, чем исходные DWI-сканы, определяют истинное ядро инфаркта. CTASi (CT angiography source images – исходные сканы КТА) и перфу-

зионные карты объема мозгового кровотока (CBV – cerebral blood volume) также позволяют оценить ядро инфаркта, но они менее чувствительны (79–90%), чем DWI, особенно при наличии мелких и инфратенториальных очагов (уровень доказательности В [6, 11]). Если нет возможности выполнить МРТ, CTASi является хорошей альтернативой DWI. Бесконтрастная КТ и стандартные последовательности МРТ (T1-, T2-взвешенная визуализация и FLAIR) слабочувствительны в детекции очагов острой ишемии.

Наиболее важный вопрос в прогнозировании эффективности ТЛТ – **имеется ли клинически значимая пенумбра?** Для ответа на этот вопрос МР-перфузия является наилучшей модальностью. Несмотря на то что оба метода, КТ-перфузия и МР-перфузия, позволяют получить информацию примерно одинакового качества о перфузионном статусе мозговой ткани, КТ ограничена лишь несколькими срезами, а МРТ покрывает мозг целиком. При выполнении перфузионного исследования быстро получают серии изображений одних и тех же срезов во время прохождения болюса контрастного вещества (КВ), введенного внутривенно. Обработка исходных сканов позволяет получить серию карт, которые описывают церебральную гемодинамику: среднее время прохождения КВ (MTT – mean transit time), объем (CBV) и скорость (CBF – cerebral blood flow) мозгового кровотока. Компьютерно-томографическая и МР-перфузия позволяют более точно предсказать функциональный исход при успешной реканализации, чем одни лишь клинические показатели (например, балл по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсульта Национальных институтов здоровья США), позволяющий оценить степень выраженности неврологического дефицита), и служат суррогатным маркером эффективности лечения (уровень доказательности В [6, 11]). Существует множество перфузионных карт, однако какая из них наилучшим образом позволяет прогнозировать судьбу ткани и функциональный исход, до сих пор обсуждается. В большинстве клинических исследований область гипоперфузии определяли по картам Tmax (time to maximum – время до максимума концентрации КВ в тканях после деконволюции по функции артериального входа) (МР-перфузия) либо MTT (КТ-перфузия). Пенумбру (разница между ядром инфаркта и всей областью гипоперфузии) можно оценить по Tmax-ADC- или MTT-CBV-несоответствию. Реперфузионная терапия имеет смысл, если клинически значимая пенумбра составляет не менее 20% [1, 2]. Перфузионный режим КТ входит в российские стандарты диагностики острого ИИ, и максимально полное использование информации, полученной при применении этой нейровизуализационной технологии, является крайне актуальным, особенно в сложных диагностических ситуациях, при дифференциации с “масками инсульта”, при позднем поступлении пациента, на границе “терапевтического окна”, **при клинико-нейровизуализационном несоответствии** (наличии

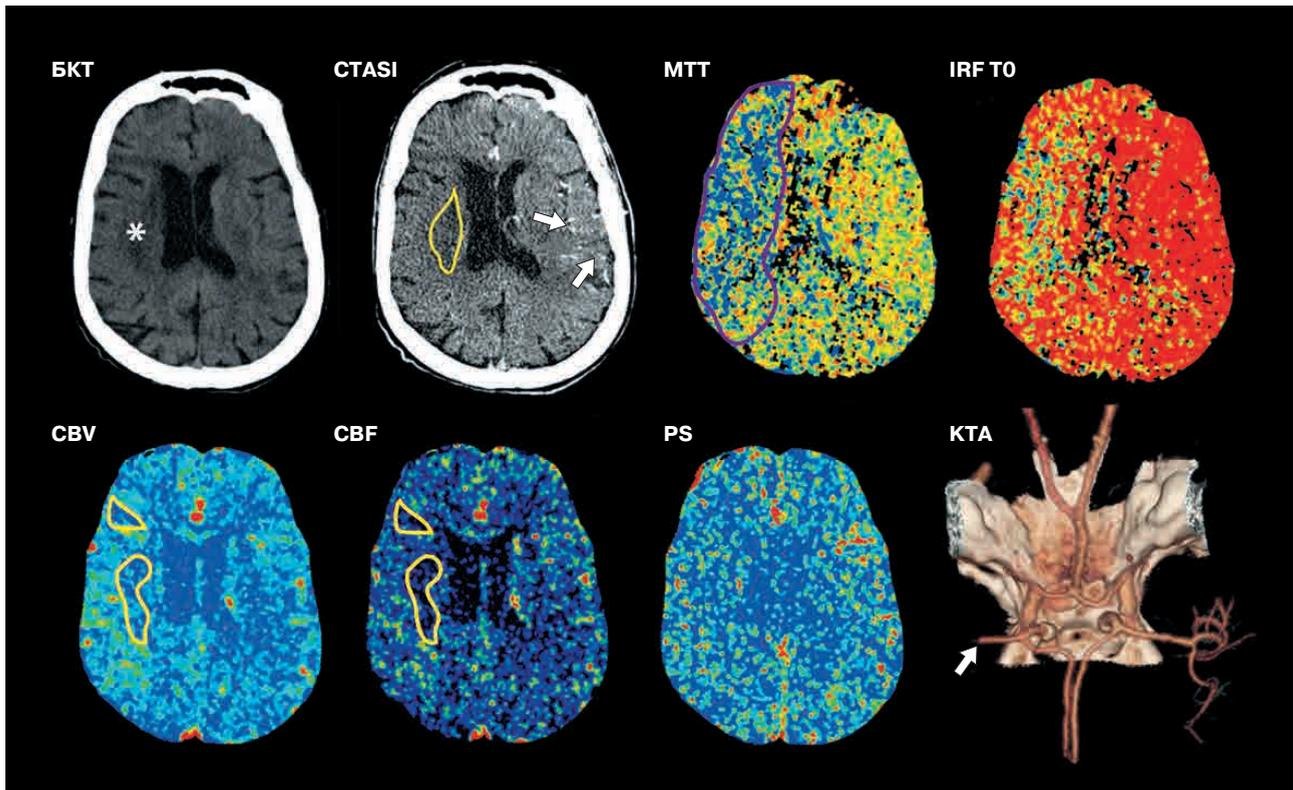


Рис. 1. Данные мультимодальной КТ пациентки М.: состояние до лечения. Здесь и на рис. 2 и 3: объяснения в тексте.

выраженного неврологического дефицита при отсутствии по данным рутинной нейровизуализационной технологии очага ишемии).

Симптомная геморрагическая трансформация (СГТ) – наиболее грозное осложнение ТЛТ. Соответственно, важно определить, **имеется ли вероятность кровоизлияния?** Наилучшей модальностью для этого является двухфазная КТ-перфузия, так как она позволяет за одну инъекцию КВ оценить и перфузионный статус (I фаза), и проницаемость ГЭБ (II фаза). Динамическая по контрастному усилению МРТ в силу технических ограничений несовместима с МР-перфузией и поэтому требует дополнительной инъекции КВ. Обе методики основаны на оценке проницаемости ГЭБ путем диффузии КВ из просвета сосуда в близлежащую паренхиму мозга. Последующая обработка сканов позволяет получить карты PS (permeability surface-area product – произведение проницаемость–площадь поверхности, или просто коэффициент проницаемости), дающие количественную оценку проницаемости ГЭБ. В норме ГЭБ непроницаем для КВ, однако в зоне ишемии происходит нарушение его целостности и проницаемость повышается. Чувствительность карт PS, полученных при двухфазной КТ-перфузии, в предикции СГТ составляет 100%, специфичность – 79–81%, а пороговое значение PS – 5 мл/100 г/мин [12]. Следует отметить, что изучение визуализации проницаемости ГЭБ при остром инсульте стремительно развивается, но она еще не вошла в прото-

колы клинических испытаний или рекомендации ведущих мировых научных сообществ.

Начальный объем инфаркта на DWI, CTASI или картах CBV, равный 100 мл (что соответствует 1/3 территории СМА) и более, значительно увеличивает риск СГТ и предвещает неблагоприятный исход после ТЛТ (уровень доказательности А [6, 11]). В то же время ядро инфаркта не является однородным: в нем могут быть участки с предельно низким CBV, а их размер напрямую коррелирует с риском развития СГТ [13]. Выраженная гиподенсивность и масс-эффект на БКТ в первые 3 ч от начала симптомов сопровождаются 8-кратным увеличением риска симптомного кровоизлияния (уровень доказательности А [6, 11]). Умеренный и выраженный лейкоареоз, визуализируемый в режиме FLAIR, служит независимым предиктором геморрагической трансформации, однако его наличие не является противопоказанием к ТЛТ [14, 15].

Таким образом, успехи в нейровизуализации сделали возможной надежную оценку соответствующей анатомии и физиологии при остром ИИ, особенно пенумбры и проницаемости ГЭБ, тем самым повысив успешность и уменьшив риски осложнений ТЛТ. Для применения этих подходов в большой популяции пациентов требуется создание легкого доступа к современным протоколам КТ и МРТ наряду с быстрой обработкой визуализационных данных и интерпретацией результатов. К счастью, практические решения всех этих проблем доступны уже сегодня, а с ними логично

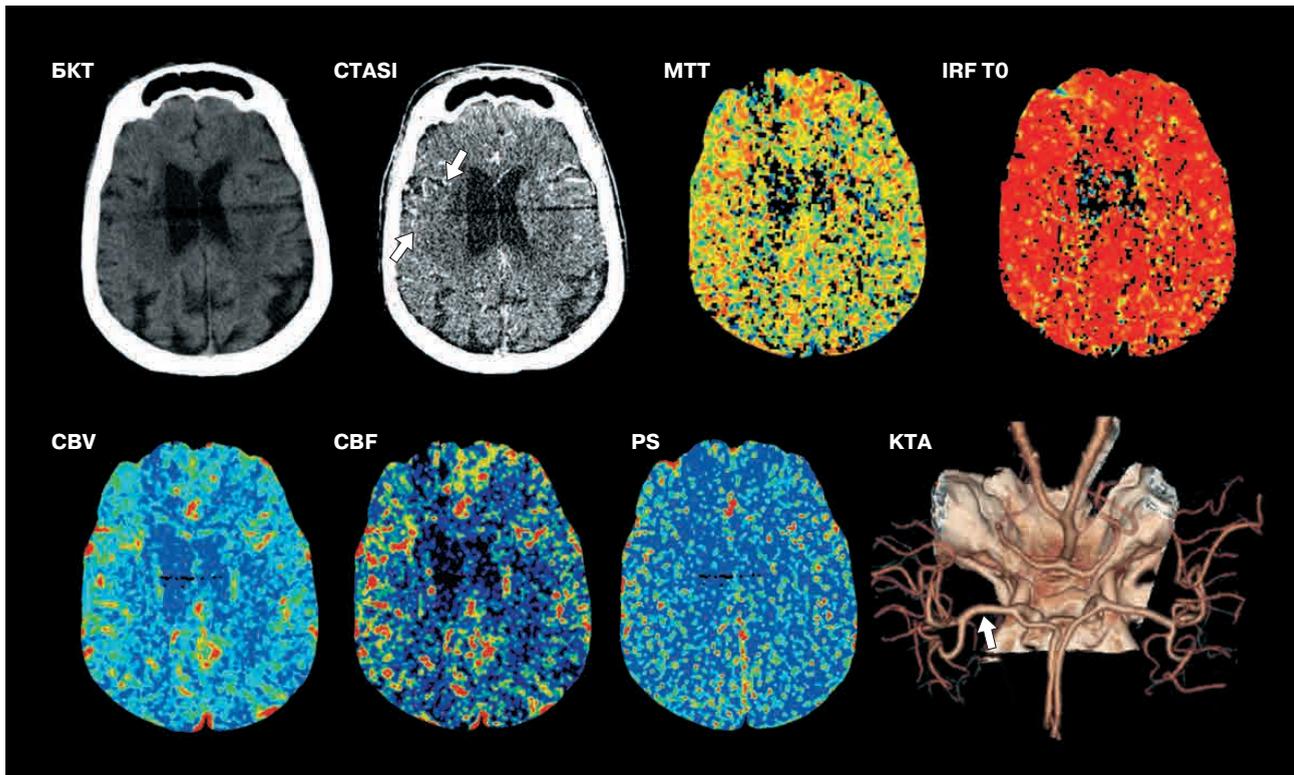


Рис. 2. Данные мультимодальной КТ той же пациентки: состояние через 24 ч после лечения.

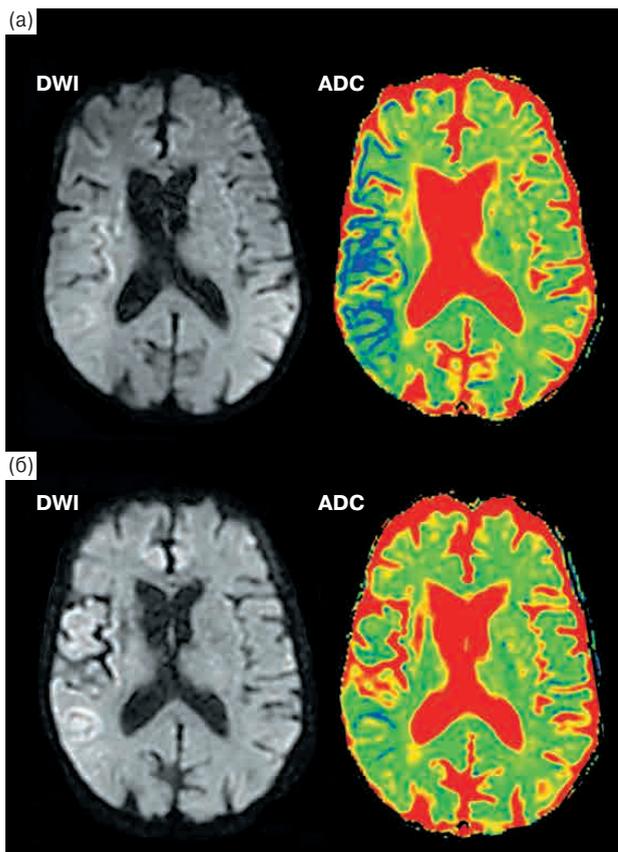


Рис. 3. Данные МРТ той же пациентки до лечения (а) и через 24 ч после лечения (б).

представить и будущее, в котором направляемая при помощи нейровизуализации физиологически обоснованная рациональная реперфузионная терапия ИИИ станет клиническим стандартом.

В заключение в качестве примера успешного применения мультимодальной технологии при ТЛТ приводим клиническое наблюдение (рис. 1–3).

Пациентка М., 72 года. Поступила с жалобами на нарастающую слабость и онемение в левых конечностях через 4,5 ч от начала симптомов. Длительно страдает постоянной формой фибрилляции предсердий, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца. Несколько лет назад перенесла ИИИ, после которого остался легкий левосторонний гемипарез. До настоящего заболевания пациентка принимала антигипертензивные препараты и аспирин. При поступлении: 17 баллов по NIHSS, артериальное давление 130/80 мм рт. ст. Проведена мультимодальная КТ: БКТ, КТА с исследованием СТАСИ, КТ-перфузия с изучением проницаемости ГЭБ. Вместе с укладкой протокол занял примерно 15 мин. На БКТ паравентрикулярно отмечено несколько гиподенсивных мелких очагов (лейкоареоз) и один более крупный, расположенный справа (см. рис. 1: звездочка); очагов геморрагии не выявлено. На СТАСИ этот очаг более четко виден (см. рис. 1: контур обведен); в правом полушарии полностью отсутствуют коллатерали, а в левом они несколько обеднены (см. рис. 1: стрелки). При КТА выявлена окклюзия правой СМА (см. рис. 1: стрелка) (отрезки М2 и дистальный М1). Также наблюдалось значительное

снижение кровотока по правой позвоночной артерии и в дистальных ветвях левой СМА. При КТ-перфузии по картам МТТ выявлена обширная зона нарушенной микроциркуляции (см. рис. 1: контур обведен), занимающая всю территорию СМА. Ее границы соответствуют очагу на картах IRF T0 (impulse residue function, время задержки КВ от артерии до входа в паренхиму мозга), что указывает на причину гипоперфузии – окклюзию крупной артерии. Эти данные согласуются с находкой на КТА. По картам CBV и CBF обнаружены два очага, соответствующие ядру инфаркта (см. рис. 1: контуры обведены). Их площадь и локализация соответствуют очагу на СТАSI. Ядро инфаркта занимает <1/3 территории СМА, а пенумбра (МТТ-CBV-несоответствие) составляет 90%. По картам PS очагового повышения проницаемости ГЭБ не обнаружено, что свидетельствует об относительно низком риске СГТ. Несмотря на то что больная поступила на исходе 4,5-часового “терапевтического окна”, у нее был достаточно благоприятный профиль для проведения ВВ-тромболиза: окклюзия крупной артерии, клинически значимая пенумбра, небольшое ядро инфаркта и низкий риск СГТ.

Результаты проведенного лечения впечатляют. На БКТ и СТАSI видимый ранее гиподенсивный очаг стал значительно меньше, восстановилась функция коллатералей в правом полушарии (см. рис. 2: стрелки); СГТ не обнаружена. На КТА хорошо видно, что произошла полная реканализация правой СМА (см. рис. 2: стрелка), улучшилось кровенаполнение и в дистальных ветвях левой СМА, и в правой позвоночной артерии. По перфузионным картам

наблюдалась реперфузия с незначительной гиперперфузией (по картам CBV и CBF) пораженного полушария. Проницаемость ГЭБ осталась в норме. Клинически отмечено “драматическое” улучшение – 10 баллов по NIHSS.

Для контроля пациентке была проведена МРТ в режиме DWI. На DWI отчетливый очаг не визуализировался, однако имелось размытое свечение в правой височно-теменной области, которое могло быть как зоной ишемии, так и эффектом T2-просвечивания. Визуализировать очаги ишемии (см. рис. 3: синие пятна) помогают карты ADC. Полагают, что изменения на DWI в большинстве случаев являются необратимыми, однако благодаря своевременно проведенной реперфузионной терапии у описанной пациентки, к счастью, произошла почти полная реверсия очагов.

Список литературы

1. González R. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2006. V. 27. № 4. P. 728.
2. Molina C., Saver J. // Stroke. 2005. V. 36. № 10. P. 2311.
3. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. V. 25. № 5. P. 457.
4. Furlan A. et al. // Stroke. 2006. V. 37. № 5. P. 1227.
5. Hoffmann A. et al. // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2012. V. 10. № 4. P. 515.
6. Latchaw R. et al. // Stroke. 2009. V. 40. № 11. P. 3646.
7. Macrez R. et al. // Stroke. 2010. V. 41. № 12. P. 2950.
8. Parsons M. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 366. № 12. P. 1099.
9. Rowley H. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2001. V. 22. № 4. P. 599.
10. Watanabe M., Qureshi A. // J. Neuroimaging. 2013. V. 23. № 2. P. 163.
11. Jauch E. et al. // Stroke. 2013. V. 44. № 3. P. 870.
12. Hom J. et al. // AJNR Am. J. Neuroradiol. 2011. V. 32. № 1. P. 41.
13. Campbell B. et al. // Stroke. 2010. V. 41. № 1. P. 82.
14. Celik Y. et al. // J. Clin. Neurosci. 2004. V. 11. № 6. P. 656.
15. Costello C. et al. // J. Clin. Neurosci. 2012. V. 19. № 3. P. 360.



Продолжается подписка на научно-практический журнал

“Нервные болезни”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Редакционную подписку на этот и любой другой журнал издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51