

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базиллярной системе

А.П.Толмачев[✉], К.В.Анисимов, Н.А.Шамалов

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Ишемический инсульт в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) характеризуется высоким показателем летальности и значительной частотой инвалидизации у выживших пациентов. Проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в ВБС в некоторых случаях является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндovasкулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности увеличения частоты реканализации и, как следствие, улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузионная терапия, вертебрально-базиллярная система.

[✉]tap87@mail.ru

Для цитирования: Толмачев А.П., Анисимов К.В., Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базиллярной системе. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 18–21.

Reperfusion therapy in ischemic stroke in the vertebrobasilar system

A.P.Tolmachev[✉], K.V.Anisimov, N.A.Shamalov

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

Ischemic stroke in the vertebrobasilar system (VBS) is characterized by a high rate of mortality and the significant rate of disability in survivors. Implementation of reperfusion therapy in patients with localization of the lesion in the SVD in some cases is a safe and effective outside the 4.5-hour time frame. Actively developing current methods of endovascular treatment of acute ischemic stroke, provide additional opportunities to increase the frequency of recanalization and, as a consequence, improve the degree of functional recovery in this patient group.

Key words: ischemic stroke, reperfusion therapy, vertebral-basilar system.

[✉]tap87@mail.ru

For citation: Tolmachev A.P., Anisimov K.V., Shamalov N.A. Reperfusion therapy in ischemic stroke in the vertebrobasilar system. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (2): 18–21.

Вертебрально-базиллярные инфаркты относятся к наиболее тяжелым и трудно диагностируемым формам сосудистой патологии головного мозга. Частота развития ишемического инсульта в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) составляет 20–35% в структуре всех острых нарушений мозгового кровообращения [1, 2], характеризующаясь высоким показателем летальности, особенно при поражении основной артерии (ОА) [3, 4].

К настоящему времени накоплен существенный опыт дифференцированной реперфузионной терапии у больных в зависимости от локализации очага поражения головного мозга – в каротидной системе или ВБС. Одним из наиболее дискутируемых вопросов, принципиально влияющих на тактику реперфузии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого тромболитическая терапия (ТЛТ) безопасна и целесообразна. Существует ряд особенностей структур ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих особенности проведения реперфузионной терапии у больных с ишемическими инсультами в ВБС.

ВБС, в отличие от каротидной системы, характеризуется значительной вариабельностью строения. Поверхностные артерии ствола мозга могут существенно отличаться размерами своих сосудистых бассейнов, в некоторых случаях они кровоснабжают сравнительно небольшой участок ствола, в других – распространяются далеко за его пределы на смежные сосудистые бассейны [5]. Кроме того, часто встречаются атипичные формы, такие как отсутствие, удвоение, необычное отхождение или соединение артерий ВБС [6]. Расположение, ход и ветвление позвоночных артерий могут быть чрезвычайно разнообразными [7]. Столь значительная вариабельность строения артерий ВБС во многом объясняется существенными изменениями, которые она претерпевает как в пре- так и постнатальном периоде.

Кроме того, разная функциональная нагрузка ствольных структур и полушарий головного мозга находит отраже-

ние в особенностях строения ангиоархитектоники. В отличие от коры больших полушарий, кровообращение в стволе менее интенсивно, строение его ангиоархитектоники и регулирующих механизмов в большей степени направлено на стабилизацию уровня гемодинамики. У ствольных структур отсутствует выраженная капиллярная сеть на поверхности, однако на всем его протяжении имеются закономерно повторяющиеся области парамедианных (медианных), коротких огибающих (латеральных) и длинных огибающих (дорсальных) артерий и артериол, широко анастомозирующих в глубине ствола и формирующих одноименные бассейны васкуляризации [5, 7]. Разветвление внутримозговых артерий в стволе мозга происходит нередко таким образом, что отдельная артерия питает разные области, каждая из которых, в свою очередь, кровоснабжается из нескольких артерий [5, 7, 9]. Таким образом, в отличие от полушарий головного мозга, ствольные структуры обладают гораздо большими возможностями внутримозгового коллатерального кровотока.

Кроме особенностей строения сосудов вертебрально-базиллярного бассейна, клетки структур ствола головного мозга обладают более низкой, по сравнению с другими областями мозга, чувствительностью к ишемии. Необратимые изменения нервных клеток в стволе развиваются при ишемии продолжительностью до 10–15 мин, а в продолговатом мозге – через 20–25 мин, тогда как в клетках коры они возникают уже через 4–5 мин [7].

Меньшая чувствительность клеток ствола головного мозга к ишемии и более медленное развитие инфаркта в условиях редуцированного кровотока в вертебрально-базиллярном бассейне были показаны в ряде экспериментальных работ. В частности, F.Сао и соавт. исследовали постшемические изменения в стволе головного мозга мексиканских песчанок на модели с двусторонней окклюзией позвоночных артерий в течение 15 мин [10]. В группе мышей, препарированных сразу после реперфузии, выявлялись признаки ишемии в области латеральных вестибулярных ядер и в вентральной части ядра тройничного

нерва. При исследовании групп мышей, препарированных позднее, было выявлено, что признаки ишемического повреждения исчезали через 1 сут и появлялись вновь на 3 и 7-й день. Этот феномен иллюстрировал отсроченную гибель клеток в указанных отделах ствола у грызунов. В другом исследовании данных авторов была показана разная чувствительность клеток заднего мозга мексиканских песчанок к ишемии [11]. При снижении уровня мозгового кровотока менее 5 мл/100 г в минуту в мозжечке, мосту и продолговатом мозге вследствие двусторонней перевязки позвоночных артерий через 5 мин после окклюзии позвоночных артерий выявлялись признаки ишемического повреждения в области вестибулярных ядер и nucleus interpositus в мозжечке при отсутствии значимых изменений в других отделах ствола. Таким образом, имеющиеся особенности кровоснабжения, строения и функционирования структур ствола могут обуславливать большую их устойчивость к повреждающим факторам ишемии-гипоксии по сравнению с веществом мозга полушарий и, в свою очередь, являться предпосылкой для успешной реперфузионной терапии далеко за пределами 3–6-часового терапевтического окна.

Первые исследования об особенностях терапии пациентов с инсультом в ВБС относятся к 1950–60-м годам, когда в клинической практике начали использоваться антикоагулянты. Одной из первых подобных публикаций была работа исследователей клиники Мейо, Миннесота (С. Millikan, R. Siekert и J. Whisnant), в которой описан 21 пациент с прогрессирующим течением вертебрально-базиллярного инсульта, больным проводилась антикоагулянтная терапия [12]. Летальность составила 14%, что существенно отличалось от таковой среди больных, которым не проводили терапию антикоагулянтами (43%).

J. Whisnant и соавт. описали опыт применения антикоагулянтной терапии у 140 пациентов с прогрессирующим течением вертебрально-базиллярного инсульта [13]. Летальность в группе с применением антикоагулянтов составила 8,5% в сравнении с 59% в группе пациентов со схожей симптоматикой, но без антикоагулянтной терапии. Несмотря на ретроспективный дизайн данных исследований, отсутствие плацебо-контроля и точной верификации этиологии поражения вертебрально-базиллярного бассейна у многих пациентов, антикоагулянтная терапия стала широко использоваться в качестве метода лечения при инсульте данной локализации.

Хотя имеется большое количество описаний серий случаев проведения реперфузионной терапии у больных с поражением сосудов ВБС, преимущественно ОА, к настоящему времени не было проведено ни одного крупного рандомизированного исследования с оценкой безопасности и эффективности ТЛТ в зависимости от пораженного бассейна.

Первый опыт применения селективной ТЛТ при окклюзии базилярной артерии описан в работе W. Nache и соавт. [14]. За 3-летний период авторами были включены в исследование 43 пациента с окклюзией ОА, верифицированной с помощью рентгеноконтрастной ангиографии. Всем пациентам проводилась внутриаартериальная ТЛТ урокиназой или стрептокиназой. В 44% случаев была достигнута реканализация ОА, летальность в этой группе составила 32% в сравнении с группой без реканализации, где

летальность составила 100%. Несмотря на применение высоких доз препаратов, показавших большое число симптомных геморрагических трансформаций при ишемическом инсульте в каротидной системе, процент геморрагических трансформаций при ТЛТ в данном исследовании составил всего 9,3% (4 пациента), 3 из которых получали пролонгированную инфузию урокиназы в течение 11–24 ч.

В исследовании T. Brandt и соавт. [15] приведены результаты лечения 51 пациента с ишемическим инсультом в ВБС вследствие окклюзии ОА. Пациентам в первые 48 ч заболевания проводилась как селективная ТЛТ при помощи урокиназы, так и системно применялся rt-PA. Реканализация ОА была достигнута в 51% случаев (26/51), летальность в этой группе составила 46% против 92% в группе контроля. Кроме того, такие факторы, как грубая очаговая симптоматика

(тетраплегия или кома), атеротромботический характер поражения, окклюзия проксимального отдела ОА и плохой коллатеральный кровоток, ассоциировались с высоким процентом летальности. Наилучшие исходы после ТЛТ были получены у пациентов с небольшим участком окклюзии ОА, эмболическим характером поражения и хорошим коллатеральным кровотоком. Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, носившая асимптомный характер, отмечалась только у 3 (5,8%) пациентов.

В исследовании D.Strbian и соавт. [16] изучалась эффективность реперфузионной терапии у пациентов с окклюзией ОА в зависимости от длины тромба. Всем включенным в исследование 140 пациентам была проведена системная ТЛТ. У 37 (26,4%) пациентов уровень реканализации оценить не представлялось возможным, так как ангиография по разным причинам была им проведена только до системной ТЛТ. У 103 пациентов реканализация наблюдалась при меньшей длине тромба (медиана 5,5 мм) по сравнению с пациентами, у которых сохранялась окклюзия ОА после лечения и имевшими большую длину тромбов (медиана 15 мм); $p < 0,001$. У пациентов с длиной тромба менее 10 мм в 70–80% случаев удалось достичь реканализации. При длине тромба от 10 до 20, от 20 до 30 и более 30 мм частота реканализации составила 50–70, 30–50 и 20–30% соответственно. У пациентов с длиной тромба менее 10 мм ($n=52$) реканализация отмечалась чаще при расположении тромба в дистальных отделах ОА (92,5%), чем при каудальном и среднем расположении (7,5%); $p=0,01$. В многофакторном анализе длина тромба достоверно была связана с наличием реканализации ($p=0,001$).

Вопрос о выборе тактики проведения реперфузионной терапии при поражении ОА (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства) до сих пор остается открытым. Рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность системного и селективного тромболизиса при окклюзии ОА, к настоящему времени проведено не было. P.Lindberg и соавт. опубликовали результаты метаанализа 13 исследований, включившего 334 пациента с селективной ТЛТ и 76 – с системной [17]. Было показано, что реканализация чаще достоверно достигалась при использовании селективной ТЛТ (в 65% случаев по сравнению с 53% в группе больных с внутривенной ТЛТ). Однако сопоставление исходов заболеваний в сравниваемых группах не выявило различий между ними в отношении летальности и частоты неблагоприятного функционального восстановления, что, вероятно, может быть связано с отсутствием унифицированных методов диагностики поражения и реканализации ОА в разных исследованиях.

В исследовании E.Broussalis и соавт. [18] изучались безопасность и эффективность эндоваскулярных методов лечения (механическая тромбоземболизомия – МТЭ и внутриартериальная ТЛТ) по сравнению с консервативными методами (внутривенная ТЛТ и стандартная терапия). Результаты были оценены по шкале тромболизиса при мозговом инфаркте (Treatment in Cerebral Ischemia – TICI), неврологический дефицит оценивался по шкале NIH и степень функционального восстановления – по модифицированной шкале Рэнкина (МШР). Всего в работу были включены 99 пациентов с окклюзией ОА, 78% пациентам было проведено эндоваскулярное вмешательство и 22% – консервативное. После проводимой терапии 36% из группы с эндоваскулярным лечением (1-я группа) и 9% из группы с консервативным лечением (2-я группа) TICI 3 (полная реканализация); $p=0,017$. При оценке пациентов по МШР на 90-е сутки 45% больных 1-й группы имели 2 балла или менее (в 1-й группе не было ни одного пациента); $p=0,012$. Таким образом, у пациентов, которым проводилось эндоваскулярное лечение, наблюдалась достоверно более высокая частота реканализации ОА, что приводило к бо-

лее благоприятному функциональному восстановлению по сравнению с группой, получавшей консервативное лечение.

Наиболее крупным в настоящее время проспективным исследованием, в котором сравниваются разные схемы реперфузии при поражении ОА, является регистр BASICS (The Basilar Artery International Cooperation Study) [19]. Проводилось сравнение трех вариантов терапии: антитромбоцитарной и антикоагулянтной, системной и внутриартериальной ТЛТ, тромбоземболизомии и стентирования в разных комбинациях. Из 592 пациентов, включенных в исследование, в 68% (402) наблюдался плохой исход (4–5 баллов по МШР или смерть). Было выявлено, что у пациентов с симптоматикой легкой и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода приблизительно такой же, как у пациентов с системной ТЛТ и внутриартериальной терапией. В то время как у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии по сравнению с антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами. При этом достоверных отличий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии показано не было.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых отличий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией ОА, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения времени от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем наиболее оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии [20]. Внутривенный тромболизис, как наиболее быстрый и технически простой метод, может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой, с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Опубликованы результаты работ, демонстрирующие возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ишемическим инсультом [21, 22]. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебрально-базиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной для данной патологии. T.Pfefferkorn и соавт. был проведен анализ разных схем транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии ОА [20, 23]. Одна схема предполагала транспортировку больных с верифицированной при помощи КТ-ангиографии окклюзией ОА из первичного инсультного центра в специализированный с целью дальнейшего проведения селективной ТЛТ. В рамках другой схемы пациент транспортировался в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в стандартной дозе (0,9 мг rt-PA/кг). В специализированном центре после выполнения экстренной КТ-ангиографии в случае сохранения окклюзии ОА производилась МТЭ устройствами MERCI retriever, AngioJet и Penumbra. При сравнении данных подходов не было выявлено различий между ними по частоте реканализации. В группе с внутриартериальным тромболизисом частота реканализации ОА составила 92% (24 из 26); в группе со схемой внутривенной ТЛТ-МТЭ – 85% (22 из 26). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA и в дальнейшем не требовалось проведения МТЭ. А при неэффективной системной ТЛТ ОА была реканализована методами МТЭ в 75% случаях.

Несмотря на эффективную реканализацию при помощи метода тромбэмболизомии, сопоставимую с таковой при выполнении селективной ТЛТ, в настоящее время отсутствуют устройства, обеспечивающие надежную фиксацию субстрата без возможности его фрагментации. Для повышения эффективности тромбэмболизомии описан опыт кратковременного формирования ретроградного кровотока в ОА путем блокирования позвоночных артерий силиконовым баллоном или коаксиальным катетером [24].

Комбинация внутривенного тромболитика и тромбэмболизомии в небольших исследованиях показала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии ОА. Возможно, применение в схеме внутривенный тромболитик – тромбэмболизомия фибринолитиков III поколения (рекомбинантная проурокиназа, тенектеплаза) с большим периодом полувыведения позволило бы упростить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократило бы время до начала интервенционного пособия.

Таким образом, как было показано многочисленными исследованиями, проведение реперфузионной терапии у больных с локализацией очага поражения в вертебрально-базиллярной системе является безопасным и эффективным за пределами 4,5-часового терапевтического окна. Активно развивающиеся в настоящее время методы эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта предоставляют дополнительные возможности увеличения частоты реканализации и, как следствие, улучшения степени функционального восстановления у этой группы пациентов.

Литература/References

1. Caplan L. Posterior circulation ischemia: then, now, and tomorrow. The Thomas Willis Lecture-2000. *Stroke* 2000; 31 (8): 2011–23.
2. Gulli G, Khan S, Markus HS. Vertebrobasilar stenosis predicts high early recurrent stroke risk in posterior circulation stroke and TIA. *Stroke* 2009; 40 (8): 2732–7.
3. Caplan LR et al. New England Medical Center Posterior Circulation registry. *Ann Neurol* 2004; 56 (3): 389–98.
4. Gomez CR et al. "Locked-in" syndrome. *Stroke* 1987; 18 (1): 275.
5. Антонов И.П., Питкина Л.С. Вертебрально-базиллярные инсульты. Минск: Беларусь, 1977. / Antonov I.P., Gitkina L.S. Vertebral'no-baziliarnye insul'ty. Minsk: Belarus', 1977. [in Russian]
6. Беков Д.В., Михайлов С.С. Атлас артерий и вен головного мозга человека. Москва: Медицина, 1979. / Bekov D.V., Mikhailov S.S. Atlas arterii i ven golovnogo mozga cheloveka. Moskva: Meditsina, 1979. [in Russian]
7. Верещагин Н.В. Патология вертебрально-базиллярной системы и нарушения мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. / Vereshchagin N.V. Patologiya vertebral'no-baziliarnoi sistemy i narusheniia mozgovogo krovoobrashcheniia. M.: Meditsina, 1980. [in Russian]
8. Шулешова Н.В., Вишневецкий А.А. Ствол головного мозга: Клиника и патофизиологические сопоставления. СПб: Гиппократ, 2006. / Shuleshova N.V., Vishnevskii A.A. Stvol golovnogo mozga: Klinika i patofiziologicheskie sopostavleniia. SPb: Gippokrat, 2006. [in Russian]
9. Беленькая Р.М. Инсульт и варианты артерий мозга. М.: Медицина, 1979. / Belen'kaia R.M. Insul't i varianty arterii mozga. M.: Meditsina, 1979. [in Russian]
10. Cao F, Hata R, Zhu P et al. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils. *BMC Neurosci* 2010; 14 (11): 115–126.
11. Hata R, Matsumoto M, Hatakeyama T et al. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. *Neuroscience* 1993; 56: 423–39.
12. Millikan CH, Siekert RG, Shick RM. Studies in cerebrovascular disease. The use of anticoagulant drugs in the treatment of insufficiency or thrombosis within the basilar arterial system. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30: 116–26.
13. Whisnant JP. Cerebral vascular diseases: Third princeton conference on cerebrovascular diseases. Grune & Stratton 1961: 156–7.
14. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988; 19: 1216–22.
15. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27: 875–81.
16. Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H et al. Intravenous Thrombolysis of Basilar Artery Occlusion: Thrombus Length Versus Recanalization Success. *Stroke* 2014; 45 (6): 1733–8.
17. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006; 37 (3): 922–8.
18. Broussalis E, Hitzl W, McCoy M et al. Comparison of endovascular treatment versus conservative medical treatment in patients with acute basilar artery occlusion. *Vasc Endovascular Surg* 2013; 47 (6): 429–37.
19. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the basilar artery international cooperation study (basics): A prospective registry study. *Lancet Neurol* 2009; 8: 724–30.
20. Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherck C et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: Intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: Preliminary experience in 16 patients. *Stroke* 2008; 39: 1496–500.
21. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med* 2009.
22. Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The "Drip-and-ship" Approach: Starting iv t-pa for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. *Conn Med* 2005; 69: 613–20.
23. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C et al. Drip, ship, and retrieve: Cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 2010; 41 (6): 722–6.
24. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: Necessity of flow reversal. *Stroke* 2002; 33: 2232–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Толмачев Артем Павлович – аспирант каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, науч. сотр. НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: tap87@mail.ru

Анисимов Кирилл Владимирович – канд. мед. наук, ассистент каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, врач-невролог НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Шамалов Николай Анатольевич – д-р мед. наук, проф. каф. фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии медико-биологического фак-та ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, зав. отд-нием НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова