

ТЕХНОЛОГИИ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МРТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕПЕРФУЗИИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

УДК 616-005.8

Маркдорф С.А.², Василькив Л.М.¹, Петровский Е.Д.¹, Предтеченская Е.В.², Савелов А.А.¹,
Станкевич Ю.А.¹, Тулупов А.А.¹, Штарк М.Б.³

¹ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН, г. Новосибирск.

²ФГАОУВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск.

³ФГБНУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск.

FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE FOR ASSESSING THE EFFECTIVENESS OF SURGICAL REVASCULARIZATION AFTER ISCHEMIC STROKE

Markdorf S.A.², Vasil'kiv L.M.¹, Petrovskij E.D.¹, Predtechenskaja E.V.², Savelov A.A.¹, Stankevich J.A.¹, Tulupov A.A.¹,
Shtark M.B.³

¹FSBIS International Tomography Center SB RAS, Novosibirsk

²FSAEI HPE Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk

³FSBSI Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Novosibirsk.

Введение.

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одной из ведущих причин смерти не только в России, но и в мире. В Российской Федерации показатели летальности составляют 374 на 100 тысяч населения [1]. В Соединенных Штатах Америки (США) около 795 тысяч людей страдают от инсульта ежегодно, приводя к инвалидизации огромное число активных и работоспособных граждан, которые вынуждены остаток жизни провести в борьбе с последствиями заболевания [2, 3]. Ежегодные затраты на лечение инсульта в США составляют 34 миллиарда (млрд.) долларов [2], а в РФ – 63,4 млрд. рублей [4], что наносит существенный экономический ущерб любому государственному бюджету. На протяжении длительного времени для лечения использовали исключительно консервативный подход, однако стандартная медикаментозная терапия не позволяет восстановить кровоток, чтобы улучшить перфузию ишемизированной области головного мозга.

В 1967 году впервые была предложена и выполнена операция по наложению экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза (ЭИКМА) [5] между бассейнами наружной и внутренней сонных артерий, которая

позволила создать обходной поток крови к пострадавшей ткани мозга (M.G. Yazargil) [5]. На протяжении более чем сорока лет этот метод претерпевал различные периоды внедрения в клиническую практику, однако он остается предметом спора по сей день.

1. Интракраниальный восстановительный микрососудистый анастомоз (ЭИКМА): история и анализ. Развитие компьютерных технологий и магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяет проводить мониторинг эффективности этой операции, существуют многочисленные противоречивые исследования, посвященные анализу всех аспектов микрососудистого анастомоза. Впервые попытка оценить эффективность ЭИКМА в мировой литературе предпринята в 1985 году, ее цель состояла в проверке гипотезы о том, что анастомоз между поверхностной височной артерией (ПВА) и корковой ветвью средней мозговой артерии (СМА) может снизить риск развития повторного ишемического события и число летальных исходов после инсульта [6]. Критериями выбора больных являлось наличие ОНМК по ишемическому типу, транзиторные ишемические атаки (ТИА) или инфаркт сетчатки при атеросклеротическом сужении или окклюзии сосудов магистральных сосудов. В наблюдении

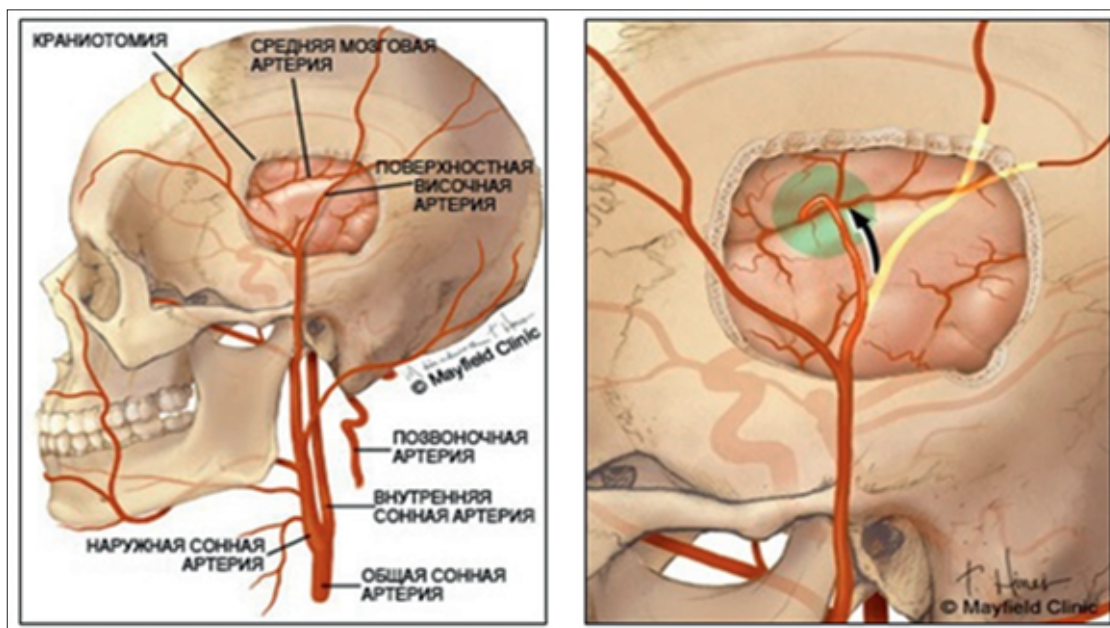


Рис. 1. Экстра-интракраниальный микрососудистый анастомоз между корковой ветвью средней мозговой артерии из бассейна внутренней сонной и поверхностной височной артерией из коллатерали наружной сонной артерии.

нии участвовали 808 человек. В первые 30 дней после проведения операции по наложению анастомоза общее количество ишемических осложнений составило 12,2%, в 4,5% случаев развился обширный инсульт. Показатель смертности в послеоперационной группе составил 1,1%. В группе больных, получавших медикаментозную терапию, количество ишемических осложнений в первые 30 дней после начала исследования составило 3,4%, у 1,3% больных наблюдались обширные инсульты. После консервативного лечения зафиксирован только один случай смерти в результате развития у пациента инфаркта миокарда, таким образом, по данным этого исследования, анастомоз не улучшает прогноз и не оказывает протективного эффекта относительно будущих ишемических осложнений [6].

Публикация эта была воспринята неоднозначно и подверглась многочисленным критическим отзывам, которые сводились к некорректному распределению участников исследования по группам без учета реальной степени риска.

С другой стороны представлено, большое число случаев успешного результата операции по наложению анастомоза и ее эффективности в восстановительном периоде ишемического инсульта. Описан случай, в котором пациент 65-летнего возраста обратился с жалобами на слабость и головную боль; удалось выяснить, что больной перенес инсульт, судя по описанию, у него неоднократно случались ТИА, по поводу которых он наблюдался в стационаре. При осмотре было обнаружено нарушение речи и носогубное сглаживание, исчезнувшие на следующие сутки. Больному были назначены исследования, в том числе ангиография, в ходе которой обнаружили окклюзию левой внутренней сонной артерии и сниженный цереброваскулярный резерв. Проведена ЭИКМА, операция и восстановительный период прошли успешно, в течение 5 месяцев не наблюдалось новых ТИА или инсультов [7].

Существуют и другие, небольшие по количеству пациентов, исследования, показывающие преимущество

ЭИКМА в сравнении с консервативной терапией. В работе [8] с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) продемонстрировано улучшение гемодинамики и метаболических процессов после наложения анастомоза. В другом наблюдении на протяжении 30 месяцев после сосудистого шунтирования у больных не наблюдалось новых нарушений мозгового кровообращения или каких-либо иных ишемических осложнений [9]. Наконец, другая «команда» доложила о 20 пациентах, перенесших ЭИКМА по поводу окклюзии сонных артерий и болезни Мойя-Мойя, в этой группе также отсутствовали повторные ОНМК или ТИА [10].

Существуют публикации, свидетельствующие не только о благоприятном прогнозе больных после ЭИКМА, но и о восстановлении утраченных функций в результате происшедшего инсульта [11].

В 2006 году были опубликованы результаты большого японского рандомизированного интернационального исследования ЭИКМА (Japanese EC-IC Bypass Trial (JET)) [12]. 206 пациентов с серьезными нарушениями церебрального кровообращения, вызванными окклюзией магистральных артерий, были разделены на две группы – с выполнением операции по наложению анастомоза и для сравнения со стандартной консервативной терапией. Летальность в первые 30 суток в послеоперационной группе составила 5%, в отличие от группы больных, получавших медикаментозное лечение, где уровень смертности достиг 14%. Исследование JET продемонстрировало снижение смертности и количества новых ишемических инсультов не только в ближайший месяц, но и в течение 2-х послеоперационных лет [13, 14].

Недавно большое интернациональное рандомизированное исследование по хирургическому излучению окклюзии сонных артерий закончилось в 2011 году (The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial (COSS)), вызвав широкий резонанс медицинской общественности: сравнивались 2 группы пациентов (195 человек): после наложения ЭИКМА и получения стандартной медикаментозной терапии. Для опреде-

ления соответствия больных критериям для участия в исследовании проводили несколько дополнительных обследований, в том числе, ПЭТ и измерение фракции содержания кислорода в крови. В ходе мониторинга контролировали факторы риска развития инсульта: артериальное давление с верхней границей 130/85 мм рт. ст., содержание липопротеидов низкой плотности до 100 мг/дл, триглицериды на уровне 150 мг/дл, концентрация гемоглобина А1с не более 7%. В течение 30 – 60 дней после операции ЭИКМА было сделано повторное ПЭТ, каждые 3 месяца в течение 2 лет больных осматривали на предмет возникновения новых инсультов. В группе, подвергшейся хирургическому вмешательству, проводили доплеровское исследование для проверки работы анастомоза. По результатам ЭИКМА, несмотря на отличное состояние анастомоза и улучшение гемодинамической циркуляции, операция не была оценена как эффективный способ предотвращения повторных ОНМК, как в раннем послеоперационном периоде, так и в течение 2 лет. Смертность в группе оперированных больных составила 14,5% в течение первых 30 дней после наложения анастомоза и 12% на протяжении 24 месяцев исследования; в группе консервативной терапии, летальность в первые 30 дней после начала эксперимента составила 2%, что достоверно меньше, чем в группе с ЭИКМА [15].

Тем не менее, несмотря на изложенные отрицательные отзывы, имеют место другие суждения по этому вопросу, так Hänggi D. и Sepideh A. [16, 17] замечают, что модель исследования COSS построена неправильно и требует дальнейшей доработки. Широкое применение ЭИКМА в популяции приводит к хорошим показателям восстановления гемодинамики в головном мозге и низкому уровню послеоперационной летальности. Очевидно, что эта проблема заслуживает дальнейшего изучения по мере развития и усовершенствования техники операции и методов скрининга [16, 17].

2. Показания к ЭИКМА. Существуют данные, которые необходимо учитывать, прежде чем прибегнуть к восстановительной операции по наложению ЭИКМА. Первый показатель – фактор экстракции кислорода (oxygen extraction fraction (OEF)), отражающий потребности ткани головного мозга [18], второй – цереброваскулярная реактивность (cerebrovascular reactivity to acetazolamide (CVR)): в состоянии нормы при введении вазодилатора (ацетозоламид) сосуды головного мозга реагируют расширением, что приводит к увеличению скорости кровотока (cerebral blood flow (CBF)). Изменение этих показателей у больных с окклюзией, стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) или СМА свидетельствует о большом риске развития повторного ишемического инсульта [19]. Стоит отметить, что уровень OEF не зависит от CVR и при его снижении может оставаться в пределах референсных значений, что привело к выводу о необходимости определения этих характеристик, прежде чем рекомендовать наложение анастомоза (возможно с помощью ПЭТ) [20]; снижение значений CVR и подъем уровня OEF, следует считать показанием к выполнению хирургической реперфузии методом наложения ЭИКМА. В эксперименте S. Kuroda et al. показано, что выполнение операции при наличии вышепредставленных условий достоверно снижает риск развития повторного инсульта [21].

Группа врачей из Иллинойса (Чикаго) поделилась опытом в выборе способа лечения больных с окклюзией ВСА, предлагая ряд необходимых обследований и на-

чало лечения с усиленной медикаментозной терапии, прежде чем прибегнуть к операции по наложению ЭИКМА. Лишь, в случае неэффективности консервативных методов, прогрессировании симптомов окклюзии и превосходстве результатов хирургического лечения над факторами риска, рекомендовать наложение микрососудистого анастомоза [22].

С появлением функциональной МРТ (фМРТ) появилась реальная возможность идентифицировать *on line* реакцию любого участка головного мозга в ответ на любое вмешательство, количественно и качественно оценить степень восстановления функционального состояния различных областей мозговой ткани, пострадавшей в результате инсульта.

Из всего сказанного следует, что проблема роли и места операции по наложению ЭИКМА в процессе восстановления больных после инсульта до сих пор остается нерешенной. На фоне этого предложенная нами публикация нам видится актуальной, ибо включает в обиход объективные современные технологии оценки эффективности анастомоза, которые позволят расширить диапазон поисков в этой области, функциональная МРТ как раз и является наиболее удачным вариантом наблюдения за восстановлением функциональной активности участков головного мозга, пострадавших в результате инсульта.

Материалы и методы. Цель исследования состояла в оценке средствами и методами функциональной МРТ эффективности хирургической реперфузии у больных в восстановительном периоде ишемического инсульта. Для изучения функционального состояния различных областей головного мозга после перенесенного ОНМК сформировано две группы пациентов, идентичных по возрасту, патогенетическому варианту и давности ишемического инсульта, а также характеру поражения мозговой ткани. Критерии вхождения в исследование были следующими: характер восстановительного периода после перенесенного ишемического инсульта, атеротромботический тип инсульта в бассейне СМА с развитием полушарного территориального инфаркта мозга, диагноз которого подтвержден данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

В первую группу отобраны 11 больных, которым после перенесенного инсульта была выполнена операция по наложению ЭИКМА, и у которых очаг инсульта захватывал переднюю центральную извилину до субкортикальной области, что соответствует бассейну СМА. Помимо визуализации очага инфаркта, перед оперативным вмешательством проведены исследования, оценивающие состояние кровотока в магистральных артериях области шеи и головы (ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий, транскраниальное дуплексное сканирование, МСКТ с ангиографией), что подтверждало наличие гемодинамических нарушений, проявляющихся в виде стеноза (более 75% просвета) или окклюзии на различных уровнях бассейна ВСА.

Протокол операции имел стандартный характер: анастомоз накладывался между ПВА и корковой ветвью СМА, послеоперационный период протекал без особенностей.

У четырех человек из этой группы имелись результаты фМРТ-исследования, которое проведено перед операцией, у шести – фМРТ в период раннего послеоперационного периода, всем (11 человек) сделано фМРТ-исследование в восстановительном периоде ишемического инсульта продолжительностью до года.

Во вторую группу (8 человек) вошли пациенты, перенесшие ишемический инсульт, но без проведения операции по наложению ЭИКМА; они получали консервативную терапию, не включавшую тромболитис. В результате инсульта здесь также была поражена зона передней центральной извилины с вовлечением субкортикальных участков, ответственных за двигательную функцию конечностей на противоположной стороне. Время проведения фМРТ исследования в этой группе соответствовало восстановительному периоду ишемического инсульта продолжительностью более года.

Как известно, физическая основа технологии фМРТ заключается в разнице магнитных сигналов, зависящих от степени насыщения гемоглобина кислородом, что позволяет обнаружить активность конкретного участка головного мозга. Феномен этот получил название *blood oxygen leveling dependent (BOLD)*. Функциональная МРТ была проведена на 1,5 Т магнитно-резонансном томографе *Achieva Nova Dual (Philips, Нидерланды)*, в институте «Международный томографический центр» СО РАН, с использованием 8-канальной головной приемной катушки. В начале каждой сессии были получены анатомические изображения высокого разрешения методом T1 TFE (матрица 256x256, 54 среза, размер вокселя 1x1x3 мм). Для получения фМРТ-изображений использовалась эхопланарная (EPI) последовательность (матрица 64x64, 35 срезов, размер вокселя 4x4x4 мм, время повторения TR=3500 мс, время эха TE=50 мс) с подавлением жира по методике SPIR. В течение 14 минут регистрировались 240 динамических трехмерных кадров.

Участник исследования располагался в магнитной катушке с косым зеркалом, позволявшим наблюдать монитор, на котором под управлением программы *Presentation (NeuroBehavioral Systems, США)* демонстрировались команды, например, "слева", "справа". Участники были проинструктированы выполнять короткие нажатия левой или правой кистью в ответ на соответствующую команду. Временной шаг команд составлял 4 секунды, при этом, для исключения эффекта ожидаемого действия, вероятность предъявления команды была установлена близкой к 50%, т.е. половина интервалов между командами была действительно равна 4 секундам, четверть интервалов – 8 секундам и т.д.; команды для левой и правой руки были рандомизированы.

Такая конструкция эксперимента позволяла в течение каждого 28-секундного цикла регистрировать 8 кадров (8*3,5 сек) и до 7 откликов на команды (7*4 сек), таким образом, что временной интервал между командой и последующей регистрацией кадра пробегае все значения от 0 до 3 сек с шагом 0.5 сек, что позволяет детально учесть индивидуальные особенности функции гемодинамического отклика. Получаемые данные в формате DICOM были преобразованы в формат ANALYZE при помощи утилиты *MRIconvert*. Дальнейшая обработка выполнена в программном пакете *Statistical parametrical mapping (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London, UK)*, исполняемом в среде *Matlab (Mathworks Inc.)*. Были использованы стандартные значения параметров, если не указано иначе.

Скорректировано взаимное расположение кадров для устранения последствий движений головы испытуемых, после чего изображения приведены стандартному координатному пространству (*MNI, Montreal Neurological Institute*) с изотропным разрешением 2 мм и сглажены пространственным фильтром с гауссовым ядром шири-

ной на полувысоте 8мм, затем к данным был применен фильтр высоких частот с периодом отсечения 128с.

На индивидуальном уровне задачи моделировались сверткой стандартной функции гемодинамического ответа и импульсной функции, соответствующей командам "лево", "право", в качестве регрессоров были также включены параметры коррекции движения головы (3 параметра смещения и 3 – вращения).

Анализ и визуализация полученных результатов проводились с использованием программы *xjview8*. Для заданных порогов достоверности были получены посрезовые изображения областей активации, а также подсчитано количество условно активированных вокселей в ряде областей, присутствующих во встроенных атласах программы *xjview (AAL, Automated Anatomical Labeling, Talairach и атлас полей Бродмана)*. Для оценки восстановления нейрональной активности у всех пациентов изучены три области, представляющие наибольший интерес (передняя центральная извилина, дополнительная моторная кора и контрлатеральная прецентральная извилина). Статистическая обработка полученного материала в виде диаграмм выполнена в операционной системе *Windows 7* и программного обеспечения *Microsoft Word, Excel; Statistica Trial 12.0*.

Вторым исследовательским действием, использованным в ходе исследования, естественно, был неврологический осмотр, с помощью которого производилась оценка двигательной сферы по 5-и бальной шкале. Особое внимание уделялось оценке объема активных и пассивных движений, силы, тонуса и глубоких рефлексов. В качестве основной характеристики восстановления моторной функции верхней конечности выбрана сила, оцениваемая в баллах (от 0 до 5).

Больным из первой группы проведено исследование неврологического статуса до операции (данные выписных эпикризов) и в восстановительном периоде инсульта. Результаты проанализированы, обработаны статистически и представлены в виде таблиц и графиков с помощью операционной системы *Windows 7* и программного обеспечения *Microsoft Word, Excel; Statistica Trial 12.0*.

Результаты и обсуждения. Для статистической обработки результатов фМРТ больных из группы 1 до операции, после хирургической реперфузии и в восстановительном периоде был использован непараметрический критерий Фридмана, предназначенный для малых зависимых выборок. Исследованы три области коры головного мозга, представляющие наибольший интерес.

Диаграмма 1 демонстрирует уровень нейрональной активности (в вокселях) в очаге инфаркта: – прецентральная извилина – по отношению к различному времени обследования больных (до операции, после реперфузии или в восстановительном периоде). Передняя центральная извилина – первичный проекционный центр, ответственный за моторную функцию конечностей противоположной стороны тела. Нейроны V слоя передней центральной извилины – большие пирамидные клетки – дают начало главному двигательному тракту – кортикомускулярному пути, регулирующему произвольные движения конечностей, туловища, языка и лица.

Анализ этой диаграммы наглядно демонстрирует, что в раннем послеоперационном периоде среднее значение активации нейронов в прецентральном извилине увеличивается в несколько раз в сравнении с дооперационным периодом. Но на восстановительном этапе, который отдален от острой стадии на 12 месяцев,

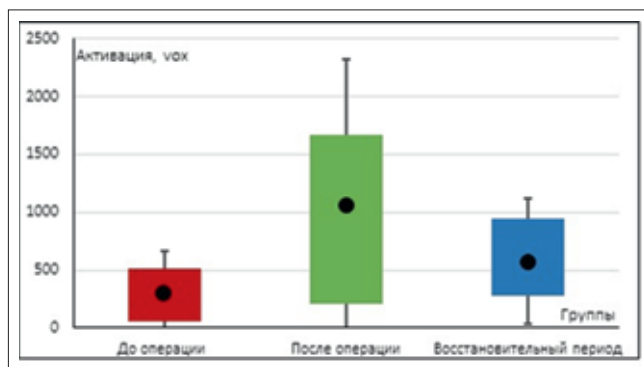


Диаграмма 1. Изменение нейрональной активности в прецентральной извилине у больных, перенесших инсульт, до оперативного лечения, после операции и в восстановительном периоде.

происходит «торможение» среднего значения нейрональной активности в передней центральной извилине по сравнению с ранним послеоперационным периодом в 2 раза. Достоверный пик активации коры после операции связан, очевидно, с возбуждением соседних нейронов, находящихся в состоянии метаболического снижения, но не гибели, в зоне динамической ишемии. На наш взгляд, это свидетельство колоссального резерва зоны «терапевтического окна», которое выходит далеко за пределы стандартных 4 – 6 часов.

Система ЭИКМА создала новый полноценный обходной ток крови, захватывающий стратегические, пограничные с инфарктом, зоны, способные быть функционально эквивалентными погибшим апоптозным нейронам, в восстановительном периоде происходит снижение среднего значения нейрональной активности. Вероятно, сразу после выполнения операции по наложению ЭИКМА система сонной артерии адаптируется к новому потоку, поэтому возникает пик активации в раннем послеоперационном периоде. Затем нейрональная активность начинает снижаться, либо вследствие продолжающегося прогрессивного развития основного заболевания (атеротромботической окклюзии), либо это следствие ухудшения полноценности гемодинамики в шунтирующем сосуде.

Заметим, что анализируемый функциональный дефицит не сопровождался клинической верификацией, то есть не усугублял степени пареза и, соответственно, не был связан с гемодинамической. Прогностическое значения снижения нейрональной активности в этой зоне по данным фМРТ, опережающее клинические изменения, трудно переоценить.

На Диаграмме 2 представлены результаты динамического сравнения характера нейрональной активности в дополнительной моторной коре у больных. Как известно, эта область является вспомогательной, содержит двигательные нейроны и способствует координации и планированию моторных задач у здоровых людей и формированию опыта движения, следовательно, может принимать активное участие в восстановлении утраченных двигательных функций после инсульта. Результаты активации, полученные в дополнительной моторной коре, сходны с данными фМРТ по прецентральной извилине и не отражают ожидаемого увеличения нейрональной активности в восстановительном периоде ишемического инсульта. Динамика нейрональной активности в зависимости от времени проведения фМРТ демонстрирует некоторое увеличение активации:

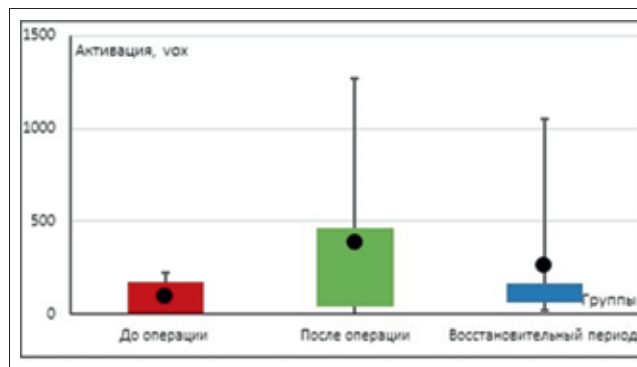


Диаграмма 2. Изменение нейрональной активности в дополнительной моторной области у больных, перенесших инсульт, до оперативного лечения, после операции и в восстановительном периоде.

от 200 до операции, до 500 вокселей после, но снижение относительно исходного дооперационного уровня в восстановительном периоде. Таким образом, дополнительная двигательная кора не показала ожидаемой активности клеток, имеющих потенциально высокую специфическую идентичность с клеточными элементами передней центральной извилины, цифровые показатели этой зоны коры в сравнении с прецентральной извилиной отражают реальную картину гемодинамики в перифокальной зоне.

Третья исследуемая зона – это участок коры головного мозга, контрлатеральный очагу инсульта, то есть здоровая область, где находится представительство неповрежденных двигательных нейронов верхней конечности противоположной стороны. Есть достаточное количество сведений, в которых показано, что здоровая область коры головного мозга противоположной стороны в большинстве случаев восполняет часть двигательных функций пострадавшей верхней конечности, это происходит, в первую очередь, благодаря наличию мощных комиссуральных межполушарных связей в составе мозолистого тела. При повреждении двигательного центра происходит усиление связи пострадавшей конечности с этой областью мозга и гиперсинхронизация активности противоположной зоны коры. Показано, что после ОНМК активность нейронов в контрлатеральной области повреждения возрастает, но со временем по мере восстановления функции пострадавшей конечности становится ниже.

На диаграмме 3 отчетливо видно существенное снижение нейрональной активности коры в неповрежденной контрлатеральной зоне, аналогичное по степени зоне инфаркта. Это же сходство сохраняется в послеоперационном периоде, как по существу, так и в цифровом выражении в виде роста активности клеток здоровой стороны. Практически зеркальное отражение картины фМРТ «зона инфаркта – контрлатеральная зона» является наглядным свидетельством зависимости этих зон друг от друга, обеспечивая безграничные возможности будущих реабилитационных программ и методов лечения. Достоверное снижение нейрональной активности в области контрлатеральной инсульта у больных в восстановительном периоде является, очевидно, хорошим прогностическим признаком и соответствует описанным в литературе данным ($p < 0.05$).

В качестве метода статистической обработки результатов групп 1 и 2 использован U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок. Ана-

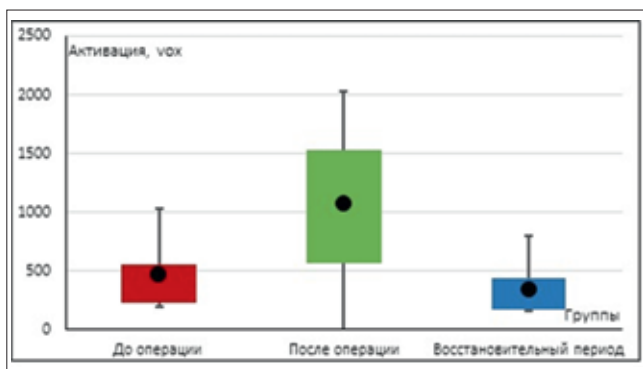


Диаграмма 3. Изменение нейрональной активности в неповрежденной прецентральной извилине контралатерального полушария головного мозга у больных, перенесших инсульт, до оперативного лечения, после операции и в восстановительном периоде.

лиз данных выполнен по трем областям коры, представляющим наибольший интерес для изучения моторной функции верхних конечностей.

На изображении, полученном с помощью фМРТ, наблюдается явное увеличение активации в области очага инсульта у больных, не подвергавшихся хирургическому лечению (рис. 2). Этот факт подтверждают и данные статистической обработки, демонстрирующие более низкий уровень активации в группе больных инсультом после ЭИКМА в сравнении со второй группой ($p < 0.05$).

Эти результаты можно объяснить тем, что пациенты, которым произведено хирургическое лечение наложением ЭИКМА, изначально имели более серьезные гемодинамические нарушения (стеноз или окклюзию сосудов бассейна ВСА на различных уровнях), чем больные, лечившиеся без операции. В этом случае обходной анастомоз не компенсирует перфузию мозга при сохранении более дистальной окклюзии. Помимо этого, важную роль в процессах восстановления играет формирование коллатералей и анастомозов между сосудами в различных областях головного мозга. При длительной окклюзии успевает сформироваться множество межсосудистых анастомозов, и тогда выключение из кровото-

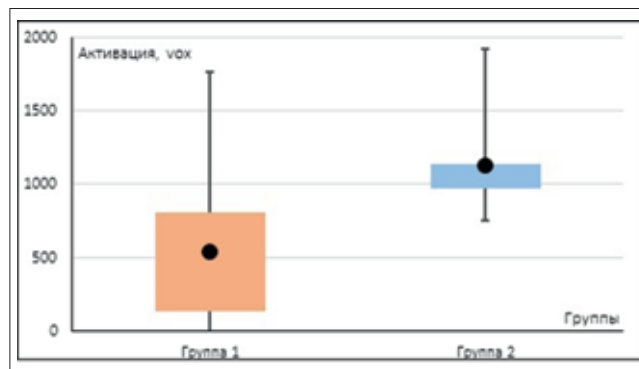


Диаграмма 4. Сравнительные изменения нейрональной активности в прецентральной извилине у больных после операции и консервативной терапии.

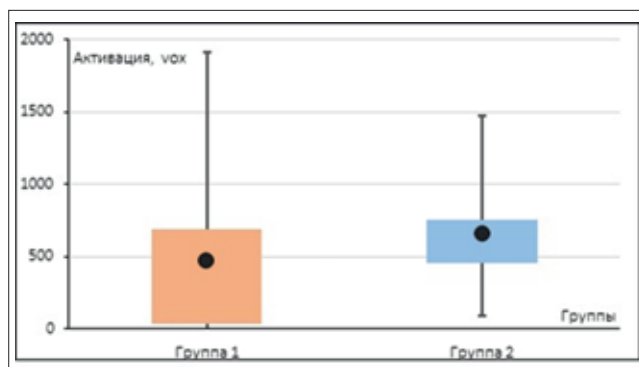


Диаграмма 5. Изменение нейрональной активности в дополнительной моторной коре у больных после операции и консервативной терапии.

ка какой-либо артериальной ветви нанесет менее значительное повреждение участку мозга, соответственно и восстановление будет развиваться быстрее. Если же коллатерали не успеют сформироваться или их окажется недостаточно, последствия инсульта будут более серьезными.

Диаграмма 5 демонстрирует сравнение групп 1 и 2 по уровню активации в дополнительной моторной коре. Наблюдается недостоверное увеличение активации у

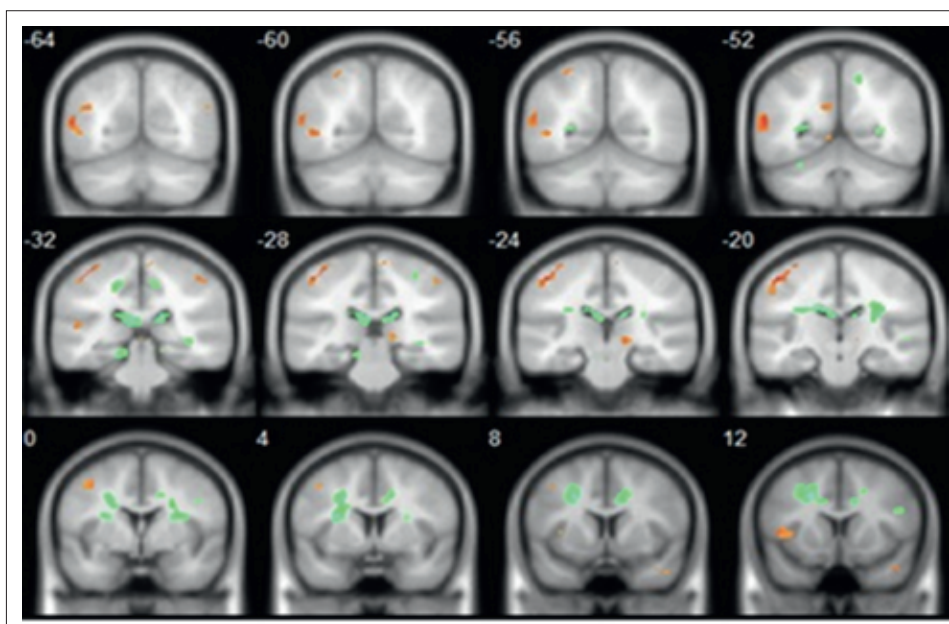


Рис. 2. Сравнение данных фМРТ у больных после операции и консервативной терапии.

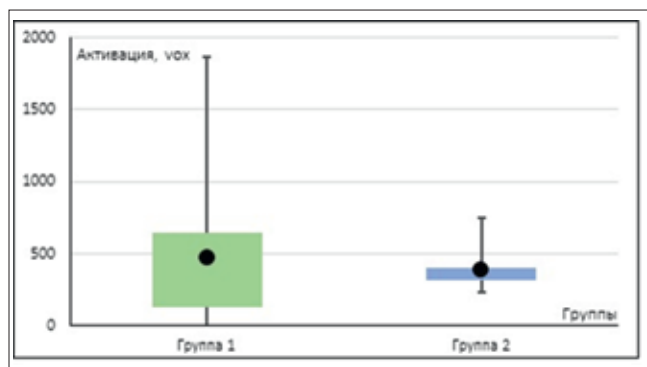


Диаграмма 6. Изменение нейрональной активности в неповрежденной прецентральной извилине контрлатерального полушария головного мозга у больных после операции и консервативной терапии.

второй группы, получавшей медикаментозное лечение, что объясняется значительно большей сохранностью клеток дополнительной зоны, вид терапии для которой не имеет существенного значения.

На диаграмме 6 показан уровень нейрональной активности в контрлатеральном полушарии у больных из 1-й и 2-й групп. Среднее значение активации здесь находится приблизительно на одном уровне у больных после операции и после консервативной терапии.

Для статистической обработки результатов неврологического осмотра у больных из группы 1 использован парный t-критерий Стьюдента для сравнения двух выборок; данные представлены в виде графика, отражающего разницу между силой (в баллах) в пострадавшей верхней конечности у больных до и после операции (в восстановительном периоде).

При сравнении данных неврологического статуса у 50% больных не было обнаружено никаких изменений в силе пострадавшей верхней конечности, у 30% произошло снижение силы от 1 до 2 баллов. Реальная оценка неврологического статуса (степени пареза в баллах) до и после шунтирования сосуда оказывается следующей: у 50% больных степень пареза не изменилась, у 30% произошло усугубление, а у 20% частичный регресс (положительная динамика). Эти результаты делают сомнительным однозначность выбора ЭИКМА в качестве метода реперфузии с надеждой на восстановление утраченных функций, поверхностная оценка экономических затрат исключает ЭИКМА из числа мероприятий, обеспечивающих первостепенную программу восстановления движений.

Представленные результаты оценки данных фМРТ для трех моторных зон коры в динамике (по отношению к сроку операции) позволяют заключить следующее: наиболее активными областями коры является контрлатеральная зона: активация нейронов после ЭИКМА в этих клетках отражает, с одной стороны, возможности оперативной реперфузии с формированием гиперстимуляции в зоне контрлатерального очага, с другой, – диагностический диапазон фМРТ, который можно считать методом выбора в поиске зоны коры, на которую должна быть направлена стимулирующая активность в задаче восстановления движений паретической конечности. Клиническая эффективность ЭИКМА, составляющая 20%, не отличается от результатов терапевтическо-

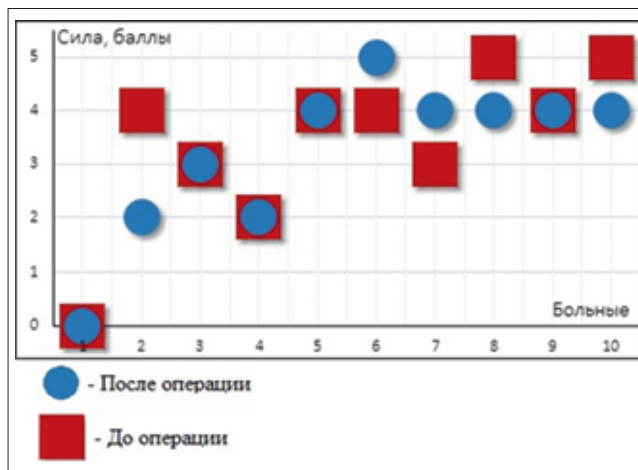


Диаграмма 7. Сравнение неврологического статуса больных до и после хирургической реперфузии.

го варианта базовых и дифференцированных методов лечения ишемических инсультов. Поэтому выполнение ЭИКМА, очевидно, должно стать нейрохирургическим вмешательством для лечения ишемического инсульта при строгом отборе больных с дооперационной локализацией всех точек окклюзии, как с больной, так и здоровой стороны. Функциональная МРТ может выступать базовой технологией оценки функционального состояния коры в зонах инфаркта областей, динамической ишемии и контрлатеральной территории коры.

Выводы.

1. Хирургическая реперфузия привела к частичному восстановлению двигательной функции пострадавшей верхней конечности у 20% больных (на 1 балл).

2. По данным фМРТ, достоверное увеличение активации нейронов продемонстрировано в очаге инфаркта у больных, получавших консервативную терапию, в отличие от пациентов, перенесших хирургическую реперфузию ($p < 0,05$). В дополнительной моторной зоне и контрлатеральной коре достоверной активации нейронов не зарегистрировано.

3. Динамическое наблюдение больных до операции, после наложения анастомоза и в восстановительном периоде инсульта не показало достоверного увеличения нейрональной активности во всех исследуемых областях коры больших полушарий головного мозга ($p < 0,05$).

4. Низкая эффективность хирургической реперфузии связана с поздними сроками проведения операции, не учитывающими возможностями «терапевтического окна» и площади распространения инфаркта.

Представленные результаты и выводы являются лишь начальным этапом предстоящей работы, в ходе которой необходимо увеличить количество пациентов в отдельных группах и расширить диапазон исследований. Вопрос о необходимости проведения операции по наложению ЭИКМА остается дискуссионным к настоящему времени и заслуживает пристального внимания исследователей и нейрохирургов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО России по теме 0333-2014-0003 в фундаментальной части, гранта РФФИ 14-04-00480 в части работ по магнитно-резонансной томографии и гранта Российского научного фонда (проект №14-35-00020) в части клинического анализа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Стародубцева О.С., Бегичева С.В.; Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий; *Фундаментальные исследования*; 2012; № 8-2: 424-427.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J-P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Willey J.Z., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B.; Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association; 2015; № 131: 29–322.
3. La C, Young BM., Garcia-Ramos C, Nair VA, Prabhakaran V.; Characterizing Recovery of the Human Brain following Stroke: Evidence from fMRI Studies. In: Elsevier, *Imaging the Human Brain in Health and Disease*; 2014.
4. Инсульты: статистика и актуальность для нашей страны; *Неврология и ревматология*; 2014; № 2: 24-25.
5. Yasargil M.G.; Anastomosis between the superficial temporal artery and a branch of the middle cerebral artery. In: Yasargil M.G., *Microsurgery Applied to Neurosurgery*; 1969.
6. The EC/IC Bypass Study Group; Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke – Results of an international randomized trial; *N. Engl. J. Med.*; 1985; № 313 (19): 1191-1200.
7. Smith R.D.; Extracranial-intracranial bypass in cerebral ischemia; *Ochsner J.*; 2003; № 5: 31 – 36.
8. Powers W.J., Martin W.R., Herscovitch P., Raichle M.E., Jr, Grubb R.L.; Extracranial-intracranial bypass surgery: hemodynamic and metabolic effects; *Neurology*; 1984; № 34 (9): 1168-1174.
9. Anderson, D.E., McLane, M.P., Reichman, O.H., Origitano T.C.; Improved cerebral blood flow and CO2 reactivity after microvascular anastomosis in patients at high risk for recurrent stroke; *Neurosurgery*; 1992; № 31 (1): 26-33.
10. Nussbaum E.S., Erickson D.L.; Extracranial-intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease refractory to maximal medical therapy; *Neurosurgery*; 2000; № 46 (1): 37-43.
11. Rhodes R.S., Spetzler R.F., Roski R.A.; Improved neurologic function after cerebrovascular accident with extracranial-intracranial arterial bypass; *Surgery*; 1981. № 90 (2): 433-438.
12. Ogasawara K., Okawa A.; JET-Study (Japanese EC-IC Bypass Trial); *Nippon Rinsho*; 2006; № 64 (7): 524–527.
13. Castro-Flores J.A., Roelke C.E., Falcão L. F., de Souza R.B., Moon T.Y., Santos R., de Aguiar G.B., Nobrega B.; Role of the emergency extra-intracranial bypass in acute occlusive arterial disease: evidence in the literature as to the benefit to young patients and an illustrative case of a patient with extra- and intracranial traumatic internal carotid artery occlusion; *Arq. Bras. Neurocir.*; 2014; № 33 (1): 36-41.
14. Jinnouchi, J., Toyoda, K., Inoue, T., Fujimoto S., Yasumori S., Ibayashi S., Iida M., Okada Y.; Changes in Brain Volume 2 Years after Extracranial-Intracranial Bypass Surgery: A Preliminary Subanalysis of the Japanese EC-IC Trial; *Cerebrovasc. Dis*; 2006; № 22 (2-3): 177–182.
15. Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L., O Videen T., Jr, Harold P.A., Derdeyn C. P.; Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia: The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial; *JAMA*; 2011; № 306 (18): 1983-1992.
16. Hänggi D., Steiger H.J., Vajkoczy P.; EC-IC bypass for stroke: is there a future perspective?; *Acta Neurochir*; 2012; № 154 (10): 1943–1944.
17. Sepideh A., Barker F.G., Charbel F.T., Jr, Connolly E.S., Morcos J.J., Thompson B.G.; Extracranial-Intracranial Bypass for Stroke—Is This the End of the Line or a Bump in the Road?; *Neurosurgery*; 2012; № 71 (3): 557–561.
18. Gupta A., Baradaran H., Schweitze, A.D., Kamel H., Pandya A., Delgado D., Wright D., Hurtado-Rua S., Wang Y., Sanelli P.C.; Oxygen Extraction Fraction and Stroke Risk in Patients with Carotid Stenosis or Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Am. J. Neuroradiol*; 2014; № 35 (2): 250-255.
19. Ogasawara, K., Ogawa, A., Yoshimoto, T. Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide and Outcome in Patients With Symptomatic Internal Carotid or Middle Cerebral Artery Occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study; *Stroke*; 2002; № 33 (7): 1857-1862.
20. Grubb R.L., Jr, Derdeyn C.P., Fritsch S., Carpenter D.A., Yundt K.D., Videen N.O., Spitznagel E.O., Powers W.J.; Importance of Hemodynamic Factors in the Prognosis of Symptomatic Carotid Occlusion; *JAMA*; 1998; № 280 (12): 1055-1060.
21. Kuroda S., Kawabori M., Hirata K., Shiqi T., Kashiwazaki D., Houkin K., Tamaki N.; Clinical significance of STA-MCA double anastomosis for hemodynamic compromise in post-JET/COSS era; *Acta. Neurochir.*; 2014; № 156 (1): 77–83.
22. Hage Z.A., Behbahani M., Amin-Hanjani S., Charbel F.T.; Carotid Bypass for Carotid Occlusion; *Curr. Atheroscler. Rep.*; 2015; № 17 (7): 36.

REFERENCES:

1. Starodubceva O.S., Begicheva S.V.; Analiz zaboлеваemosti insul'tom s ispol'zovaniem informacionnyh tehnologij; *Fundamental'nye issledovanija*; 2012; № 8-2: 424-427.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., de Ferranti S., Després J-P., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Judd S.E., Kissela B.M., Lackland D.T., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Matchar D.B., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Willey J.Z., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B.; Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association; 2015; № 131: 29–322.
3. La C, Young BM., Garcia-Ramos C, Nair VA, Prabhakaran V.; Characterizing Recovery of the Human Brain following Stroke: Evidence from fMRI Studies. In: Elsevier, *Imaging the Human Brain in Health and Disease*; 2014.
4. Insul'ty: statistika i aktual'nost' dlja nashej strany; *Nevrologija i revmatologija*; 2014; № 2: 24-25.
5. Yasargil M.G.; Anastomosis between the superficial temporal artery and a branch of the middle cerebral artery. In: Yasargil M.G., *Microsurgery Applied to Neurosurgery*; 1969.
6. The EC/IC Bypass Study Group; Failure of extracranial-intracranial arterial bypass to reduce the risk of ischemic stroke – Results of an international randomized trial; *N. Engl. J. Med.*; 1985; № 313 (19): 1191-1200.
7. Smith R.D.; Extracranial-intracranial bypass in cerebral ischemia; *Ochsner J.*; 2003; № 5: 31 – 36.
8. Powers W.J., Martin W.R., Herscovitch P., Raichle M.E., Jr, Grubb R.L.; Extracranial-intracranial bypass surgery: hemodynamic and metabolic effects; *Neurology*; 1984; № 34 (9): 1168-1174.
9. Anderson, D.E., McLane, M.P., Reichman, O.H., Origitano T.C.; Improved cerebral blood flow and CO2 reactivity after microvascular anastomosis in patients at high risk for recurrent stroke; *Neurosurgery*; 1992; № 31 (1): 26-33.
10. Nussbaum E.S., Erickson D.L.; Extracranial-intracranial bypass for ischemic cerebrovascular disease refractory to maximal medical therapy; *Neurosurgery*; 2000; № 46 (1): 37-43.
11. Rhodes R.S., Spetzler R.F., Roski R.A.; Improved neurologic function after cerebrovascular accident with extracranial-intracranial arterial bypass; *Surgery*; 1981. № 90 (2): 433-438.
12. Ogasawara K., Okawa A.; JET-Study (Japanese EC-IC Bypass Trial); *Nippon Rinsho*; 2006; № 64 (7): 524–527.
13. Castro-Flores J.A., Roelke C.E., Falcão L. F., de Souza R.B., Moon T.Y., Santos R., de Aguiar G.B., Nobrega B.; Role of the emergency extra-intracranial bypass in acute occlusive arterial disease: evidence in the literature as to the benefit to young patients and an illustrative case of a patient with extra- and intracranial traumatic internal carotid artery occlusion; *Arq. Bras. Neurocir.*; 2014; № 33 (1): 36-41.
14. Jinnouchi, J., Toyoda, K., Inoue, T., Fujimoto S., Yasumori S., Ibayashi S., Iida M., Okada Y.; Changes in Brain Volume 2 Years after Extracranial-Intracranial Bypass Surgery: A Preliminary Subanalysis of the Japanese EC-IC Trial; *Cerebrovasc. Dis*; 2006; № 22 (2-3): 177–182.
15. Powers W.J., Clarke W.R., Grubb R.L., O Videen T., Jr, Harold P.A., Derdeyn C. P.; Extracranial-Intracranial Bypass Surgery for Stroke Prevention in Hemodynamic Cerebral Ischemia: The Carotid Occlusion Surgery Study Randomized Trial; *JAMA*; 2011; № 306 (18): 1983-1992.
16. Hänggi D., Steiger H.J., Vajkoczy P.; EC-IC bypass for stroke: is there a future perspective?; *Acta Neurochir*; 2012; № 154 (10): 1943–1944.
17. Sepideh A., Barker F.G., Charbel F.T., Jr, Connolly E.S., Morcos J.J., Thompson B.G.; Extracranial-Intracranial Bypass for Stroke—Is This the End of the Line or a Bump in the Road?; *Neurosurgery*; 2012; № 71 (3): 557–561.
18. Gupta A., Baradaran H., Schweitze, A.D., Kamel H., Pandya A., Delgado D., Wright D., Hurtado-Rua S., Wang Y., Sanelli P.C.; Oxygen Extraction Fraction and Stroke Risk in Patients with Carotid Stenosis or Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis; *Am. J. Neuroradiol*; 2014; № 35 (2): 250-255.

19. Ogasawara, K., Ogawa, A., Yoshimoto, T. Cerebrovascular Reactivity to Acetazolamide and Outcome in Patients With Symptomatic Internal Carotid or Middle Cerebral Artery Occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study; *Stroke*; 2002; № 33 (7): 1857-1862.
20. Grubb R.L., Jr, Derdeyn C.P., Fritsch S., Carpenter D.A., Yundt K.D., Videen N.O., Spitznagel E.O., Powers W.J.; Importance of Hemodynamic Factors in the Prognosis of Symptomatic Carotid Occlusion; *JAMA*; 1998; № 280 (12): 1055-1060.
21. Kuroda S., Kawabori M., Hirata K., Shiqa T., Kashiwazaki D., Houkin K., Tamaki N.; Clinical significance of STA-MCA double anastomosis for hemodynamic compromise in post-JET/COSS era; *Acta. Neurochir.*; 2014; № 156 (1): 77-83.
22. Hage Z.A., Behbahani M., Amin-Hanjani S., Charbel F.T.; Carotid Bypass for Carotid Occlusion; *Curr. Atheroscler. Rep.*; 2015; № 17 (7): 36.

РЕЗЮМЕ

Цель исследования состояла в оценке эффективности хирургической реперфузии в восстановительном периоде ишемического инсульта с помощью средств и методов функциональной МР-томографии. Сформировано две группы больных идентичных по возрасту, патогенетическому варианту и сроку давности инсульта, в первую вошли больные после хирургической реперфузии методом наложения ЭИКМА (11 человек), во вторую – после консервативной терапии (8 человек). Парадигма фМРТ заключалась в создании метафоры для волевого сжатия мячика в ответ на внешний стимул. В первой группе исследование выполнено до наложения анастомоза, после операции и в восстановительном периоде; оценена динамика неврологического статуса больных до операции и в восстановительном периоде. Проведено сравнение показателей функциональной активности нейронов (объем вокселей) трех областей коры головного мозга: в очаге инфаркта, дополнительной ипсилатеральной моторной области и контрлатеральной зоне. Отмечено а) достоверное увеличение активации в зоне инфаркта у больных, получавших медикаментозное лечение ($p < 0,05$); б) отсутствие значимых различий нейрональной активности в первичной моторной коре и контрлатеральной области независимо от типа лечения инсульта. Сравнение операционных результатов хирургической реперфузии и восстановительного периода не показало достоверного увеличения активации нейронов в очаге инфаркта. Зафиксировано достоверное снижение нейрональной активности в контрлатеральной области у больных после хирургической реперфузии в восстановительном периоде ишемического инсульта ($p < 0,05$). По данным клинического исследования у пациентов после операции обнаружено отсутствие какой-либо динамики у 50% больных, отрицательная динамика наблюдалась у 30% больных. Таким образом, наложение анастомоза не демонстрирует достоверных признаков восстановления нейрональной активности в ипсилатеральной зоне коры, восстановление двигательной функции паретичной верхней конечности происходит лишь в 20% случаях после хирургической реперфузии.

Ключевые слова: экстракраниальный-интракраниальный микрососудистый анастомоз, хирургическая реперфузия, функциональное МРТ, ишемический инсульт, реваскуляризация, восстановление функций.

ABSTRACT

There are many methods of stroke treatment and one of them is surgical revascularization with extracranial – intracranial bypass. The aim of investigation is to value effectiveness of surgical revascularization using the functional magnetic resonance imaging.

Two groups of patients in the recovery period (more than 1 year) of the stroke were investigated. Patients in the first group were after cerebral bypass surgery (11 persons). The second group included patients after conservative therapy (8 persons). MRI study was made at 1.5T system (PHILIPS). The paradigm for the functional MRI included small ball squeeze in response to a visual cue. We examined patients from group №1 before surgery, in the early postoperative period and in the recovery period. We tested the neurological status before and after surgery (in the recovery period). The levels of neuronal activity from the stroke region (precentral gyrus), supplementary motor cortex and contralesional hemisphere were compared. All this structures are responsible for the motor function of the damaged upper extremity. A significant increasing level of neuronal activity was found in the stroke region in the group after conservative treatment ($p < 0,05$). There were no significant differences in the levels of neuronal activity between two groups in the supplementary motor cortex and contralesional hemisphere. The comparing of patients with extracranial-intracranial bypass in dynamics before surgery, after revascularization and in the recovery period of ischemic stroke didn't show any significant increasing level of neuronal activity in the stroke region. In the surgical group a significant decreasing level of neuronal activity was observed in the contralesional hemisphere in the recovery period ($p < 0,05$). According to the data from neurological examination an absence of any progressive dynamics of the motor function was found in the 50% of surgical treated patients. The negative dynamics was observed in the 30% of surgical treated patients. The significant increasing of neuronal activity in the stroke region was found in the medical treatment group. The extracranial – intracranial bypass surgery did not show increasing level of neuronal activity in the ipsilesional cortex between patients in the early postoperative and recovery periods. Motor function recovery of the damaged upper extremity took place in the 20% of patients after surgical revascularization.

Keywords: surgical revascularization, stroke, functional MRI, extracranial – intracranial bypass.

Контакты:

Маркдорф С.А. E-mail: markdorf92@mail.ru