

Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте

В.И. СКВОРЦОВА, Г.Н. ГОЛУХОВ, Л.В. ГУБСКИЙ, Н.А. ШАМАЛОВ, А.М. СИДОРОВ, М.К. БОДЫХОВ,
Г.Р. РАМАЗАНОВ, П.В. ЯКИМОВИЧ, А.С. КИРЕЕВ

Systemic thrombolysis in ischemic stroke

V.I. SKVORTSOVA, G.N. GOLUKHOV, L.V. GUBSKIY, N.A. SHAMALOV, A.M. SIDOROV, M.K. BODYKHOV,
G.R. RAMAZANOV, P.V. YAKIMOVITCH, A.S. KIREEV

Научно-исследовательский институт инсульта Российского государственного медицинского университета; Городская клиническая больница №31; Станция скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова, Москва

Тромболитическая терапия (ТЛТ), проводимая при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA), является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ). В настоящей работе приведены результаты впервые внедренного в Российской Федерации метода ТЛТ в клиническую практику. Системная ТЛТ проведена 14 больным с ИИ при помощи rt-PA в дозе 0,9 мг/кг (10% болюс в течение 1 мин, оставшаяся доза внутривенно), среднее время начала ТЛТ от момента заболевания (время «от двери до иглы») составило 50±23,6 мин. После проведенной ТЛТ у 9 (64,2%) больных отмечалось значительное клиническое улучшение к концу 1-х суток ИИ, причем у 3 (21,4%) из них отмечался драматический регресс неврологического дефицита (уменьшение суммарного балла по шкале NIH на 4 и более). Развитие геморрагической трансформации очага поражения головного мозга наблюдалось в 6 (42,8%) случаях, однако в 5 случаях она была асимптомной, выявляясь только при повторном КТ-исследовании в конце 1-х суток и сопровождалась положительной клинической динамикой, а у 1 пациента — симптомной. Через 3 мес от начала ИИ у 7 (50%) больных отмечалось полное восстановление нарушенных неврологических функций (0—1 балл по модифицированной шкале Рэнкина), обеспечивающее полную независимость в повседневной жизни, лишь в 1 случае сохранялся выраженный неврологический дефицит (балл по шкале Рэнкина 4), 1 пациентка умерла. Таким образом, метод ТЛТ качественно изменяет подходы к ведению больных и достоверно улучшает исход заболевания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, лечение инсульта, тромболизис, тромболитическая терапия.

Intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is an approved and effective treatment for acute ischemic stroke within 3 hours of symptoms onset. The results of the first-ever implementation of the thrombolysis in the Russian Federation are presented. Fourteen stroke patients received rt-PA in dose of 0.9 mg/kg (10% as a bolus during 1 minute followed by infusion), the mean “door-to-needle” time was 50±23.6 min. The thrombolysis resulted in the clinical improvement by the end of the first day after stroke onset in 9 (64.2%) patients, with a dramatic regress of neurological deficit (the decrease of the NIHSS scores =4) in 3 (21.4%) of them. Hemorrhagic transformation was observed in 6 (42.8%) patients, however in 5 cases it was asymptomatic and was found only in the repeated CT study to the end of the first day. Three months after stroke onset, 7 (50%) patients scored 0—1 on the modified Rankin scale, 1 patient had 4 scores and 1 patient died. Thus the thrombolysis can change the stroke management and significantly improves the outcome.

Key words: ischemic stroke, stroke management, thrombolysis.

Проблема церебрального ишемического инсульта сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом инвалидизации и смертности [2]. Новые подходы к лечению ишемического инсульта прежде всего включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью восстановления кровотока в окк-

люзированном сосуде, что позволяет предотвратить или минимизировать объем и тяжесть поражения головного мозга. Согласно последним рекомендациям Европейской Инициативной группы по проблеме инсульта (EUSI) и Американской инсультной Ассоциации [5, 12], тромболитическая терапия (ТЛТ), проводимая при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA, алтеплаза), является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте.

Экспериментальные исследования показали, что возвращение крови в ишемизированную зону через реваскуляризованный участок артерии не всегда приводит к полной нормализации локального мозго-

© Коллектив авторов, 2006

Zh Nevrol Psichiatr Im SS Korsakova 2006;106:12:24—31

вого кровотока. Даже спустя всего 5 мин после дебюта ишемии в зоне «ишемической полутени» возникают поэтапные нарушения перфузии: в первые минуты — гиперемия (или «роскошная перфузия»), затем — постишемическая гипоперфузия, что является результатом тяжелых нарушений микроциркуляции, вызванных высвобождением из ишемизированной ткани вазоактивных и провоспалительных метаболитов. Чем длительнее дороперфузионный период, тем меньше вероятность быстрой нормализации микроциркуляции в ишемизированной зоне и тем выше риск дополнительного реперфузионного повреждения вещества мозга: оксидантного, обусловленного включением кислорода в процессы свободнорадикального окисления, и осмотического, вызванного нарастанием цитотоксического отека вследствие избытка воды и осмотически активных веществ. Целесообразность терапевтической реперфузии сохраняется в пределах первых часов с момента острой окклюзии, затем при ее применении значительно нарастает риск не только реперфузионного повреждения, но и геморрагических осложнений. Таким образом, реперфузия должна быть ранней, по возможности активной и кратковременной [1].

Установлено, что выраженность положительной клинической динамики зависит от скорости лизиса тромба: наилучшее восстановление неврологических функций происходит при быстром лизисе тромба. При этом скорость лизиса тромба варьирует при разных патогенетических вариантах инсульта. Наиболее быстрый и полный лизис происходит при кардиоэмбологическом инсульте, что сопровождается достоверным улучшением исхода инсульта и функционального восстановления больного. Медленная реканализация чаще наблюдается при атеротромботическом поражении артерии и может не сопровождаться значимым улучшением клинической картины [18].

Имеются 5 поколений тромболитиков [3]:

I поколение — системные тромболитики: природные активаторы плазминогена (стрептокиназа, стрептодеказа, фибринолизин);

II поколение — фибриноселективные тромболитики: рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA, алтеплаза, актилизе), рекомбинантная проурокиназа;

III поколение — усовершенствованные rt-PA и другие активаторы плазминогена;

IV поколение — усовершенствованные активаторы плазминогена III поколения (биосинтетические);

V поколение — композиции тромболитиков (rt-PA + конъюгат «урокиназа—плазминоген» и др.).

Введение этих препаратов может осуществляться двумя способами: а) системный тромболизис, когда фибринолитик вводится в периферическую вену, и б) селективный тромболизис, при котором препарат вводится через катетер, установленный непосредственно в окклюзированной внутримозговой артерии.

Первым мультицентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым испытанием rt-PA явилось исследование NINDS (NINDS rt-PA Stroke Study Group, 1995), в которое было включено 624 пациента с острым ишемическим инсультом [19]. Лечение rt-PA начиналось в первые 3 ч от начала

развития заболевания, препарат применялся в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг). Первые 10% дозы вводили внутривенно в виде болюса, оставшуюся часть — в виде инфузии в течение 1 ч. Критерием эффективности проводимой терапии была степень функционального восстановления через 3 мес, определяемая по шкале Рэнкина. В группе, получавшей rt-PA, уровень функционального восстановления был на 30% выше по сравнению с группой плацебо, однако в основной группе в 6,4% случаев наблюдалось развитие симптомных внутримозговых кровоизлияний в течение первых 36 ч от начала инсульта, тогда как в группе, получавшей плацебо, — только в 0,6%. Несмотря на преобладание пациентов с геморрагической трансформацией в группе, получавшей rt-PA, достоверных различий между группами по уровню летальности отмечено не было. Результаты данного исследования позволили Инспекции по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов США (FDA) одобрить системную ТЛТ с помощью rt-PA в качестве метода лечения ишемического инсульта.

В последующих исследованиях rt-PA (ECASS 1 и ECASS 2) изучались возможности ТЛТ в пределах 6-часового терапевтического окна [13, 14]. При этом в исследовании ECASS 1 использовалась более высокая доза rt-PA, чем в исследовании NINDS — 1,1 мг/кг массы тела, во второй части данного исследования (ECASS 2) доза rt-PA была стандартной (0,9 мг/кг). В исследовании ATLANTIS терапию rt-PA начинали в период от 3 до 5 ч от начала инсульта [8]. В целом, по результатам данных исследований, отмечалась тенденция к более полному функциональному восстановлению в группах больных, получавших rt-PA, по сравнению с группой, получавшей плацебо.

При проведении объединенного анализа исследований NINDS, ECASS и ATLANTIS была выявлена тесная связь между эффективностью лечения и временем введения rt-PA: у пациентов, которым ТЛТ проводилась в первые 180 мин от начала инсульта, вероятность положительного исхода была наибольшей (в первые 0–90 мин отношение шансов (ОШ) 1,96; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,30–2,95; в период времени от 91–180 мин ОШ 1,65; 95% ДИ 1,23–2,22) [21]. За пределами 3-часового терапевтического окна (до 4,5 ч от начала заболевания) сохранилась вероятность благоприятного исхода (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,04–1,72); позднее (от 4,5 до 6 ч) — тромболизис был неэффективен (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29) (рис. 1). Таким образом, были созданы предпосылки для проведения следующего Европейского кооперативного исследования острого инсульта (ECASS 3), продолжающегося до настоящего времени. По протоколу данного исследования, ТЛТ должна проводиться в период от 3 до 4,5 ч от начала развития инсульта [15].

С 2001 г. проводится международный регистр тромболитической терапии при ишемическом инсульте — SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), основной задачей которого является подтверждение безопасности и эффективности тромболизиса в рутинной клинической практике. В настоящее время в SITS принимают участие около 350 центров в Евро-

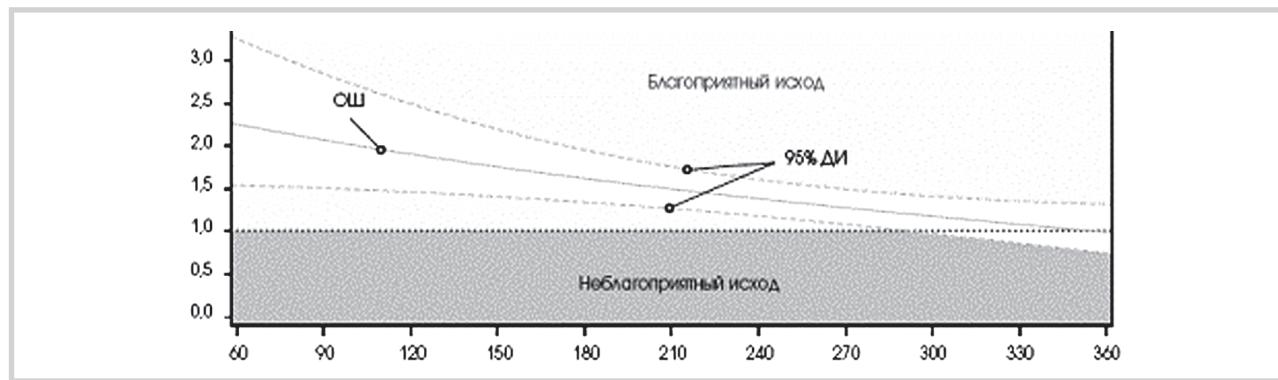


Рис. 1. Благоприятный исход (mRS 0-1, индекс Barthel 95-100, NIHSS 0-1) к 90-му дню. Скорригированные соотношения шансов и 95% ДИ в зависимости от времени начала тромболитической терапии.
По оси ординат — скорригированные соотношения шансов; по оси абсцисс — время начала ТЛТ от момента развития инсульта, мин.

пе, Австралии и Азии, включено более 11 200 пациентов с инсультом, которым был проведен тромболизис при помощи rt-PA. Предварительные итоги регистра показали, что в условиях реального клинического использования тромболизис оказался более безопасным (частота симптомной геморрагической трансформации составила 1,2%) и эффективным (балл по модифицированной шкале Рэнкина 0—2 у 51% пациентов) методом лечения по сравнению с рандомизированными контролируемыми испытаниями [16].

В настоящее время фибринолитические препараты первого поколения (стрептокиназа, стрептодеказа, фибринолизин) для лечения ишемического инсульта не применяются, поскольку во всех исследованиях с применением данных препаратов была показана высокая частота геморрагических осложнений, приводящая к достоверно более высоким показателям летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо [11]. Из-за высокого риска внутричерепных кровоизлияний Европейская инициативная группа по инсульту исключила стрептокиназу из своих рекомендаций и не рекомендовала ее для лечения ишемического инсульта [12].

Фибринолитические препараты второго поколения, созданные с помощью генной инженерии (rt-PA, рекомбинантная проурокиназа), лишены недостатков, присущих препаратам первого поколения, прежде всего антигенной активности и системного влияния на уровень фибриногена. Механизм действия тромболитиков второго поколения связан с превращением плазминогена в плазмин, расщепляющего нить фибрина в тромбе. Препараты данной группы обладают относительной фибрин-специфичностью, т.е. их активация происходит в области свежего тромба, влияние же на циркулирующий фибриноген невелико.

Для системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте в настоящее время используется препарат rt-PA (алтеплаза), применение которого показано в течение первых 3 ч от начала развития инсульта у больных в возрасте от 18 до 80 лет. При системном тромболизисе алтеплаза вводится в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза 90 мг), 10% всей дозы для пациента вводятся в виде болюса внут-

ривенно струйно в течение 1 мин, оставшаяся доза вводится внутривенно капельно в течение 1 ч [19].

Противопоказаниями к проведению системного тромболизиса при помощи алтеплазы являются: позднее начало лечения (более 3 ч от момента появления первых симптомов инсульта); признаки внутричерепного кровоизлияния и размер гиподенсивного очага более $\frac{1}{3}$ бассейна средней мозговой артерии при рентгеновской компьютерной томографии (КТ); малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжелый инсульт; уровень систолического артериального давления выше 185 мм рт.ст. и/или диастолического выше 105 мм рт.ст.; количество тромбоцитов менее 100 000; уровень глюкозы сыворотки крови менее 2,8 или более 22,5 ммоль/л; уровень международного нормализованного отношения выше 1,7; оперативные вмешательства на головном и спинном мозге в анамнезе; любые состояния с высоким риском геморрагий (эндокардит, панкреатит, язвенная болезнь, эрозии органов желудочно-кишечного тракта); прием варфарина, фенилина до инсульта; оперативные вмешательства, травмы, инсульты в предшествующие 3 мес; пункции центральных вен, аборты, перенесенный наружный массаж сердца в течение предшествующих 10 дней; беременность.

Безусловно, тромболитическая терапия при ишемическом инсульте должна проводиться только в стационарах скорой медицинской помощи, в условиях отделения нейрореанимации или блока интенсивной терапии, при условии обязательного наличия в структуре стационара круглосуточных служб нейровизуализации (компьютерной или магнитно-резонансной томографии) и лабораторной диагностики. Тромболизис может проводиться лишь после исключения геморрагического характера поражения мозга. Желательным является первичное проведение и мониторирование ультразвуковой транскраниальной допплерографии (ТКДГ) для уточнения факта окклюзии артерии, верификации локализации окклюзии и контроля за постепенным открытием сосуда.

Во время и после проведения тромболизиса чрезвычайно важен мониторинг основных жизненно важных функций в отделении нейрореанимации в течение, как минимум, 24—36 ч: уровня артериального

давления (АД), частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, температуры тела, уровня сатурации кислородом. Во время процедуры тромболитической терапии необходимо контролировать динамику неврологического статуса каждые 15 мин, после окончания — каждый час, наиболее оптимальным является использование формализованных шкал для оценки неврологического дефицита.

Следует также тщательно контролировать АД, уровень систолического АД не должен превышать 185 мм рт.ст., диастолического — не выше 105 мм рт.ст. С этой целью следует измерять АД каждые 15 мин в течение 2 ч от начала проведения тромболизиса, далее каждые 30 мин — в течение 6 ч и каждый час до конца первых суток. Для снижения уровня АД применяются препараты быстрого действия с возможностью их внутривенного введения (лабеталол, клонидин, нитропруссид натрия). Повышение АД во время тромболитической терапии или после нее значительно увеличивает риск развития наиболее грозного осложнения тромболизиса — геморрагической трансформации очага ишемического поражения мозга [5].

В течение первых суток после проведения тромболизиса не рекомендуется применять прямые антикоагулянты (гепарин) и антиагреганты (аспирин), вопрос об их назначении следует рассмотреть после проведения повторного КТ-исследования через 24–36 ч, которое позволит исключить геморрагическую трансформацию инфаркта мозга (частота которой может достигать 10%) [5].

В случае, если во время или после проведения тромболитической терапии у больного наблюдается появление менингеального синдрома, появление или нарастание общемозговых симптомов, значительно усиливается очаговая неврологическая симптоматика, что может свидетельствовать о развитии геморрагических осложнений, необходимо остановить введение алтеплазы и начать введение свежезамороженной плазмы, возможно также применение антифибринолитических препаратов (контрикал, циклокапрон), аминокапроновой кислоты. При возникновении локальных геморрагий (из мест инъекций или десен) прекращения процедуры тромболизиса не требуется.

Факторами, увеличивающими риск развития геморрагической трансформации очага ишемического поражения при проведении тромболизиса, являются: возраст старше 80 лет, значительная выраженность неврологического дефицита (более 25 баллов по шкале NIHSS), гиподенсивность более $\frac{1}{3}$ бассейна средней мозговой артерии с выраженным масс-эффектом при КТ, а также гипергликемия в дебюте инсульта [9, 10, 20].

Использование транскраниальной допплерографии не является облигатным условием проведения тромболизиса, однако проведение ТКДГ в динамике до, во время и после системной тромболитической терапии позволяет верифицировать наличие и уровень окклюзии мозговых сосудов, а также скорость лизиса тромба или эмболя, что может свидетельствовать об эффективности проводимой терапии. Одной из причин клинического ухудшения после тромболизиса, наряду с геморрагической трансформацией,

является повторная окклюзия мозговых сосудов, выявление которой возможно при повторных ТКДГ-исследованиях [6]. Длительное (в течение 2 ч от начала тромболизиса) ТКДГ-мониторирование способствует более быстрому и полному лизису тромба, что связано с механическим воздействием направленного пучка ультразвука на причину, вызвавшую окклюзию сосуда [7].

Таким образом, тщательный клинико-лабораторный контроль над проведением ТЛТ позволяет отслеживать клиническую динамику и предупредить развитие многих осложнений тромболизиса. Фактор времени, так называемое «терапевтическое окно», определяет реальную действенность ТЛТ. Все выполненные исследования подтвердили высокую клиническую эффективность тромболизиса (степень доказательности А) при его проведении в течение первых трех часов после развития инсульта. Это справедливо не только в отношении функционального восстановления пролеченных больных, но и в отношении снижения комбинированного показателя смертности и/или зависимости от окружающих (ОШ, 0,58; 95% ДИ 0,46–0,74) и, в меньшей степени, в отношении индивидуального показателя смертности (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,84–1,47) [22].

Материал и методы

Для внедрения метода ТЛТ в широкую клиническую практику важным является увеличение количества госпитализированных больных с инсультом в пределах 3-часового терапевтического окна. С целью повышения качества оказания медицинской помощи больным с инсультом на догоспитальном этапе, особенно в первые часы от начала заболевания, нами организована постоянно действующая «Школа инсульта» для персонала Станции скорой и неотложной медицинской помощи им. А.С. Пучкова Москвы (Приказ №45 от 04.04.2006).

Для выездного персонала Станции скорой и неотложной медицинской помощи Москвы были разработаны показания (на основании Приказа №347 от 06.04.2005) госпитализации больных для проведения ТЛТ: 1) время от начала заболевания до поступления больного в нейрореанимационное отделение не должно превышать 2 ч; 2) возраст больного от 18 до 80 лет; 3) наличие родственника, сопровождающего больного в стационар; 4) уровень расстройства сознания не глубже сопора; 5) артериальное давление не выше 190/100 мм рт.ст.

С целью сокращения времени от момента заболевания до начала ТЛТ была организована госпитализация больных, минуя приемное отделение непосредственно в кабинет КТ, где больной осматривался неврологом. Это позволило сократить время «от двери до иглы» в среднем на 40 мин.

Системный тромболизис при помощи rt-PA был проведен 14 больным (10 мужчин, 4 женщины) в возрасте от 36 до 77 лет (средний возраст составил $57,6 \pm 10,7$ года), которые были доставлены СМП (общая характеристика больных представлена в табл. 1). В 13 случаях у больных отмечалось развитие ишемического инсульта в каротидной системе (у 8 больных

Таблица 1. Характеристика больных, леченных ТЛТ

Показатель	Значение
Пол (м/ж)	10/4
Средний возраст, годы	57,6±10,7
Время от начала инсульта до вызова бригады СМП, мин	17,6±16,9
Время от начала инсульта до поступления в стационар, мин	98,2±24,3
Время от поступления до выполнения КТ, мин	16,7±17,4
Время от поступления до начала ТЛТ («от двери до иглы»), мин	52,6±21,1
Средний балл на момент поступления по NIHSS (от 5 до 20 баллов)	10,4±4,6
Локализация очага поражения, число больных	
каротидная система	13
вертебрально-базилярная система	1
Патогенетический вариант инсульта, число больных	
атеротромботический	8
кардиоэмболический	3
лакунарный	1
неустановленной этиологии	2

в бассейне левой средней мозговой артерии и у 5 больных — в бассейне правой), и у 1 пациента — в вертебрально-базилярной системе.

Тромболитическую терапию проводили при помощи rt-PA (актилизе, «Boehringer Ingelheim») в дозе 0,9 мг/кг (10% болюс в течение 1 мин, оставшаяся доза внутривенно капельно) в соответствии с показаниями и противопоказаниями, описанными выше.

Для объективизации тяжести состояния, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических показателей использовали шкалу инсульта NIH до проведения ТЛТ, через 2, 24 ч от начала ТЛТ, а также на 3, 7 и 21-е сутки заболевания. Значительное клиническое улучшение определяли в случае уменьшения балла на ≥4 по шкале NIH через 24 ч от начала ТЛТ [7]. Для оценки степени функционального восстановления использовали модифицированную шкалу Рэнкина через 3 мес от начала инсульта. Базисную и сопутствующую терапию проводили согласно рекомендациям EUSI [2], антикоагулянты и антиагреганты назначали через 24 ч после проведения повторной КТ головного мозга.

Компьютерную томографию головного мозга проводили до ТЛТ, через 22—36 ч и через 7 сут от начала инсульта (или раньше в случае ухудшения). Сканирование осуществляли с толщиной срезов 5 мм в области задней черепной ямки и 10 мм в супратенториальных отделах. При первом исследовании оценивали наличие ранних признаков инфаркта мозга в виде утраты контраста между серым и белым веществом в

области конвекситальной коры, лентикулярного ядра и головки хвостатого ядра, утраты ребристой структуры островка, симптома «точки», наличия линейной гиперденсивности в области M1-сегмента средней мозговой артерии (СМА) [17].

При повторных КТ-исследованиях определяли наличие, локализацию и размер очага поражения головного мозга, наличие геморрагической трансформации (ГТ) в соответствии с критериями ECASS [14]. Согласно данным критериям, выделяли 2 типа ГТ: по типу пропитывания (1-го типа — небольшие петехиальные кровоизлияния; 2-го типа — выраженные сливающиеся кровоизлияния) и по типу паренхиматозного кровоизлияния (ПК) (1-го типа — гематома менее 33% от размера очага ишемии и 2-го типа — гематома размером более 33%). В соответствии с данными критериями, под «симптомной» ГТ понимали ПК 2-го типа, сопровождавшуюся увеличением балла по шкале NIH более чем на 4.

Всем больным при поступлении производили ультразвуковую ТКДГ на портативном аппарате COM-PANION III Viasys Healthcare снабженным датчиком с частотой зондирования 2 МГц в импульсно-волновом режиме. В случае хороших «темпоральных окон» и достаточном количестве времени исследования локировали следующие интракраниальные артерии: M1- и M2-сегменты СМА, передняя мозговая артерия (ПМА), задняя мозговая артерия (ЗМА), сифон внутренней сонной артерии (ВСА), глазничная артерия (ГА), V3-сегмент позвоночной артерии (ПА) и общая сонная артерия (ОА). При неудовлетворительной УЗ-прозрачности «темпоральных окон» и недостаточности времени приходилось ограничиваться исследованием трансзорбитально сифонов ВСА, ГА, транstemporально — M1-сегмент СМА и ЗМА с обеих сторон. Следующим этапом производилась установка шлема и датчиков для транскраниального билатерального мониторинга с локацией СМА (M1-сегмент) с обеих сторон в течение 2 ч от начала проведения ТЛТ. При мониторинге регистрировали огибающую допплеровского спектра, по истечению мониторинга проводили повторное ТКДГ-исследование. Транскраниальная допплерография в динамике осуществлялась также через 12 и 24 ч от введения rt-PA, а также на 3, 7 и 14—21-е сутки от начала заболевания. При исследовании регистрировали кривые допплеровского спектра и его акустическую составляющую каждой из вышеперечисленных интракраниальных артерий. В дальнейшем анализировали скоростные характеристики кровотока и индексы периферического сопротивления.

Всем пациентам проводили дуплексное сканирование брахицефальных артерий на ультразвуковом диагностическом комплексе Technos, ESAOTE.

На основании данных клинической картины, результатов КТ, УЗДГ и ТКДГ-исследований, а также дуплексного сканирования устанавливали патогенетический вариант инсульта в соответствии с критериями TOAST [4].

Лабораторный контроль ТЛТ включал исследование количества тромбоцитов, уровня гликемии, показателей коагулограммы — активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), про-

тромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), концентрации фибриногена и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) — до и сразу после проведения тромболизиса, через 24 ч, на 3-и и 7-е сутки инсульта. Забор крови осуществляли в стандартные пробирки Vacutte, содержащие 3,8% раствор цитрата натрия. Кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Исследования проводили на коагулометре Solar-CGL 2100. Для проведения исследований использовали стандартные наборы реактивов НПО «Ренам».

Результаты и обсуждение

Среднее время от начала заболевания до вызова бригады СМП составило $17,6 \pm 16,9$ мин, время от начала инсульта до госпитализации в стационар — $98,2 \pm 24,3$ мин, среднее время от поступления в клинику до начала ТЛТ («door-to-needle time», так называемое время «от двери до иглы») составило $50 \pm 23,6$

мин. У 6 больных, поступивших минуя приемное отделение, среднее время «от двери до иглы» было меньше ($39,1 \pm 12,4$ мин) по сравнению с больными (8 пациентов), госпитализированными через приемное отделение ($62,6 \pm 21,3$ мин, см. табл. 1 и 2).

Среднее время от момента поступления до первого КТ-исследования составило $16,7 \pm 17,4$ мин. При проведении КТ головного мозга до ТЛТ наиболее частыми ранними признаками ишемического поражения были утрата контраста в области конвекситальной коры (в 4 случаях), утрата контраста в области лентикулярного ядра (в 4 случаях) и головки хвостатого ядра (в 1 случае), симптом «точки» — в 2 случаях, линейная гиперденсивность в области M1-сегмента средней мозговой артерии — в 2 случаях.

Результаты исследования показателей коагулограммы до начала ТЛТ выявили гиперкоагуляционный синдром, проявляющийся укорочением АЧТВ на 6,1% и повышенной концентрацией фибриногена и РФМК (на 25,1 и 51,7% соответственно, табл. 3).

Таблица 2. Характеристика отдельных наблюдений

№ пациента	Возраст, годы	Пол	Патогенетический вариант инсульта (TOAST)	Сосудистый бассейн	Время от начала инсульта до поступления, мин	Время «от двери до иглы», мин	Балл по шкале NIH при поступлении	Балл по шкале NIH через 24 ч после ТЛТ	Балл по модифицированной шкале Рэнкина через 3 мес
1	73	ж	Кардиоэмбологический	ПСМА	115	55	17	17	2
2	57	м	Атеротромбогенный	ЛСМА	95	50	20	24	3
3	56	м	Атеротромбогенный	ЛСМА	85	88	16	7	1
4	36	м	Лакунарный	ЛСМА	60	35	5	2	0
5	64	м	Атеротромбогенный	ЛСМА	125	40	5	5	1
6	63	ж	Атеротромбогенный	ПСМА	140	35	12	12	4
7	74	ж	Кардиоэмбологический	ЛСМА	120	83	16	8	Смерть
8	77	ж	Кардиоэмбологический	ЛСМА	80	50	10	9	2
9	73	м	Неустановленной этиологии	ПСМА	110	60	13	11	2
10	71	м	Атеротромбогенный	ПСМА	60	90	6	3	0
11	50	м	Атеротромбогенный	ЛСМА	90	40	16	14	1
12	52	м	Неустановленной этиологии	ПСМА	100	20	6	3	0
13	62	м	Атеротромбогенный	ЛСМА	120	40	8	4	1
14	63	м	Атеротромбогенный	ВБС	120	50	9	9	2

Примечание. ЛСМА — левая средняя мозговая артерия, ПСМА — правая средняя мозговая артерия, ВБС — вертебрально-базилярная система.

Таблица 3. Результаты исследования показателей коагулограммы

Показатель	Время				
	до ТЛТ	60 мин от начала ТЛТ	конец 1-х суток	3-и сутки	7-е сутки
АЧТВ, с	32,87±11,94	40,63±9,82	35,87±8,05	35,75±8,68	42,34±9,57
ПВ, с	17,69±2,42	17,91±2,12	18,82±2,21	18,68±2,01	19,62±4,31
Фибриноген, мг/л	563±163	341±119	537±110	522±100	593±63
РФМК	6,83±4,36	4,2±2,41	4,75±1,25	5,41±1,41	7,2±3,08

У 9 (64,2%) из 14 больных отмечалось отчетливое клиническое улучшение к концу 1-х суток заболевания, причем у 3 (21,4%) из них отмечался драматический регресс неврологического дефицита (уменьшение суммарного балла по шкале NIH на 4 и более) — в 2 случаях атеротромботического инсульта, развившегося по типу артерио-артериальной эмболии (рис. 2, см. на цв. вклейке), в 1 случае кардиоэмбологического инсульта. Среди остальных 6 (42,6%) случаев положительной клинической динамики при применении тромболизиса (с уменьшением балла по шкале NIH менее чем на 4) у 2 пациентов отмечался атеротромботический вариант инсульта, у 1 — лакунарный, у 1 — кардиоэмбологический вариант развития инсульта, у 2 — инсульт неизвестной этиологии (нельзя было полностью исключить кардиоэмбологический инсульт на фоне имеющихся стенозов магистральных артерий головы).

У 3 (21,4%) пациентов с атеротромботическим инсультом во время проведения ТЛТ отмечалась незначительная положительная клиническая динамика в виде уменьшения выраженности очагового дефицита, однако после завершения тромболизиса происходило нарастание симптомов до исходного уровня. Подобная динамика была связана с повторной окклюзией артерии мозга, что подтверждалось данными ТКДГ-мониторирования.

У одной больной с кардиоэмбологическим инсультом во время проведения ТЛТ не наблюдалось какой-либо клинической динамики.

Проведение системного тромболизиса сопровождалось нормализацией всех исследуемых показателей коагулограммы (см. табл. 3). Отмеченный к 7-м суткам инсульт феномен удлинения АЧТВ до верхней границы нормы и повышения концентрации фибриногена и РФМК (на 31,7 и 60% соответственно), по-видимому, отражает дефицит факторов свертывания и компенсаторное увеличение концентрации фибриногена и тромбина.

Развитие геморрагической трансформации очага поражения головного мозга наблюдалось в 6 (42,8%) случаях, однако в 5 случаях она была асимптомной, выявлялась только при повторном КТ-исследовании в конце 1-х суток и сопровождалась положительной клинической динамикой. Асимптомная геморрагическая трансформация была представлена ГИ 1-го типа в 3

случаях, ГИ 2-го типа — в 1 случае и ПК 1-го типа — в 1 случае. У 1 пациента с исходно тяжелым левополушарным инсультом к концу 1-х суток развилась симптомная геморрагическая трансформация (ПК 2-го типа). В 4 случаях во время проведения ТЛТ отмечалась незначительная кровоточивость десен, не потребовавшая прекращения процедуры тромболизиса.

При дуплексном сканировании МАГ у 3 пациентов были выявлены гипоэхогенные атеросклеротические бляшки, явившиеся причиной артерио-артериальной эмболии. С целью вторичной профилактики повторного нарушения мозгового кровообращения на третьей неделе заболевания данным пациентам была выполнена операция каротидной эндартерэктомии с закрытием артериотомического отверстия обвивным швом атравматической нитью, при которой были удалены атеросклеротические эмбологенные бляшки (см. рис. 2 на цв. вклейке).

Через 3 мес от начала заболевания у 7 (50%) больных отмечалось полное восстановление нарушенных неврологических функций (0—1 балл по модифицированной шкале Рэнкина), обеспечивающее полную независимость в повседневной жизни. Лишь в 1 случае сохранялся выраженный неврологический дефицит (балл по шкале Рэнкина 4).

Одна больная с хорошим восстановлением неврологических функций после первичного кардиоэмбологического инсульта умерла через 2 мес после него от повторного кардиоэмбологического инсульта в другом сосудистом бассейне, что, возможно, было спровоцировано самостоятельной отменой приема варфарина и переходом на антиагрегантную терапию аспирином.

Таким образом, новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта качественно изменяют подходы к ведению больных и достоверно улучшают исход заболевания, позволяя не только снизить летальность, но и достоверно увеличить количество пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций. Важной задачей, стоящей перед отечественным здравоохранением, является внедрение современных высокоэффективных методов тромболизиса во всех регионах Российской Федерации. Это требует существенного совершенствования системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина 2001.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Киликовский В.В., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Проблема инсульта в Российской Федерации. Качество жизни 2006; 2: 13: 10–14.
3. Куприна А.А., Упниккий А.А., Белоусов Ю.Б. Алтеплаза: клиническая фармакология, перспективы применения при остром инфаркте миокарда, фармакоэкономические аспекты. Фарматека 2004; 19/20: 96: 18–24.
4. Adams H., Bendixen B., Kappelle J. et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. Stroke 1993; 24: 1: 35–40.
5. AHA/ASA Scientific Statement Guidelines for the Early Management of Patients With Ischemic Stroke 2005 Guidelines Update. Stroke 2005; 36: 916.
6. Alexandrov A.V., Grotta J.C. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. Neurology 2002; 59: 862–886.
7. Alexandrov A.V., Demchuk A.M., Burgin W.S. et al. Ultrasound-Enhanced Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: Phase I. Findings of the CLOTBUST Trial. J Neuroimaging 2004; 14: 113–117.
8. 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. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA 1999; 282: 2019–2026.
9. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. Stroke 1999; 30: 34–39.
10. Demchuk A.M., Tanne D., Hill M.D. et al. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke. Neurology 2001; 57: 474–480.
11. Donnan G., Davis S., Chambers B. et al. Trials of streptokinase in severe acute ischaemic stroke. Lancet 1995; 345: 578–579.
12. European Stroke Initiative Recommendations for stroke Management — Update 2003. Cerebrovasc Dis 2003; 16: 311–337.
13. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). J Am Med Assoc 1995; 274: 1017–1025.
14. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet 1998; 352: 1245–1251.
15. <http://www.ecass.3.com>
16. <http://www.acutestroke.org>
17. Leary M.C., Kidwell C.S. et al. Validation of Computed Tomographic Middle Cerebral Artery «Dot» Sign. Stroke 2003; 34: 2636.
18. Molina C.A., Montaner J., Arenillas J.F. et al. Differential pattern of tPA-induced proximal MCA recanalization among stroke subtypes. Stroke 2004; 35: 486–490.
19. 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: 1581–1587.
20. Tanne D., Gorman M.J., Bates V.E. et al. Intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in patients aged 80 years and older: the tPA stroke survey experience. Stroke 2000; 31: 370–375.
21. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA study group investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet 2004; 363: 768–774.
22. Wardlaw J.M., del Zoppo G., Yamaguchi T. In: The Cochrane Library. Issue 2, 2002.

Поступила 11.09.06