

Савелло А.В.¹, Свистов Д.В.¹, Сорокоумов В.А.²

¹Кафедра нейрохирургии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

²кафедра неврологии и нейрохирургии с клиникой ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹194044, Санкт-Петербург, Клиническая ул., 6;

²197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы

Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта (ИИ) начинают входить в клиническую практику и, как показывают результаты недавних исследований, имеют хорошие перспективы. Применение внутрисосудистых методов лечения ИИ позволяет расширить показания к ревазуляризации, создает предпосылки для улучшения исходов лечения.

Интервенционные методы лечения ИИ не стоит противопоставлять внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) — нужно стремиться к их обоснованному совместному использованию. Перспективными направлениями развития методов ВТТ и внутрисосудистой ревазуляризации (ВСР) при ИИ являются как совершенствование инструмента и отбор наиболее безопасных и эффективных конструкций, так и выделение целевых групп пациентов, нуждающихся в этих способах лечения, на основании прогнозирования эффективности применения этих методов с учетом клинических данных, характера поражения, данных лучевых исследований (в том числе оценки перфузии, характера взаимоотношений зоны ишемического ядра и пенумбры, выраженности коллатерального кровоснабжения).

В статье обсуждаются современное состояние и перспективы ВСР церебральных артерий, показания к ее проведению и основные методики.

Ключевые слова: ишемический инсульт; внутрисосудистая ревазуляризация; тромбэктомия; интраартериальный тромболитизис.

Контакты: Александр Викторович Савелло; alexander.savello@icloud.com

Для ссылки: Савелло АВ, Свистов ДВ, Сорокоумов ВА. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;7(4):42–49.

Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects

Savello A.V.¹, Svistov D.V.¹, Sorokoumov V.A.²

¹Department of Neurosurgery, S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Department of Neurology and Neurosurgery with Clinic, Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹6, Klinicheskaya St., Saint Petersburg 194044;

²6–8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022

Endovascular treatments for ischemic stroke (IS) are coming into clinical practice and, as shown by recent investigations, have good prospects. These treatments for IS make it possible to expand indications for revascularization and to create prerequisite for improving the outcomes of treatment.

Interventional treatments for IS should not be set off against intravenous thrombolytic therapy (ITT); it is necessary to seek their reasonable sharing. The promising directions in the development of ITT and endovascular revascularization (EVR) for IS are to upgrade tools and to choose the safest and most effective constructions, as well as to identify target patient groups needing these treatment options based on the prediction of the efficacy of these techniques with consideration for clinical findings, the pattern of a lesion, and radiological data (including estimates of perfusion, ischemic core–penumbra relationships, and collateral blood supply intensity).

The paper discusses the present status and prospects of EVR of cerebrovascular arteries, its indications, and basic procedures.

Key words: ischemic stroke; endovascular revascularization; thrombectomy; intra-arterial thrombolysis.

Contact: Aleksandr Viktorovich Savello; alexander.savello@icloud.com

For reference: Savello AV, Svistov DV, Sorokoumov VA. Endovascular treatments for ischemic stroke: Present status and prospects. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics.* 2015;7(4):42–49.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-42-49>

Лечение ишемического инсульта (ИИ) — одна из наиболее актуальных медико-социальных проблем в нашей стране. Широкое внедрение методики внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) при ИИ дает шанс улучшить исходы лечения [1]. Появление и активное развитие новой

методики лечения ИИ — внутрисосудистых вмешательств, направленных на восстановление проходимости окклюзированных церебральных сосудов, — требует ее изучения, определения показаний к применению и места в общей тактике лечения.

Преимущества и недостатки рентгеноэндоваскулярных вмешательств при ИИ

Сегодня ВТТ является стандартным способом лечения больных в острейшем периоде ИИ при отсутствии противопоказаний. Метод применим в большинстве неврологических стационаров, не требует длительной или сложной подготовки. Для принятия решения о начале ВТТ необходим относительно небольшой объем клинических, инструментальных и лабораторных исследований. В то же время из-за значительного числа противопоказаний только около 5–10% больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу потенциально могут быть отобраны для этого вида лечения, а узкое «терапевтическое окно» (4,5 ч) предъявляет высокие требования к скорости транспортировки и обследования пациента. Эффективность применения препарата выбора — рекомбинантного тканевого активатора плазминогена — зависит от уровня плазминогена сыворотки, объема и давности тромба. Помимо положительного эффекта такой терапии, необходимо отметить повышение риска геморрагических осложнений (как церебральных, так и внечерепных). Препарат обладает нейротоксичностью, имеет эффект отдачи, не сочетается с антиагрегантами и антикоагулянтами. На результат ВТТ влияет калибр пораженного сосуда: вероятность успешной реканализации варьирует от 77% для М2-сегмента средней мозговой артерии (СМА) до 35% для внутренней сонной артерии (ВСА) [2]. Низкая способность к проникновению в тромб ограничивает эффективность ВТТ при протяженных тромбозах. Так, при протяженности тромба в М1-сегменте СМА >8 мм вероятность успешной реканализации стремится к нулю, а при протяженности тромба до 2 мм превышает 90% [3].

Для преодоления ограничений ВТТ и повышения эффективности реканализации были предложены различные способы локального воздействия на тромб путем внутрисосудистых вмешательств.

Хотя реканализация является основным фактором, влияющим на благоприятный исход, анализ результатов реальной клинической практики (вне рамок исследований) обескураживает: так, частота реканализации терминальной части ВСА при ВТТ составляет всего 4,4%, СМА М1 — 32,3%, СМА М2 — 30,8%, основной артерии (ОА) — 4%, общая частота реканализации — 21,3% [4]. Аналогичные показатели при применении различных интервенционных, прежде всего интраартериальных, способов реканализации значительно выше и составляют: для ВСА — 39,1%, СМА М1 — 43,1%, СМА М2 — 61,5%, ОА — 52% при общей частоте реканализации — 46,5% [4].

Внутрисосудистые методики чаще и быстрее, чем ВТТ, приводят к реканализации магистральных церебральных артерий, имеют более широкое «терапевтическое окно» — до 8 ч в каротидном бассейне и до 24 ч (или даже 48 ч) в вертебробазилярном бассейне. Интервенционные вмешательства могут выполняться у части пациентов, не соответствующих критериям отбора для ВТТ, и за пределами «терапевтического окна». Если развитие ОНМК связано со стенозирующим поражением вне- или внутричерепных артерий, реканализация может быть дополнена ангиопластикой и стентированием пораженного сосуда в рамках одного вмешательства.

Перечисленные преимущества внутрисосудистой ревазуляризации (ВСР) при ИИ создают предпосылки для улучшения исходов лечения, при наличии некоторых условий, определенных в ходе рандомизированных многоцентровых исследований.

Наряду с преимуществами методы ВСР имеют и ряд существенных ограничений: их применение увеличивает время до начала лечения, процедура выполняется в рентгеноперационной квалифицированным персоналом, практически всегда требуется проведение общей анестезии. Неблагоприятная анатомия аорты и магистральных артерий может осложнить доступ к месту поражения. Необходимо также принимать во внимание потенциальное травмирующее воздействие внутрисосудистых устройств на стенку артерий, возможность фрагментации тромба и дистальной эмболии. Сама процедура затратна в связи с применением дорогостоящего инструментария.

Методики и результаты внутрисосудистого лечения ОНМК по ишемическому типу

При ИИ эффективность восстановления кровотока оценивается с помощью шкалы ТИСИ (Treatment in Cerebral Ischemia). Существуют несколько отличающихся деталей вариантов этой шкалы, которые применялись в исследованиях IMS III и INSTOR. В рекомендациях по оценке эффективности терапии ИИ [5] отмечается целесообразность использования модифицированной шкалы ТИСИ (mTICI), которая позволяет зафиксировать успешность восстановления в баллах (табл. 1).

Эта шкала отображает полноту восстановления перфузии без учета функциональной значимости той или иной зоны головного мозга, однако обеспечивает достаточно надежное прогнозирование исхода лечения. В исследовании IMS III хороший функциональный исход (инвалидность по шкале Рэнкина — mRs <3 баллов) через 90 сут при реперфузии ТИСИ 2a, 2b и 3 наблюдался в 34,3; 47,9 и 71,4% случаев соответственно [2].

С целью ВСР при ИИ могут применяться такие методы, как селективная интраартериальная инфузия тромболитических препаратов; внутрисосудистая экстракция, аспирация или фрагментация (разрушение) тромба. Перечисленные способы могут использоваться как самостоятельно, так и одновременно с ВТТ или после нее.

Эффективность интраартериальной тромболитической терапии (ИАТТ) была оценена в исследованиях PROACT II [6] и MELT [7]. Были получены обнадеживающие результаты интраартериальной инфузии рекомбинантной проурокиназы в течение первых 6 ч ИИ, вызванного окклюзией СМА. Как показало исследование PROACT II, лечение с интраартериальным введением рекомбинантной проурокиназы в течение 6 ч после начала ОНМК по ишемическому типу, вызванного окклюзией СМА, значительно улучшало клинические исходы на 90-й день. Так, реканализация обтурированной СМА при ИАТТ рекомбинантной проурокиназой была достигнута в 66% случаев (при ВТТ — в 18%), а доля хороших (mRs 0–2) клинических исходов на 90-е сутки составила 40 и 25% соответственно (p=0,04) при сопоставимой частоте клинически явного внутричерепного кровоизлияния [6]. Данные метаанализа также подтверждают более высокую эффективность ИАТТ по сравнению с ВТТ [8].

Таблица 1. Модифицированная шкала восстановления перфузии при ИИ

Балл mTICI	Определение
0	Отсутствие перфузии
1	Антеградная реперфузия дистальнее места первоначальной окклюзии с ограниченным заполнением дистальных ветвей с небольшой или медленной дистальной реперфузией
2a	Антеградная реперфузия менее чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви СМА и ее территории)
2b	Антеградная реперфузия более чем половины ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии (двух крупных ветвей СМА и их территории)
3	Полная антеградная реперфузия ранее ишемизированной территории окклюзированной целевой артерии с отсутствием визуализируемой окклюзии во всех дистальных ветвях

Эффективность сочетания ВТТ и ИАТТ была показана в исследованиях IMS I и IMS II [9].

Внутрисосудистое механическое удаление тромба (тромбоэкстракция, тромбоаспирация)

Это наиболее перспективное и активно развивающееся направление интервенционного лечения ИИ. Методика позволяет достичь быстрой реканализации, поэтому ее «терапевтическое окно» при ИИ в каротидном бассейне достигает 8 ч и превышает значения, установленные для ВТТ (3–4,5 ч) и ИАТТ (6 ч).

Среди устройств для тромбоэкстракции наиболее известны MERCI, Catch, Trevo Pro, Solitaire FR. Тромбоаспирация проводится с помощью аппаратного комплекса Penumbra и техники ADAPT [10].

В настоящее время наиболее эффективными и рекомендуемыми к применению (на основании клинических исследований) являются стент-ретриверы Solitaire FR и Trevo, эффективность системы Penumbra по сравнению с ними точно не установлена [11]. Прямое сопоставление различных методов ВСТ также свидетельствует о наибольшей эффективности таких тромбоэкстракторов, как стент-ретривер [12].

По данным исследования SWIFT, применение стент-ретривера Solitaire FR позволило достичь реканализации TICI 2–3 в 61% случаев, а хороший (mRS 0–2) клинический исход через 90 сут был получен у 58% пациентов при 90-суточной летальности 17% [13]. В исследовании TREVO 2 применение стент-ретривера Trevo позволило достичь частоты реканализации TICI 2–3 в 86% случаев, а хороший клинический исход через 90 сут отмечен у 40% больных при 90-суточной летальности, составившей 34,1% [14]. Оба эти исследования показали преимущество стент-ретриверов над «петлевой» системой MERCI.

Применение аспирационной системы Penumbra позволяло реканализировать обтурированную артерию до уровня TICI 2–3 в 87% случаев с хорошим клиническим исходом через 90 сут у 41% больных при смертности 20% [15].

Для сравнения: в исследовании IMS III 90-суточная летальность в группе ВТТ достигала 22,4% при средней тяжести инсульта по шкале Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 16 баллов (при NIHSS 8–19 летальность составила 13,3%,

при NIHSS >20 – 40,8%). При использовании внутрисосудистых методов лечения 90-суточная летальность достигала 20% при медиане NIHSS 17 баллов (при NIHSS 8–19 летальность составила 13,7%, при NIHSS >20 – 33,8%). Статистически достоверные различия по этому показателю между группами отсутствовали [2].

Клинические исследования, проведенные фирмами-производителями, продемонстрировали эффективность разработанных ими устройств для реканализации церебральных артерий. Однако для клинической практики гораздо больший интерес представляют исследования, в которых внутрисосудистое лечение ИИ сравнивалось бы с известным стандартом – ВТТ. К тому же в реальной клинической практике редко применяется только один способ ВСТ или одно устройство.

С этой точки зрения представляют интерес исследования IMS III [2] и недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования MR CLEAN [16].

В исследовании IMS III проведено сравнение эффективности сочетания ВТТ + ВСТ с ВТТ. В интервенционной части исследование включало как методы тромбоэкстракции (преимущественно системами Penumbra и MERCI), так и ИАТТ [2]. Показано, что ВТТ характеризовалась наименьшей частотой реканализации при окклюзии области бифуркации ВСА: реканализация TICI 2–3 через 24 ч по данным спиральной компьютерно-томографической ангиографии (СКТА) достигнута в 35% случаев, была значительно выше при окклюзии M1-сегмента СМА (68%) и достигала 77% при окклюзии M2-сегмента СМА. Аналогичные показатели для внутрисосудистых вмешательств составили 81, 86 и 88% соответственно, что свидетельствует о значительно более высокой вероятности реканализации крупной артерии при внутрисосудистом вмешательстве в частности, а также стабильно высокой частоте реканализации в целом [2].

Частота успешной (TICI 2–3) реканализации по результатам ангиографии (к окончанию внутрисосудистого вмешательства) составила в исследовании IMS III 65% при окклюзии ВСА, 81% при окклюзии M1-сегмента СМА, 70% при единичной окклюзии M2-сегмента СМА, 77% при множественных окклюзиях M2-сегмента СМА [2]. Известно, что реканализация обтурированной артерии при ОНМК по ишемическому типу является одним из предикторов благоприятного исхода [4].

Хотя в IMS III были показаны положительная связь между полнотой реканализации обтурированной артерии и

исходом лечения ИИ, а также более высокая частота реканализации при внутрисосудистых вмешательствах, исследование не смогло продемонстрировать преимущества использования внутрисосудистой реваскуляризации для достижения хорошего функционального исхода. В то же время методы ВТТ и внутрисосудистые вмешательства при ИИ признаны одинаково безопасными, что открыло перспективы для дальнейших исследований.

В исследовании IMS III отмечена тенденция к более высокой эффективности ВСР при тяжелом инсульте (NIHSS >19) [2]. Исследование IMS III имело ряд особенностей дизайна, которые могли повлиять на его результат. В частности, частота использования стент-ретриверов (как наиболее эффективных, по современным данным, устройств) была невелика, а само внутрисосудистое вмешательство выполнялось после неэффективной ВТТ, т. е. существенно позже нее и, вероятно, в группе пациентов с более тяжелым поражением. При этом хорошо известно, что время до реканализации – важнейший предиктор исхода лечения ОНМК по ишемическому типу: задержка в достижении реканализации на 30 мин снижает вероятность наступления хорошего исхода на 10,6% [17].

В исследовании MR CLEAN [16] было проведено сравнение групп пациентов с ИИ вследствие окклюзии артерий каротидного бассейна, получавших стандартную терапию (которая могла включать ВТТ) и подвергшихся вместе со стандартной терапией внутрисосудистому вмешательству (ИАТТ, механическая тромбоэкстракция или их сочетание). Внутрисосудистое лечение выполнялось в пределах 6 ч после начала ИИ.

Важной особенностью MR CLEAN являлась обязательная верификация методами нейровизуализации «проксимальной» окклюзии артерии в передних отделах виллизьева круга: интракраниальной части ВСА, М1–М2-сегментов СМА, А1–А2-сегментов передней мозговой артерии (ПМА), что позволило исключить из исследования больных без окклюдированного поражения крупных артерий. Принципиальным отличием от завершившегося ранее исследования IMS III являлось широкое использование стент-ретриверов – в 97,4% всех механических тромбоэкстракций. В то же время в исследовании IMS III доля пациентов, оперированных с применением стент-ретриверов, составила всего 0,9%.

Необходимо отметить, что в исследовании MR CLEAN механическая тромбоэкстракция выполнена у 195 (83,7%) пациентов, ИАТТ как самостоятельная методика – только у 1 (0,4%) пациента и вместе с механической тромбоэкстракцией – у 24 (10,3%) больных. В оставшихся 37 случаях внутрисосудистое вмешательство не проводилось по разным причинам.

В группе пациентов, подвергшихся ВСР, реканализация mTICI 2b–3 достигнута в 58,7% случаев. По данным СКТА через 24 ч в группе ВСР было выявлено отсутствие резидуального стеноза в зоне поражения у 75,4% пациентов, в то время как в группе стандартной терапии аналогичная картина наблюдалась у 32,9% больных. Объем зоны инфаркта также был меньше в группе ВСР [16].

Хороший (mRs 0–2) клинический исход через 90 сут наблюдался чаще (у 32,6% пациентов) в группе ВСР и лишь в 19,1% случаев в группе стандартной терапии (ОР 2,16; 95% ДИ 1,39–3,38) при 90-суточной летальности 21 и 22% соот-

ветственно и отсутствии различий в частоте клинически явных внутримозговых кровоизлияний [16].

Результаты исследования MR CLEAN позволили сделать вывод об эффективности и безопасности ВСР в первые 6 ч у пациентов с ИИ, вызванным окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга [16].

Недавно опубликованные результаты исследования ESCAPE также продемонстрировали улучшение функциональных исходов и снижение смертности в группе пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга (при условии малых размеров ишемического «ядра» и умеренного или хорошего коллатерального кровотока) при использовании ВСР [18]. Размер «ядра» ишемии считался малым при оценке по шкале ASPECTS (Alberta Score Program Early CT Score) 6–10, а коллатеральный кровоток – умеренным или хорошим при заполнении более чем 50% бассейна пораженной СМА (по данным СКТА). В исследование включали пациентов в первые 12 ч после начала ИИ, при этом они могли получать ВТТ в первые 4,5 ч (в интервенционной группе ВТТ проведена 72,7% больным). В этом исследовании было рекомендовано использование стент-ретриверов, которые применены в 86,1% случаев [18]. Хороший (mRs 0–2) клинический исход через 90 сут наблюдался у 53,0% пациентов в группе ВСР и у 29,3% больных в контрольной группе ($p < 0,001$), летальность была статистически достоверно ниже в группе ВСР (10,4%), чем в контрольной группе (19,0%; $p = 0,04$), различия в частоте клинически явных внутричерепных кровоизлияний отсутствовали [18].

В исследовании EXTEND-IA [19] для ВСР применялся исключительно стент-ретривер Solitaire FR. Показано, что ранняя тромбэктомия у пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга, при наличии потенциально «спасаемой» ткани мозга приводит к улучшению реперфузии, раннему неврологическому восстановлению, улучшает функциональный исход по сравнению с группой только ВТТ. В этом исследовании все пациенты получили ВТТ в течение первых 4,5 ч ИИ, ВСР должна была быть начата не позднее 6 ч и закончена не позднее 8 ч после начала ИИ. Особенностью исследования являлось обязательное выполнение перфузионной компьютерной томографии (КТ) головного мозга, при этом в исследование включали только пациентов с объемом «ядра» ишемии <70 мл и наличием «ишемической пенумбры» [19]. Раннее неврологическое улучшение наблюдалось у 80% пациентов в группе ВСР + ВТТ против 37% в группе ВТТ ($p < 0,001$), хороший функциональный исход (mRs 0–2) через 90 сут зафиксирован у 71 и 40% больных соответственно ($p < 0,01$) при тенденции к снижению смертности в группе ВСР + ВТТ (9 и 20% соответственно, $p = 0,18$) [19].

Таким образом, результаты исследований IMS III, MR CLEAN, ESCAPE и EXTEND-IA позволяют уверенно говорить о безопасности эндоваскулярных вмешательств при ИИ. Хотя в исследованиях продемонстрирована высокая вероятность успешной реканализации с применением внутрисосудистых способов, улучшение клинических исходов при поражении передних отделов артериального круга большого мозга наблюдалось при более широком использовании стент-ретриверов, что позволяет считать их предпочтительными для лечения ИИ.

Важным результатом исследований стало и то, что преимущества внутрисосудистых методов лечения ИИ реализуются в улучшении клинического исхода только при условии подтвержденной «проксимальной» окклюзии крупных (BCA, M1–M2-сегменты СМА, A1–A2-сегменты ПМА) артерий каротидных бассейнов, что позволяет рекомендовать включение методов визуализации сосудов головного мозга в стандартный протокол обследования больных с ИИ (в настоящее время это не является обязательным).

Состояние церебральной перфузии и коллатерального кровотока при ИИ и исходы ВСР

Как показали проведенные исследования, клинический подход, основанный на оценке времени с момента начала ИИ и характера поражения, позволяет отобрать группу пациентов с «благоприятным» прогнозом для проведения тромболизиса или механической реканализации. Однако при этом весьма поверхностно оцениваются реальное состояние очага ишемии и характеризующих его расстройств перфузии, соотношение «ядра» ишемии и «ишемической полутени», а, следовательно, и объем погибшей и потенциально «спасаемой» ткани мозга.

Оценка коллатерального кровотока и перфузии в зоне ишемии позволила бы более тщательно отобрать пациентов, нуждающихся в ревазуляризирующих вмешательствах, а, возможно, и расширить у них «терапевтическое окно».

Для оценки коллатерального кровотока при ОНМК по ишемическому типу Американским обществом интервенционной и терапевтической радиологии предложена шкала ACG (American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology collateral grading), согласно которой, в зависимости от полноты и скорости заполнения сосудистого русла в зоне поражения по коллатералам, выделяют следующие градации (табл. 2).

Анализ данных исследования IMS III позволил установить положительную связь между степенью выраженности коллатерального кровотока, полнотой реканализации и реперфузии и улучшением клинических исходов в группе внутрисосудистого лечения [20].

Оценка очага ишемии методами нейровизуализации свидетельствует о возможности применения при КТ специализированной шкалы ASPECTS в качестве предиктора полноты реперфузии и клинического исхода как для ВТТ, так и для эндоваскулярного вмешательства. Однако эта шкала не позволяет выделить группу пациентов, которым показано внутрисосудистое вмешательство (после проведе-

ния ВТТ) [21], т. е. ее результаты не оказывают влияния на выбор лечебной тактики.

Обнадеживающие данные были получены в исследовании DEFUSE-2. В исследование были включены пациенты, у которых после начала ИИ прошло до 12 ч, что существенно больше, чем в других работах, а обследование обязательно включало выполнение магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Авторами на основании более ранних исследований был сформулирован принцип «целевого несоответствия» («target mismatch»), при этом оценивалось «несоответствие» зоны «ядра» ишемии (ADC <600 с/мм² по данным МР-диффузии) и объема «ткани с критической гипоперфузией» ($T_{max} >6$ с по данным МР-перфузии). «Целевое несоответствие» считалось достигнутым при соблюдении трех условий: соотношение объема «ткани с критической гипоперфузией» к объему «ядра» ишемии >1,8; объем «ядра» ишемии <70 мл и объем ткани с «выраженной задержкой» прибытия болюса контрастного вещества ($T_{max} >10$ с) <100 мл [22].

Показано, что проведение МРТ позволяет выделить группу пациентов (с «целевым несоответствием»), у которых при выполнении внутрисосудистого вмешательства отмечаются уменьшение размеров очага ишемии и лучшие клинические исходы на 30-е сутки после ИИ [22]. Было также установлено, что низкое (<0,4) соотношение объемов зон с «критической гипоперфузией» и «выраженной задержкой контрастирования» тесно связано с выраженностью коллатерального кровотока (по данным ангиографии) и благоприятным функциональным исходом ВСР при ИИ [23].

Хорошей иллюстрацией подхода, основанного на оценке зоны ишемии, является исследование ESCAPE [18], в котором по данным КТ оценивалось сочетание таких факторов, как локализация окклюзии артерии, размер «ядра» ишемии и состояние коллатерального кровотока в бассейне СМА. Отмечено, что при небольшом размере очага ишемии (ASPECTS 6–10) и умеренном или хорошем коллатеральном кровотоке (заполнение >50% бассейна СМА) ВСР позволяет улучшить функциональные исходы и уменьшить летальность у пациентов с ИИ, вызванным проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга. Кроме того, оценка состояния очага ишемии дает возможность увеличить время до начала ВСР до 12 ч [18].

Исследование EXTEND-IA [19] также продемонстрировало возможность применения перфузионной КТ для выделения группы пациентов, у которых ВСР в сочетании с

Таблица 2. Шкала оценки коллатерального кровотока ACG

Балл ACG	Определение
0	Видимые коллатерали к зоне ишемии отсутствуют
1	Медленный коллатеральный кровоток к периферии зоны ишемии с сохранением некоторой зоны дефекта перфузии
2	Быстрый коллатеральный кровоток к периферии зоны ишемии с сохранением дефекта и заполнением только части ишемизированной территории
3	Коллатерали с медленным, но ангиографически полным заполнением русла в зоне ишемии в позднюю венозную фазу
4	Быстрый и полный коллатеральный ток крови в сосудистое русло всей территории ишемии путем ретроградной перфузии
N/A	N/A Шкала неприменима

ВТТ обеспечивает более быстрое и полное неврологическое восстановление, чем в группе только ВТТ.

Таким образом, прогнозирование исходов и определение показаний к внутрисосудистому лечению ИИ может быть основано на оценке размера и характера нарушения перфузии в зоне ишемии головного мозга по данным МРТ, а хороший коллатеральный кровоток, малый размер «ядра» ишемии с наличием зоны пенумбры свидетельствуют о большей вероятности благоприятного клинического исхода ИИ при реканализации обтурированной артерии.

Проведенные исследования позволяют надеяться, что выделение группы пациентов, потенциально имеющих высокую вероятность улучшения клинического исхода после выполнения внутрисосудистого вмешательства, может служить одним из путей оптимизации лечения ИИ, обоснованного индивидуального определения длительности «терапевтического окна». Дифференцированный подход к проведению ВТТ и внутрисосудистых вмешательств на основании прецизионной оценки перфузии в зоне поражения, состояния коллатерального кровотока, вероятно, может быть положен в основу дальнейших клинических исследований и практического применения данных методов.

Осложнения ВСР при лечении ОНМК по ишемическому типу

ВСР в остром периоде ИИ может сопровождаться рядом осложнений, частота которых в исследовании SWIFT составила 12,5% [13]. В структуре осложнений доминировали клинически явные внутричерепные кровоизлияния (4,9%) и расслоение артерий (4,2%). Реже наблюдались воздушная (1,4%) и «материальная» эмболия ранее интактной сосудистой территории (0,7%), а также осложнения в месте пункции бедренной артерии (2,8%) [24].

К клинически явным внутричерепным кровоизлияниям относятся случаи, когда происходит нарастание дефицита по шкале NIHSS на 4 балла и более.

Выделяют два типа геморрагической трансформации очага ишемии после проведения ВТТ и ВСР: геморрагический инфаркт (ГИ) и паренхиматозная гематома (ПГ) [25]. ГИ в свою очередь подразделяют на два типа: ГИ1 (небольшие петехиальные кровоизлияния вдоль границ зоны ишемии) и ГИ2 (сливные петехиальные кровоизлияния в зоне ишемии без формирования масс-эффекта) [25]. Паренхиматозные гематомы, занимающие <30% области ишемии, с невыраженным масс-эффектом относят к первому типу (ПГ1). Если же объем гематомы превышает 30% зоны ишемии, сопровождается существенным масс-эффектом или имеется кровоизлияние вне зоны ишемии, то такое поражение считают паренхиматозной гематомой второго типа (ПГ2) [25]. Наибольшее клиническое значение имеют ПГ2, так как именно они вызывают ухудшение клинических показателей и прогноза у пациентов с ИИ [26].

В исследовании SWIFT частота клинически явных внутричерепных кровоизлияний по подтипам распределялась следующим образом: ПГ1 – 0,7%, ПГ2 – 0,7%, интракраниальное кровоизлияние вне зоны ишемии – 0%, внутрижелудочковое кровоизлияние – 0,7%, субарахноидальное кровоизлияние – 3,5% [24]. При этом не обнаружено статистически достоверной связи между частотой периперационных осложнений и такими показателями, как возраст, продолжительность ишемии, тип лечебного учреждения,

состояние по шкале NIHSS, проведение ВТТ, наличие фибрилляции предсердий, место окклюзии артерии и тип применяемого устройства [24].

Рентгеноэндоваскулярные методики реваскуляризации в лечении ОНМК по ишемическому типу (показания и противопоказания)

С учетом сложившейся клинической практики и результатов исследований превалирует сдержанный подход к использованию внутрисосудистых методов лечения ИИ, что обусловлено, с одной стороны, наличием стандартного рекомендованного метода лечения (ВТТ), а с другой – необходимостью расширения доказательной базы эффективности эндоваскулярного подхода на основании данных новых рандомизированных клинических исследований, дороговизной интервенционных вмешательств.

Совместные рекомендации Американской ассоциации кардиологов и специалистов по инсульту (American Heart Association и American Stroke Association) по раннему лечению пациентов с ИИ (2013) содержат некоторые общие указания относительно внутрисосудистых методов реканализации, часть которых мы приводим ниже [11].

Предполагается, что пациентам, подходящим под критерии ВТТ, она должна быть выполнена независимо от того, рассматривается ли возможность внутрисосудистого вмешательства [11]. Возможность проведения ИАТТ также не должна препятствовать проведению ВТТ при отсутствии противопоказаний [27].

ИАТТ признается полезной для лечения тщательно отобранной группы пациентов на протяжении 6 ч после начала «большого» ИИ, вызванного окклюзией СМА у пациентов, не являющихся кандидатами для ВТТ. В то же время оптимальная доза тромболитика для ИАТТ не определена [11]. В исследовании MR CLEAN была установлена максимальная доза урокиназы для внутриартериального введения 1 200 000 Ед, а после проведения ВТТ альтеплазой максимальная доза урокиназы, вводимой интраартериально, снижалась до 400 000 Ед [16].

Особо подчеркивается, что как для ВТТ, так и для ВСР чрезвычайно важно минимизировать время до реперфузии, так как оно является критическим для улучшения клинических исходов лечения. Отмечается, что внутрисосудистые вмешательства требуют пребывания пациента в специализированном лечебном учреждении, в котором имеются возможность быстрого выполнения церебральной ангиографии и специалисты с опытом проведения рентгеноэндоваскулярных методик [11].

При выполнении механической тромбоэкстракции предпочтение следует отдавать стент-ретриверам (Solitaire FR или Trevo). Эффективность систем тромбоаспирации по сравнению со стент-ретриверами пока не установлена [11].

Устройства для внутрисосудистой тромбоэкстракции могут быть полезны для достижения реканализации как сами по себе, так и в сочетании с тромболитической терапией в тщательно отобранной группе пациентов. Их способность улучшать исходы лечения не установлена, необходимо проведение дальнейших рандомизированных контролируемых исследований. Польза от применения других устройств не вполне очевидна, но они могут использоваться в рамках клинических исследований [11].

ИАТТ и механическая тромбэкстракция считаются приемлемыми методами лечения пациентов, имеющих противопоказания для ВТТ. Они также могут применяться для реканализации у пациентов с окклюзией крупной артерии, у которых ВТТ была неэффективной, однако и в этой области требуются дальнейшие рандомизированные исследования [11].

По данным последних исследований (MR-CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA), внутрисосудистые способы реканализации в сочетании с ВТТ следует рассматривать как имеющие более высокую, чем только ВТТ, эффективность в отобранной группе пациентов (с проксимальной окклюзией в передних отделах артериального круга большого мозга).

Таким образом, внутрисосудистый метод лечения ИИ начинает входить в клиническую практику, а результаты не-

давних исследований (DEFUSE-2, MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND-IA) позволяют с оптимизмом смотреть на перспективы его применения. Интервенционные методы лечения ИИ не стоит противопоставлять ВТТ — только их обоснованное совместное использование может улучшить результаты лечения. Перспективными направлениями развития методов ВТТ и ВСП при ИИ являются как совершенствование инструмента и отбор наиболее безопасных и эффективных конструкций, так и выделение целевых групп пациентов, нуждающихся в таком лечении, на основании прогнозирования эффективности применения этих методов с учетом клинических данных, характера поражения, результатов лучевых исследований (в том числе оценки перфузии, характера взаимоотношений зоны ишемического «ядра» и пенумбры, выраженности коллатерального кровоснабжения).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шамалов НА. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;6(2S):15-22. [Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: Problems and promises. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;6(2S):15-22. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-22>
2. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013 Mar 7;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300. Epub 2013 Feb 7.
3. Riedel CH, Zimmermann P, Jensen-Kondering U, et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1775-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. Epub 2011 Apr 7.
4. Bhatia R, Hill MD, Shobha N, et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010 Oct;41(10):2254-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. Epub 2010 Sep 9.
5. Zaidat OO, Yoo AJ, Khatri P, et al. Recommendations on angiographic revascularization grading standards for acute ischemic stroke: a consensus statement. *Stroke*. 2013 Sep;44(9):2650-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001972. Epub 2013 Aug 6.
6. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA*. 1999 Dec 1;282(21):2003-11.
7. Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007 Oct;38(10):2633-9. Epub 2007 Aug 16.
8. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010 May;41(5):932-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574335. Epub 2010 Apr 1.
9. IMS Study Investigators. Combined intra-venous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*. 2004 Apr;35(4):904-11. Epub 2004 Mar 11.
10. Turk AS, Spiotta A, Frei D, et al. Initial clinical experience with the ADAPT technique: a direct aspiration first pass technique for stroke thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2014 Apr 1;6(3):231-7. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010713. Epub 2013 Apr 27.
11. 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.
12. Agrawal A, Golovoy D, Nimjee S, et al. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian J Neurosurg*. 2012 Oct;7(4):166-70. doi: 10.4103/1793-5482.106647.
13. Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1. Epub 2012 Aug 26.
14. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012 Oct 6;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9. Epub 2012 Aug 26.
15. Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg*. 2010 Dec;2(4):341-4. doi: 10.1136/jnis.2010.002600.
16. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587. Epub 2014 Dec 17.
17. Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, et al. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*. 2009 Sep 29;73(13):1066-72. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181b9c847.
18. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905. Epub 2015 Feb 11.
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N Engl J Med*. 2015 Mar 12;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792. Epub 2015 Feb 11.
20. Liebeskind DS, Tomsick TA, Foster LD, et al. Collaterals at angiography and outcomes in the Interventional Management of Stroke (IMS) III trial. *Stroke*. 2014 Mar;45(3):759-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.004072. Epub 2014 Jan 28.
21. Hill MD, Demchuk AM, Goyal M, et al. Alberta Stroke Program early computed tomography score to select patients for endovascular treatment: Interventional Management of Stroke (IMS)-III Trial. *Stroke*. 2014 Feb;45(2):444-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003580. Epub 2013 Dec 12.
22. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, et al. 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.

23. Olivot JM, Mlynash M, Inoue M, et al. Hypoperfusion intensity ratio predicts infarct progression and functional outcome in the DEFUSE 2 Cohort. *Stroke*. 2014 Apr;45(4):1018-23. doi: 10.1161/STROKEA-HA.113.003857. Epub 2014 Mar 4.
24. Akins PT, Amar AP, Pakbaz RS, et al. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Mar;35(3):524-8. doi: 10.3174/ajnr.A3707. Epub 2013 Sep 12.
25. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999 Nov;30(11):2280-4.
26. Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Brain Tissue : Asymptomatic or Symptomatic? *Stroke*. 2001 Jun;32(6):1330-5.
27. Meyers PM, Schumacher HC, Higashida RT, et al. Indications for the performance of intracranial endovascular neurointerventional procedures. A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. *J Neurointerv Surg*. 2010 Jun;2(2):177-88. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192217.

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.