

# Тромболизис при ишемическом инсульте – реканализация, нейропротекция и последующая каротидная эндартерэктомия

С.К. Евтушенко<sup>1</sup>, Е.В. Шепотинник<sup>2</sup>, Ю.В. Родин<sup>3</sup>, Д.Ш. Дюба<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

<sup>2</sup>Городская больница №5, г. Мариуполь

<sup>3</sup>ГУ Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака АМН Украины г. Донецк

**Резюме.** В статье приведены результаты анализа данных 50 тромболитических терапий, проведенных в Центре тромболитической терапии при ишемическом инсульте на базе отделения по госпитализации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения городской больницы №5 г. Мариуполя. Тромболитическая терапия является высокоэффективным методом лечения больных с ишемическим инсультом, однако быстрая верификация подтипа инсульта может быть одним из этапов на пути успешного исхода реперфузионной терапии. Проблема вторичной профилактики инсульта хирургическим путем при выявленном поражении сонных артерий является важным этапом лечения данной категории больных.

**Ключевые слова:** острые нарушения мозгового кровообращения, ишемический инсульт, тромболитическая терапия.

Наиболее грозным проявлением сосудистой патологии в мире является инсульт. Ежегодно в мире регистрируется около 16 млн случаев мозгового инсульта. За последние годы во всем мире отмечается стойкая тенденция к «омоложению» контингента больных с цереброваскулярной патологией, прежде всего с острым инсультом, что связано с прогрессирующим ростом в обществе экстремальных воздействий и недостаточной реализацией программ профилактики социально значимых заболеваний, каковыми являются артериальная гипертензия и атеросклероз.

В Украине инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения, уступая лишь кардиальной патологии. Ежегодно регистрируется до 120 тыс. инсультов. Летальность в остром периоде инсульта достигает 35% и увеличивается на 12-15% к концу первого года после перенесенного инсульта. Все чаще инсульт развивается у лиц молодого и трудоспособного возраста. Постинсультная инвалидизация занимает первое место среди всех причин инвалидизации и составляет 3,2 на 10000 населения. К труду возвращается 20% лиц, перенесших инсульт, притом, что одна треть заболевших инсультом – люди трудоспособного возраста. 30-дневная леталь-

ность составляет 35%, а в течение года умирают примерно 50% больных, т.е. каждый второй.

Высокие показатели смертности от мозгового инсульта в Украине во многих случаях обусловлены несовершенством системы оказания помощи с данной патологией.

В последние годы изучение различных аспектов цереброваскулярной патологии значительно активизировалось, что привело к существенному прогрессу в области профилактики, лечения и восстановления после перенесенного инсульта, а также к снижению смертности от этого заболевания. Современные патогенетические представления позволили предложить схему последовательных этапов «ишемического каскада» на основе их причинно-следственных связей и значимости для терапии.

На сегодняшний день наиболее эффективное терапевтическое воздействие при ишемическом инсульте, позволяющее восстановить кровоток и сохранить жизнеспособность обратимо поврежденной нервной ткани, – системная тромболитическая терапия. В городе Мариуполе тромболитическая терапия при ишемическом инсульте проводится с 2007 года. В **табл. 1** приведены данные 50 тромболитических терапий, проведен-

ных в Центре тромболитической терапии при ишемическом инсульте на базе отделения по госпитализации больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения городской больницы №5 г. Мариуполя.

**Таблица 1** Характеристика группы обследованных больных

Количество больных	50
Пол	М - 36 (73%), Ж - 14 (27%)
Возраст	59,3±1,5
Шкала NIHSS	При поступлении - 11,7±0,5 После болюсного введения - 7,9±0,9 Через 24 часа после терапии - 3,2±0,4
Атеротромб.	38 (76%)
Кардиоэмб.	11 (13%) ex. let-3
Лакунарный	1 (3%)
Криптогенный	-
Летальность, 3 мес.	3 (6,0%)
Геморраг. транс.	3 (6,0%)
Симптомная	1 (2,0%)

Проведение многоплановых организационных мероприятий, образовательных программ для населения с привлечением средств массовой информации, (в т.ч. и телевидения), внедрение алгоритмов для диспетчеров и врачей скорой помощи, оптимизация маршрутного пути, подготовка лабораторной и рентгенологической служб больницы позволило снизить временные потери: на догоспитальном этапе с до 137,0±8,0 минут, на госпитальном – до 55,0±2,2 минуты, обеспечить тем самым более раннее проведение тромболитической терапии и улучшить ее исход. Однако с помощью клиничко-пациентских сопоставле-

**Таблица 2** Показатели ПОЛ до и после тромболитической в группе сравнения

Показатели	Норма	До тромболитической	7-е сутки после терапии	P
		M±m	M±m	
ВГ мкмоль/л	1975 ±58	819,64±59,96	1218±60	p<0,01
МДА мкмоль/л	1,5 ±0,5	2,18±0,08	1,78±0,09	p<0,05
Каталаза мккат/л	63,0 ±4,8	33,94±1,10	75,24±1,20	p<0,05
Глутатион пероксидаза мкмоль/мин	17,5 ±2,4	10,46±0,44	16,86±0,54	p<0,01

ний с помощью шкал NIHSS, Бартела и Ренкина позволило достоверно определить степень эффективности терапии и отдаленные ее последствия.

Проанализированы результаты первых 10 тромболитисов. Несмотря на отсутствие осложнений терапии, степень регресса очаговой неврологической симптоматики после проведения тромболитиса и через сутки после терапии по шкале NIHSS составила 6,9±0,9 и 4,6±0,7 баллов, что соответствовало умеренно выраженному неврологическому дефициту, (при поступлении – 10,7±0,5 баллов) при наличии ишемического очага при проведении КТ-контроля.

В целях потенцирования эффекта ТЛТ методом нейтропротекции нами проведено клиническое исследование. Основную группу составили пациенты, которым сразу после проведения тромболитиса проводилась нейтропротекция цитиколином 2000 мг в сутки внутривенно капельно в течении 10 дней. Группа сравнения – больные, которым после тромболитиса нейтропротекция не проводилась. Спектрофотометрически определялось содержание малонового диальдегида, активность каталазы в сыворотке крови, восстановленного глутатиона и активность глутатионпероксидазы (табл. 2). Из данной таблицы видно, что в острый период инсульта (до тромболитиса) определяются существенные сдвиги показателей ПОЛ (значительное уменьшение ВГ, повышение МДА и ГПО), что указывает на формирование синдрома эндогенной интоксикации. После проведения тромболитиса отмечено лишь незначительное нивелирование синдрома эндогенной интоксикации, что приводит к формированию таких нежелательных явлений, как снижение темпа восстановления неврологического дефицита.

Как видно из представленных таблиц, исходное повышение содержания МДА конечного продукта ПОЛ, в плазме крови наблюдалось у всех больных. В результате исследования состояния показателей АОС и ПОЛ в эритроцитах больных с инсультом

был выявлен ряд закономерностей. В двух группах обследованных больных отмечалось снижение содержания восстановленного глутатиона и сульфгидрильных групп, что свидетельствует о значимой нагрузке на АОС. Однако у больных основной группы на 7-е сутки отмечено значительное улучшение состояния АОС по сравнению с исходными данными и данными группы контроля, (табл. 3).

Показатели ВГ увеличились с 821,34±57,56 мкмоль/л до 1942,05±49,80 мкмоль/л, активность каталазы увеличилась с 30,94±1,12 мккат/л до 76,84±2,25 мккат/л, а МДА уменьшился с 2,28±0,05 мкмоль/л до

**Таблиця 3** Показатели ПОЛ до и после тромболиза в основной группе

Показатели	До тромболиза	7-е сутки после терапии	P
	M±m	M±m	
ВТ мкмоль/л	821,34±57,56	1942,05±49,80	p<0,001
МДА мкмоль/л	2,28±0,05	1,48±0,05	p<0,05
Каталаза мккат/л	30,94±1,12	76,84±2,25	p<0,01
Глутатионпероксидаза мкмоль/мин	10,22±0,40	20,20±0,40	p<0,05

**Таблиця 4** Сравнительная характеристика и степень достоверности групп больных на 7-е сутки после проведения тромболитической терапии

Показатель	Основная группа (N10)	Группа сравнения (N10)	p
ВТ мкмоль/л	1942,05±49,80	1218±60	p<0,05
МДА мкмоль/л	1,48±0,05	1,78±0,09	p<0,01
Каталаза мккат/л	76,84±2,25	75,24±1,20	p<0,05
Глутатионпероксидаза, мкмоль/мин	20,20±0,40	16,86±0,54	p<0,05

1,48±0,05 мкмоль/л. Клинически так же отмечался более быстрый регресс очаговой неврологической симптоматики в сравнении с группой контроля, что сопровождалось снижением выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS до 3,2±0,4 баллов (при поступлении – 12,8±0,6).

Таким образом, наряду со снижением потерь времени на догоспитальном и госпитальном этапах, нейропротекция цитиколином потенцирует эффекты тромболитической терапии и достоверно улучшает исход.

Известно, что источником артерио-артериальной эмболии в 70% являются именно экстракраниальные сосуды головного мозга и чаще всего область бифуркации сонной артерии. Для осуществления транскраниального доплер-мониторинга использовался портативный аппарат Е2-Бор (Германия). Контроль проводился до-, после болюсного введения и после завершения инфузии «Активизе».

До проведения фибринолиза определялась линейная средняя скорость кровотока по окклюзированной средней мозговой артерии, составляющей 45,5±9,5 см/с.

После болюсного введения альтеплазы у 12 больных линейная скорость кровотока выросла до уровня 70-120 см/с, клинически это сопровождалось полным регрессом очаговой неврологической симптоматики.

У 34 пациентов отмечалось повышение линейной скорости кровотока по окклюзированной средней мозговой артерии до 52,0±8,0 см/с.

После окончания введения альтеплазы у 17 пациентов скорость линейного кровотока составляла 70-120 см/с, что свидетельствовало о реканализации

окклюзированного сосуда; у 29 больных после проведения тромболиза скорость линейного кровотока возросла до 59,5 ±5,5 см/с.

У 4 пациентов, несмотря на проведение терапии, скорость линейного кровотока по окклюзированной средней мозговой артерии составляла 41,0±2,0 см/с, что соответствовало показателю до проведения тромболиза.

Проведение УЗДГ прецеребральных сосудов выполнялось всем пациентам через 48 часов после тромболиза. У 12 пациентов был выявлен критический стеноз внутренней сонной артерии. Средний возраст

– 57,88±2,85, из них 8 мужчин и 3 женщины. В данной группе больных степень стеноза левой и правой ВСА была от 75 до 95%.

Для оценки цереброваскулярного резерва использовалась проба Матаса – функциональная проба для исследования коллатерального кровотока в головном мозге. Снижение гемодинамического резерва наблюдалось у больных (n=6), у которых кроме поражения сонных артерий наблюдалось снижение функции сосудов виллизиева круга. Транскраниальное триплексное сканирование проводилось для оценки интракраниального кровотока на аппарате TOSHIBA, SSA-790A, APLIOXE. Скорости кровотока измерялись по ипсилатеральной и контралатеральной средней мозговой артериям (ИСМА и КСМА).

Всем больным проводилось исследование СКТ –

**Таблиця 5** Данные транскраниального дуплексного и триплексного сканирования

Показатели	Группа больных (n=12)
ИСМА	61,92± 1,94
КСМА	83,44± 2,68
ИПМА	71,06± 3,96
КПМА	94,92± 3,94
ГА	6,24± 0,66

перфузии мозга. При проведении СКТ-перфузии у больных с гемодинамически значимыми стенозами выявлены патологические изменения показателей перфузии. Наиболее чувствительными были показатели угла наклона кривой накопления контрастного вещества, объема циркулирующей крови в ткани головного мозга, скорости кровотока, а так-

же временной интервал от начала исследования до появления контрастного вещества в сосудах головного мозга. У 7 пациентов из всех обследованных больных максимальные изменения показателей перфузии наблюдались в бассейне СМА на стороне стеноза ВСА, у 2 – в бассейне ЗМА на стороне стеноза.

У 3 пациентов нарушения церебральной гемодинамики превалировали на ипсилатеральной стороне, преимущественно в бассейнах СМА и ЗМА.

Больные перед оперативным лечением прошли гемореологическое исследование.

У обследованной нами категории больных на-

**Таблица 6** Гемореологические показатели в группе больных после проведенного тромболизиса, перед КАЭ

Показатели	Количество больных (n=12)
Антитромбин III мг/л	81,9±9,36
АДФ агрегация тромбоцитов(%)	45,89±8,36
АЧТВ (с)	29,4±2,83
МНО	1,62±0,15
Протромбиновое время,с	21,3±5,77
Фактор Виллебранда (%)	110,9±10,36

блюдалась активация свертывающей системы, что было обусловлено перенесенным инсультом и проведенным тромболизисом. Больные, которым рекомендована КАЭ после тромболизиса нуждаются в мониторинге системы гемостаза, с целью профилактики осложнений во время оперативного лечения.

Хирургическое лечение было выполнено 12 больным с атеросклеротическим критическим стенозом сонной артерии на базе отделения сосудистой хирургии. Основной операцией была каротидная эндартерэктомия из внутренней сонной артерии. Каротидная эндартерэктомия из левой ВСА была выполнена – 5 больным, из правой ВСА – 7 больным. В послеоперационном периоде пациенты основной группы получали антиагрегантную терапию клопидогрель (плавикс) 75 мг в сутки, липримар 20 мг в сутки и цитиколин (це-

раксон) 2000 мг в сутки в течение первых 7 суток, затем по 2 мл 3 раза в сутки 45 дней.

Больные после проведенного тромболизиса нуждаются в тщательном дообследовании, с целью проведения ранней вторичной профилактики инсульта показано проведение каротидной эндартеректомии. Данный подход позволяет снизить частоту повторных сосудистых событий у пациентов после тромболизиса. Тромболитическая терапия является высокоэффективным методом лечения больных с ишемическим инсультом, однако быстрая верификация подтипа инсульта может быть одним из этапов на пути успешного исхода реперфузионной терапии. Проблема вторичной профилактики инсульта хирургическим путем при выявленном поражении сонных артерий является важным этапом лечения данной категории больных.

### Список использованной литературы

1. Домашенко М.А. Системный медикаментозный тромболизис в лечении пациентов с ишемическим инсультом / М.А. Домашенко [и др.] // Неврология. Consilium medicum. - 2010. - №2. - С. 4-8.
2. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 283 с.
3. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р., Анисимов К.В. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт, 2010. - №12. - С. 17-22.
4. Хасанова Д.Р. Тромболитическая терапия ишемического инсульта Consilium medicum Неврология, 2010. - №1. - С. 4-9.
5. Хасанова Д.Р., Демин Т.В., Володюх М.Ю. Геморрагические осложнения реперфузионной терапии // Неотложные состояния в неврологии: сб. материалов конференции / Москва, 2009 г. - С.119-121.
6. Хобзей Н.К., Мищенко Т.С., Голик В.А., Ипатов А.В. Судинні захворювання головного мозку, №4. - 2010. - С. 2-6.
7. Чефранова Ж.Ю., Макотрова Т.А., Титова Л.П., Григоренко А.П., Губарев Ю.Д., Говорун Н.И. Тромболитическая терапия: реалии и возможности // Неврологический журнал. - 2011. - №3. - С. 39-41.
8. Debrey S.M., Yu H., Lynch J.K., Lövblad K.O., Wright V.L., Janket S.J. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for internal carotid artery disease: a systematic review and meta-analysis. Stroke. 2008; 39(8):2237-2248.