

УДК 616.831-005.4-073

**ХАРАКТЕРИСТИКА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА
У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ.
ДОПЛЕРОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ВНУТРИЧЕРЕПНОГО СТЕНОЗА
И МИКРОЭМБОЛИЧЕСКИЕ СИГНАЛЫ**

*Н.А. Кермакунова, А.И. Кадырова, К.Б. Ырысов,
Г.О. Миненков, Э.М. Мамытова, И.Т. Кырбашева*

Ишемический инсульт является одним из приоритетных направлений в современных ангионеврологических научных исследованиях. Существует множество причин, а также факторов риска, обуславливающих появление инсульта, для эффективного лечения которого необходимо знание механизмов влияния на причину его появления. Известно, что классическим местом локализации стенотического атеросклероза является бифуркация обшей сонной артерии, но для населения стран Азиатского региона характерно особое место локализации – внутричерепное, что обуславливает возникновение до 50 % случаев ишемического инсульта. Кыргызстан относится к странам с относительно низким доступом к современным радиологическим методам диагностики различных подтипов инсульта, в связи с чем тромболитическая терапия не проводится. Для выявления причин инсульта в Кыргызской Республике нами были использованы доступные нам и достаточно информативные методы диагностики.

Ключевые слова: ишемический инсульт; церебральная гемодинамика; внутричерепной атеросклероз; эмболический сигнал.

**ИШЕМИЯЛЫК ИНСУЛЬТ МЕНЕН ООРУГАН БЕЙТАПТАРДЫН КАН АГЫМЫНЫН
МҮНӨЗДӨМӨЛӨРҮ. БАШ СӨӨК ИЧИНДЕГИ СТЕНОЗДУН ДОПЛЕРОГРАФИЯЛЫК
МАРКЕРЛЕРИ ЖАНА МИКРОЭМБОЛИКАЛЫК СИГНАЛДАРЫ**

*Н.А. Кермакунова, А.И. Кадырова, К.Б. Ырысов,
Г.О. Миненков, Э.М. Мамытова, И.Т. Кырбашева*

Заманбап ангионеврологиялык изилдөөлөрдө ишемиялык инсультту аныктоо - артыкчылыктуу багыттардын бири болуп саналат. Инсультту пайда кылуучу көп себептер, ошондой эле инсульт коркунучу факторлору бар болгондуктан, натыйжалуу дарылоо анын себебине таасир этүүчү механизмдерди билүүнү талап кылат. Стенотикалык атеросклероздун классикалык жайгашуусу жалпы уйку артериясынын бифуркациясы экендиги белгилүү, бирок Азия чөлкөмүндөгү өлкөлөрдүн калкы үчүн өзгөчө жайгашуу орду мүнөздүү – бул ишемиялык инсульт учурларынын 50 % на чейин түзгөн баш сөөктүн ичине жайгашуусу. Кыргызстан башка өлкөлөргө салыштырмалуу инсульттун түрлөрүн аныктоодо заманбап радиологиялык диагностикалык методдорго мүмкүнчүлүгү чектелген өлкөлөрдүн катарына киргендиктен, тромболит терапиясы жүргүзүлбөйт. Кыргыз Республикасында инсульттун себептерин аныктоо үчүн бизге жеткиликтүү жана маалыматтуу диагностикалык методдорду колдондук.

Түйүндүү сөздөр: ишемиялык инсульт; церебралдык гемодинамика; баш сөөктүн атеросклерозу; эмболикалык сигнал.

**THE CHARACTERISTICS OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC STROKE. DOPPLEROGRAPHIC MARKERS
OF INTRACRANIAL STENOSIS AND MICROEMBOLIC SIGNALS**

*N.A. Kermakunova, A.I. Kadyrova, K.B. Yrysov,
G.O. Minenkov, E.M. Mamytova, I.T. Kyrbasheva*

Ischemic stroke is a priority in modern angioneurological research. There are many causes, as well as risk factors, that lead to stroke, for which effective treatment requires knowledge of the mechanisms influencing the cause of stroke. It is known that bifurcation of the common carotid artery is the classical location of stenotic atherom, but the Asian population has a special localization, intracranial, which accounts for up to 50 % of the ischemic stroke. Kyrgyzstan is one of the countries with relatively low access to radiological methods for determining the type of stroke, so there is no thrombolysis therapy. In order to improve the situation in the country, it is necessary to use the most accessible and informative methods of diagnosing for determining the causes of stroke.

Keywords: ischemic stroke; cerebral hemodynamics; intracranial atherosclerosis; embolic signal.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт является основной причиной инвалидности среди взрослого населения и второй по значимости причиной смерти во всем мире [1, 2]. Существуют значительные различия среди факторов риска и результатов исследований в разных группах населения в зависимости от этнических и географических особенностей [3, 4]. По данным современных эпидемиологических исследований, удалось выявить тенденцию роста частоты ишемических инсультов в азиатских странах, его «омоложение» (начало заболевания в среднем на 10 лет) и относительное увеличение подтипов ишемического инсульта [5].

В Евразийском регионе Кыргызстан занимает первое место по стандартизированному показателю индекса смертности от инсульта, а именно, 88,5 на 100 тыс. населения [6, р. 92–96]. Согласно данным регионального бюро ВОЗ, стандартизированный средний показатель смертности от мозгового инсульта за последние 10 лет в Кыргызстане составил 60,67 % случаев на 100 тыс. населения [7, с. 32]. По данным Республиканского медико-информационного центра, заболеваемость инсультом в городе Бишкек составляет 2,9–3,2 случая на 1000 населения в год, смертность – 1–2 случая на 1000 населения в год. В 27 % случаев ишемический инсульт имеет прогрессирующее течение.

По данным литературы, внутричерепной атеросклеротический стеноз является одной из наиболее распространенных причин ишемического инсульта. На его долю приходится от 30 до 50 % ишемического инсульта в странах Азиатского региона [8, 9]. Внутричерепной атеросклеротический инсульт отличается от экстракраниального атеросклеротического рядом особенностей, включая факторы риска и клинические аспекты инсульта [10, 11]. Механизм реализации внутричерепного атеросклероза в инсульт представляет собой тромботическую окклюзию на месте стеноза, артериальную эмболию, дистальную окклюзию ветвей и гемодинамическую недостаточность [12]. Как известно, Американская и Европейская ассоциации инсульта установили порядок ведения пациентов с острым инсультом в зависимости от основной этиологии инсульта, которая основывается на результатах нейрорадиологических тестов, в частности компьютерной и магнитно-резонансной томографии [13]. Тем не менее около 70 % из примерно 17 млн в год ишемических инсультов происходит в странах с ограниченным доступом к КТ или МРТ [14]. По статистике, за 2014 г. количество КТ-сканеров в странах с низким уровнем дохода составило всего 0,32 на 1 млн населения по сравнению со странами с высоким уровнем дохода [15]. В большинстве азиатских стран, включая Кыргызскую Республику, отсутствуют достоверные эпидемиологические данные по инсульту с оценкой доли участия его возможных этиопатогенетических вариантов [16]. Один из способов попытаться установить этиологический фактор инсульта – это использовать маркеры мозгового кровотока. Таким образом, понимание внутричерепного атеросклероза и управление механизмами его реализации, а также выявление и управление эмболической нагрузки на головной мозг может значительно улучшить профилактику и лечение инсультов в Кыргызстане.

Целью нашего исследования является изучение существующих эпидемиологических данных по инсульту в городе Бишкек с выделением гемодинамических маркеров внутричерепного стеноза в бассейне средних, передних, задних мозговых артерий, а также позвоночных, базилярных артерий и эмболической нагрузки на головной мозг.

Материалы и методы. В период с февраля 2018 г. по декабрь 2019 г. было обследовано 122, постоянно проживающих в городе Бишкек, нерандомизированных пациента на базе Клинической больницы управления Делами Президента и Правительства Кыргызской Республики (КБУДПКР) и Национального госпиталя Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (НЦГ МЗ КР) с нарушениями мозгового кровообращения по ишемическому типу с давностью болезни от 1 до 6 месяцев в возрасте от 24 до 76 лет ($61,6 \pm 12,5$). Среди них мужчин – 74 и женщин – 48. Диагнозы были верифицированы на основании данных неврологического статуса, заключениями магнитно-резонансной томографии (МРТ), транскраниального дуплексного сканирования (ТКДС) и транскраниальной доплерографии (ТКД) головного мозга. При наличии возможности эти данные сопоставлялись с заключениями магнитно-резонансной томографии (МРТ), магнитно-резонансной ангиографии (МРА) и компьютерной томографии (КТ). Факторами риска у обследуемых пациентов были: артериальная гипертензия, мерцание предсердий, курение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, открытое овальное окно. Эти данные были использованы для анализа их связи с изменениями внутричерепной гемодинамики и эмболической нагрузки.

Метод ТКДС проводился на аппарате Hitachi Aloka Noblus, датчик S1-2M (Япония). ТКД проводился на аппарате Digi-Lite-цифровой транскраниальный доплер для детекции микроэмболического сигнала (Израиль). Для всех пациентов проведена оценка пиковой и средней скорости потока (PSV, MFV) средней мозговой артерии (МСА), передней мозговой артерии (АСА) и задней мозговой артерии (РСА), базилярной артерии (ВА), позвоночной артерии (ВА), а также индекс пульсативности – PI и индекс сопротивления – RI. Также проводилось билатеральное мониторирование кровотока МСА в течение 40 минут. Статистическая обработка проводилась с использованием пакета программ MS Office 2007.

Результаты. На основании проведенного анализа выделены следующие возрастные категории и определено количество пациентов:

- I группа – пациенты молодого возраста – 24–39 лет (n = 6);
- II группа – пациенты среднего возраста – 40–50 лет (n = 3);
- III группа – пациенты старшего возраста – 51–65 лет (n = 41);
- IV группа – пациенты пожилого возраста старше 65 (n = 72).

Эти данные в виде диаграммы представлены на рисунке 1.

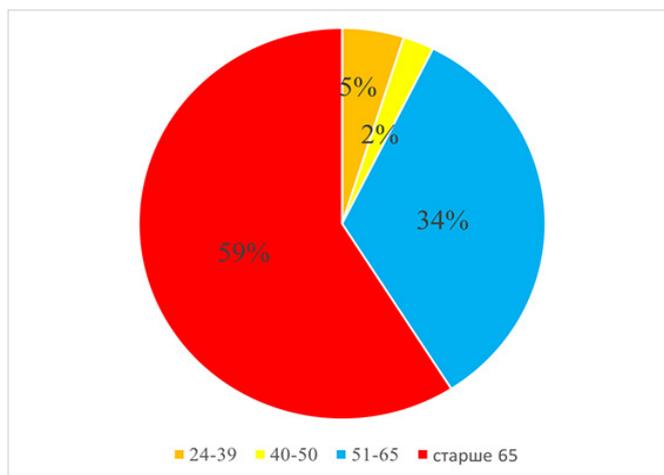


Рисунок 1 – Возрастное распределение больных с ишемическим инсультом, в процентах

Артериальная гипертензия, как фактор риска, обработана как средняя величина для каждой группы от максимального систолического давления в анамнезе каждого участника. Мерцательная аритмия по ЭКГ-признакам на момент исследования и в анамнезе – по результатам ЭКГ-Холтер мониторинга. Экстракраниальный атеросклеротический стеноз по результату ультразвукового сканирования регистрировался при наличии более 50 % стеноза или окклюзии магистральной экстракраниальной артерии на стороне пораженного полушария. Интракраниальный атеросклеротический стеноз подразумевал ускорение кровотока в пределах референсных значений для стеноза симптомной артерии ишемического инсульта. Открытое овальное окно регистрировалось по ЭхоКГ-результату. Курение, как фактор риска, считалось при выкуривании одной сигареты в день. Микроэмболическая нагрузка подразумевала микроэмболический сигнал (МЭС) в бассейне СМА в течение одного часа при билатеральном мониторинговании. Эти данные в виде диаграммы представлены на рисунке 2.

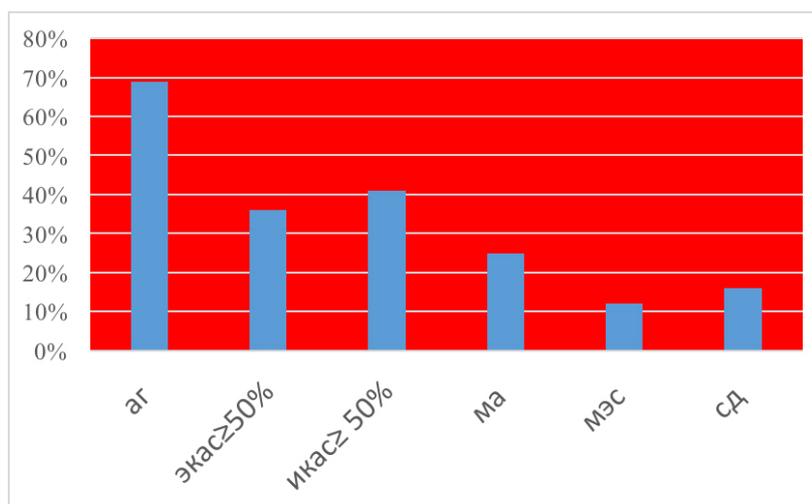


Рисунок 2 – Факторы риска инсульта в процентном соотношении в группе пациентов старше 65 лет, n = 72

Обсуждение. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что в Китае на атеросклероз внутричерепных артерий приходится около 33–50 % ишемических инсультов и более 50 % транзиторных ишемических атак, в Корее – 28–60 %, в Таиланде – около 48 % и в Сингапуре – 47 % [17].

Как сообщает Азиатско-Тихоокеанская организация по борьбе с инсультом, из 15 млн человек, ежегодно страдающих от инсульта во всем мире, 9 млн являются азиатами [18]. Уникальными особенностями инсульта в Азии являются высокая распространенность внутричерепного атеросклероза и геморрагического инсульта, влияние диетических привычек и привычек образа жизни, а также ряд генетических нарушений [19].

Shariat A. и другие методом ТКДС изучили распространенность стеноза внутричерепных артерий у пациентов с острым ишемическим инсультом [20] и получили сопоставимые результаты – 25,4 % с Zarei и коллегами из Ирана [21], которые обнаружили стеноз внутричерепных артерий в 29 % случаев среди 223 пациентов с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой.

Результаты наших исследований не противоречат данным литературы и указывают как на присутствие, так и на значимость гемодинамических маркеров внутричерепного стеноза, в целом. Учитывая неравномерность распределения пациентов по возрастным группам, гемодинамический маркер внутричерепного стеноза занимает второе место по встречаемости среди оцениваемых факторов риска ишемического инсульта, но как вероятный этиопатогенетический механизм занимает первое место среди основных рассматриваемых факторов (МЭС, ИКАС + ЭКАС, МА). Более того, вклад внутричерепного атеросклероза в долю всех инсультов, по нашим данным, может быть более значительным,

чем у атеросклероза экстракраниальной локализации. Такие выводы были сделаны на основании преобладания абсолютного количества гемодинамического маркера внутричерепного стеноза над количеством экстракраниального стенотического атеросклероза $\geq 50\%$.

Gujjar и другие сообщили, что среди 52 пациентов распространенность с ишемическими расстройствами в 86,5 % случаев имела признаки внутричерепного заболевания артерий [22]. Wityk и коллеги провели исследование у 672 пациентов с ишемическим инсультом в Пакистане и сообщили, что распространенность стеноза внутричерепных артерий составляла только 12 % [23].

Целью нашей работы был поиск гемодинамического маркера внутричерепного стеноза от показателя 50 % и более, вплоть до отсутствия кровотока.

В нашем исследовании выявлено акцентированное положительное взаимоотношение случаев внутричерепного маркера стеноза с уровнем артериального давления. Микроэмболический сигнал (МЭС) в совокупности четырех групп выявлен в 11 случаях инсульта в одной из МСА, при отсутствии анатомических изменений овального окна, при общем количестве пациентов с мерцательной аритмией у 19 (15 %) пациентов. За положительный результат внутричерепного стенотического потока в артерии мы использовали диагностические критерии на основе пиковой скорости систолического потока (PSV). ТКДС обладает возможностью коррекции угла измерения, что преодолевает основную проблему погрешности в измерениях скоростей кровотока. По данным литературы, Lien L.M. и Tsivgoulis G. сравнивали данные МРА и ТКДС 135 артерий у 120 пациентов с острым инсультом и показали, что скорректированные по углу скорости хорошо коррелируют с различными степенями стеноза на МРА ($p = 0,006$) [24, 25]. PSV в МСА с поправкой на угол > 120 см/с коррелирует с МРА, свидетельствующим о внутричерепном стенозе с высокой специфичностью (90,5 %) и положительным прогностическим значением (93,9 %), но относительно низкой чувствительностью (66,7 %; доверительный интервал 95 % = 61,2–69,5 %) и отрицательная прогностическая ценность (55,1 %) [24, 25].

Проспективное и многоцентровое исследование SONIA установило достоверность МРА и ТКДС для выявления внутричерепного артериального стеноза по сравнению с цифровой ангиографией вычитания (DSA). Однако критериями внутричерепного артериального стеноза $\geq 50\%$ в SONIA были средние скорости кровотока MFV- >100 см/с – МСА; > 90 см/с – во внутричерепной ICA; > 80 см/с – в VA/BA. Исследование SONIA установило, что как ТКДС, так и МРА могут надежно исключать наличие ICAS, а не их идентификацию [26, 27].

Заключение. Оценка мозгового кровотока в бассейне той или иной артерии в периоде завершения реактивно-адаптивных изменений кровотока методом ТКДС позволила нам предположить подтип ишемического инсульта, а также улучшить профилактику его повторных проявлений. Распространенность гемодинамического маркера внутричерепного стеноза заметно увеличивается с повышением возраста пациента и согласуется с повышением средней величины совокупного максимального систолического давления в анамнезе для каждого участника. Выявление микроэмболических сигналов в средней мозговой артерии при билатеральном мониторинговании является основанием для уточнения этиологического фактора или поиска ошибок в лечебной тактике в условиях Кыргызской Республики. Линейную скорость кровотока и его реакции на тестирующий агент можно использовать в качестве прогностического маркера, а также как критерий оценки эффективности терапевтических схем при лечении инсульта.

Таким образом, проведенные нами обследования в условиях низкой доступности современных радиологических методов дифференциальной диагностики подтипа ишемического инсульта в Кыргызстане позволили использовать метод ТКДС для выявления возможной причины ишемического инсульта. Разумеется, при наличии возможности проведения КТ или МРТ исследований, ТКДС включалось в состав комплексного обследования пациентов.

Литература

1. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2012. Available from: URL: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en
2. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators: Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 // *Lancet*. 2016; 388:1459–1544.
3. Kim B.J., Kim J.S. Ischemic stroke subtype classification: an asian viewpoint // *J Stroke*. 2014; 16:8–17.
4. Mehndiratta M.M., Khan M., Mehndiratta P., Wasay M. Stroke in Asia: geographical variations and temporal trends // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85:1308–1312.
5. Hashmi M., Khan M. & Wasay M. Growing burden of stroke in Pakistan: a review of progress and limitations // *Int. Stroke* 8, 575–581 (2013).
6. Turgumbaeva J.D., Акунбеков К.У., Тургумбаев Д.Д. The structure of the incidence and risk factors of stroke in Bishkek according to the register // *Vestnik KazNMU*. 2015. No. 3.
7. Ишемические атаки: клиническое руководство (госпитальный этап) / МЗ Кыргызской Республики; КГМИПпПК; НГ КР // *Вестник международного университета Кыргызстана*. Бишкек, 2017.
8. Gorelick P.B., Wong K.S., Bae H.J., Pandey D.K. Large artery intracranial occlusive disease: a large worldwide burden but a relatively neglected frontier // *Stroke*. 2008; 39: 2396–2399. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.505776 Link Google Scholar.
9. Wong LK. Global burden of intracranial atherosclerosis // *Int J Stroke*. 2006; 1: 158–159.
10. Shin D.H., Lee P.H., Bang O.Y. Mechanisms of recurrence in subtypes of ischemic stroke: a hospital-based follow-up study // *Arch Neurol*. 2005; 62: 1232–1237.
11. Bang O.Y., Lee P.H., Yoon S.R., Lee M.A., Joo I.S., Huh K. Inflammatory markers, rather than conventional risk factors, are different between carotid and mca atherosclerosis // *J Neurol Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76:1128–1134.
12. Bang O.Y. Intracranial atherosclerosis: current understanding and perspectives // *J Stroke*. 2014; 16: 27–35.
13. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association // *Stroke*. 2019; Oct 30.
14. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A. et al. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 // *Lancet*. 2014. January 18; 383 (9913): 245–54.
15. Country data – global atlas of medical devices 2014 update. Geneva: World Health Organization; 2014. URL: http://www.who.int/medical_devices/countries/en
16. Wasay M. et al. Stroke in South Asian countries // *Nat. Rev. Neurol.* advance online publication. 11 February 2014; DOI:10.1038/neurol.2014.13.
17. Philip B. Gorelick, MD, MPH; Ka Sing Wong, MD; Hee-Joon Bae, MD, PhD; Dilip K. Pandey, MD, PhD. Large Artery Intracranial Occlusive Disease A Large Worldwide Burden but a Relatively Neglected Frontier Bae // *Stroke*. 2008; 39: 2396–2399).
18. A message from the Asia Pacific Stroke Organization. URL: <http://www.theapso.com/message-from-secretary>
19. Kazunori Toyoda, MD; Masatoshi Koga, MD; Mikito Hayakawa, MD; Hiroshi Yamagami, MD. Acute Reperfusion Therapy and Stroke Care in Asia after Successful Endovascular Trials *Stroke*. 2015; 46:1474–1481. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008781.)
20. Shariat A., Niknam L., Izadi S., Salehi A. Prevalence of intracranial artery stenosis in Iranian patients with acute ischemic stroke using transcranial Doppler ultrasonography // *Iran J Neurol*. 2016. Jul 6; 15 (3):133–9.
21. Zarefi H., Ebrahimi H., Shafiee K., Aghili K. Intracranial stenosis in patients with acute cerebrovascular accidents // *ARYA Atheroscler*. 2008; 3 (3): 206–10.
22. Gujjar A.R., William R., Jacob P.C., Jain R., Al-Asmi A.R. Transcranial Doppler ultrasonography in acute ischemic stroke predicts stroke subtype and clinical outcome: a study in Omani population // *J Clin Monit Comput*. 2011; 25 (2):121–8.
23. Wityk R.J., Lehman D., Klag M., Coresh J., Ahn H., Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis // *Stroke*. 1996; 27 (11): 1974–80.
24. Lien L.M., Chen W.H., Chen J.R., Chiu H.C., Tsai Y.F., Choi W.M., Reynolds P.S., Tegeler C.H. Comparison of transcranial color-coded sonography and magnetic resonance angiography in acute ischemic stroke // *J. Neuroimaging*. 2001. Oct; 11 (4): 363–8.

25. *Tsivgoulis G., Sharma V.K., Hoover S.L., Lao A.Y., Ardelt A.A., Malkoff D. et al.* New Insight into Cerebrovascular Diseases: An Updated Comprehensive Review 24 Applications and advantages of power motion-mode Doppler in acute posterior circulation cerebral ischemia // *Stroke*. 2008; 39: 1197–1204.
26. *Feldmann E., Wilterdink J.L., Kosinski A., Lynn M., Chimowitz M.I., Sarafin J. et al.* The stroke outcomes and neuroimaging of intracranial atherosclerosis (SONIA) trial // *Neurology*. 2007; 68: 2099–2106.
27. *Zhao L., Barlinn K., Sharma V.K., Tsivgoulis G., Cava L.F., Vasdekis S.N. et al.* Velocity criteria for intracranial stenosis revisited: An international multicenter study of transcranial Doppler and digital subtraction angiography // *Stroke*. 2011; 42: 1–6.