

DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-57-62

Оценка эффективности тромболитической терапии в лечении больных ишемическим инсультом

Икрамов А.И., Дадамьянц Н.Г.*

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи, Ташкент, Узбекистан

Efficacy of Thrombolytic Therapy in Treatment of Patients with Ischemic Stroke

Ikramov A.I., Dadamyants N.G.*

Republican scientific center of emergency medical aid, Tashkent, Uzbekistan

Цель исследования: оценить эффективность тромболитической терапии у больных ишемическим инсультом по данным лучевых методов исследования.

Материал и методы. В исследование вошло 60 человек, которых разделили на 2 группы. Основная группа: 34 (56,7%) больных ишемическим инсультом (20 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 22 до 78 лет (средний возраст $62 \pm 8,6$ года), находившихся на лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи. Контрольная группа: 26 (43,3%) человек, у которых оценивали параметры нормоперфузии по средней мозговой артерии (СМА) (максимальная скорость кровотока, линейная скорость кровотока, индекс Гослинга и коэффициент овершута). Обследование больных включало: оценку неврологического статуса по шкале NIHSS, компьютерную томографию (КТ) головного мозга для исключения геморрагического характера инсульта, дуплексное сканирование (в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии) экстракраниальных артерий и транскраниальное, дигитальную субтракционную ангиографию. Всем больным основной группы выполнен тромболитизис: системный тромболитизис стрептокиназой – в 17 (50%) случаях, селективный тромболитизис актилизе – в 17 (50%). Тромболитизис выполняли в период от 90 мин до 4 ч с момента манифестации симптоматики.

Результаты. Выраженная положительная динамика отмечена у 22 (64,7%) больных. Асимптомная геморрагическая трансформация ишемического очага наблюдалась у 4 (11,7%). При острой окклюзии внутренней сонной артерии реканализация зарегистрирована только в 11,7% случаев, а при окклюзии сегмента М1 СМА – в 52,9%. Допплерографически это проявлялось регистрацией потока гиперперфузии после тромболитизиса при наличии остаточного потока до тромболитизиса. Реокклюзия отмечена у 2 (5,8%) пациентов, в этих случаях до и после тромболитизиса по данным транскраниальной доплерографии фиксировали поток гипоперфузии. Летальность составила 14,7%.

Заключение. Тромболитическая терапия – эффек-

тивный метод лечения ишемического инсульта, особенно при доставке пациента в стационар в течение первых 2 ч с момента манифестации клинической симптоматики. Маркером эффективности тромболитизиса является регистрация по СМА потока нормоперфузии или гиперперфузии, а критерием хорошего функционального исхода – достижение пациентом ≤ 2 баллов по mRS. Асимптомная перидиапедезная геморрагическая трансформация также может считаться маркером эффективного тромболитизиса. Сочетание КТ головного мозга с транскраниальной доплерографией позволяет оценить не только размер очага поражения головного мозга, но и изучить характер церебральной гемодинамики.

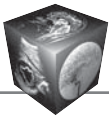
Необходима дальнейшая разработка комплекса мероприятий, направленных на широкое информирование населения и врачей общей практики о симптомах инсульта и его эффективном лечении в случае доставки пациента в специализированный стационар, в котором возможно проведение тромболитической терапии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, дуплексное сканирование, компьютерная томография, тромболитизис, актилизе.

Ссылка для цитирования: Икрамов А.И., Дадамьянц Н.Г. Оценка эффективности тромболитической терапии в лечении больных ишемическим инсультом. *Медицинская визуализация*. 2017; 21 (1): 57–62. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-57-62.

The purpose: to evaluate the effectiveness of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke according to radiological methods.

Materials and methods. The study included 60 people who were divided into two groups. The main group included 34 (56.7%) patients with ischemic stroke (20 men and 14 women) aged 22 to 78 years (mean age 62 ± 8.6 years) who were treated in Republican research center of emergency medical care. The control group consisted of 26 (43.3%) patients to estimate the parameters of normeperidine in the middle cerebral artery (MCA): the maximum blood flow



velocity, linear blood flow velocity, index Gosling (PI) and coefficient overshoot (KO). Evaluation of patients included: assessment of neurostatus according NIHSS scale, computed tomography of brain to exclude hemorrhagic stroke, transcranial and extracranial arteries Duplex scanning, digital subtraction angiography. Thrombolysis was performed to all patients of main group with ischemic stroke: systemic thrombolysis with streptokinase – in 17 (50%) cases, selective thrombolysis of Actilyse – 17 (50%). Thrombolysis was performed in a period from 90 minutes to 4 hours after the manifestation of symptoms.

Results. Significant positive changes were observed in 22 (64.7%) patients. Asymptomatic hemorrhagic transformation of ischemic lesion was observed in 4 (11.7%). In acute occlusion of the internal carotid artery recanalization was registered only in 11.7% of cases, while the M1 MCA occlusion segment – at 52.9%. Transcranial Doppler is manifested by registration of hyperperfusion flow after thrombolysis in the presence of residual flow to thrombolysis. Re-occlusion was observed in 2 (5.8%) patients. In these cases, before and after thrombolysis TCD fixed flow hypoperfusion. Mortality was 14.7%.

Conclusions. Thrombolytic therapy is effective treatment for ischemic stroke, especially in the delivery of the patient to a hospital for the first 2 hours after the manifestation of clinical symptoms. The marker of effectiveness thrombolysis is registration on the CMA normoperfusion or hyperperfusion pattern. Good functional outcome marked when a patient achieved result ≤ 2 points on the mRS. Asymptomatic hemorrhagic transformation can also be considered as a marker of effective thrombolysis. The combination of a CT scan of the brain with transcranial Doppler allows to assess not only the size of the lesion of the brain, but also to investigate the nature of cerebral hemodynamics.

Further development of a set of measures designed to raise awareness among the population and general practitioners about the symptoms of stroke and its effective treatment in the case of delivery of the patient to a specialized hospital in which is possible to conduct thrombolysis.

Key words: ischemic stroke, duplex scanning, computer tomography, thrombolysis, actilyse.

Recommended citation: Ikramov A.I., Dadamyants N.G. Efficacy of Thrombolytic Therapy in Treatment of Patients with Ischemic Stroke. *Medical visualization*. 2017; 21 (1): 57–62. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-1-57-62.

Введение

Ишемический инсульт составляет до 80% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения [1]. Ключевым звеном патогенеза любого

ишемического инсульта является нарушение кровоснабжения головного мозга. Общеизвестно, что процесс развития ишемического повреждения мозга является гетерогенным, динамическим и протекает с вовлечением множества каскадов молекулярных реакций [2]. Наиболее эффективным методом лечения считают реперфузионную терапию, в частности тромболитическую терапию (ТЛТ), целью которой является восстановление кровотока в зоне ишемической полутени, где сохраняется жизнеспособность нейронов в течение нескольких часов после окклюзии артерии. Самым распространенным методом реперфузии является внутривенное введение тромболитического агента в сроки, не превышающие 4,5 ч от момента появления неврологической симптоматики [3]. Первоначально процедуру проводили стрептокиназой, в настоящее время в качестве тромболитика используется рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (альтеплаза, актилизе) [4]. Рекомендуемое время для проведения тромболитика составляет 4,5 ч от момента появления неврологической симптоматики [5]. Восстановление кровотока при успешном тромболитисе прекращает процесс гибели нейронов и как следствие уменьшает степень неврологического дефицита.

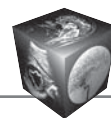
Оценке эффективности ТЛТ посвящено несколько крупных исследований. ECASS I – первое международное исследование, направленное на изучение эффективности rt-PA, показало достоверное снижение частоты летальных исходов и инвалидизации по сравнению с группой плацебо. Однако частота геморрагической трансформации ишемического очага оказалась в 3 раза выше, чем у больных, не получавших rt-PA [6]. В исследовании NINDS rt-PA назначали в течение 3 ч с момента манифестации симптоматики. Основным итогом NINDS явилось доказательство того, что внутривенное применение rt-PA в течение первых 3 ч с момента развития инсульта значительно улучшает функциональный исход [7]. Проведенные в последующие годы масштабные исследования ECASS II и ATLANTIS не выявили статистически значимого приоритета rt-PA в отношении первич-

Для корреспонденции*: Дадамянц Наталия Гамлетовна – Республика Узбекистан, 100115, г. Ташкент, ул. Кичик халка йули, д. 2. Тел.: +99890-808-35-71. E-mail: dadamyants@yandex.com

Икрамов Адхам Ильхамович – профессор, руководитель отдела лучевой диагностики Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Ташкент; **Дадамянц Наталия Гамлетовна** – канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением ультразвуковой диагностики Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи, Ташкент.

Contact*: Nataliya G. Dadamyants – Republic of Uzbekistan, 100115, Tashkent, 2, Kichik Xalqa Yuli. Phone: +99890-808-35-71. E-mail: dadamyants@yandex.com

Adkham I. Ikramov – professor, head of the Radiology Department of the Republican scientific center of emergency medical care, Tashkent; **Nataliya G. Dadamyants** – cand. of med. sci., senior scientific researcher, head of ultrasound diagnostics Department of the Republican scientific center of emergency medical care, Tashkent.



ных конечных точек при терапии за пределами 3-часового терапевтического “окна”. В 2008 г. стали известны результаты исследования ECASS-3, в котором терапевтическое “окно” составило 3–4,5 ч от начала инсульта [8]. Основным методом, оценивающим эффективность тромболизиса, является компьютерная томография (КТ) головного мозга [9].

Однако следует отметить, что КТ – дорогостоящий метод исследования и, кроме того, обладает определенной лучевой нагрузкой на пациента и не позволяет в достаточной степени оценить изменения гемодинамики в пораженном русле. Поэтому, на наш взгляд, целесообразен поиск более недорогого, динамичного и без лучевой нагрузки на обследуемого метода. Всем этим требованиям отвечает транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС). Исследованиям по использованию ТКДС при ишемическом инсульте посвящен ряд работ [10, 11], но нам не встретились работы, посвященные применению ТКДС в оценке эффективности тромболизиса. Таким образом, целесообразно провести изучение возможностей дуплексного сканирования при оценке эффективности тромболизиса, а также оценить необходимость сочетания при этом дуплексного сканирования с КТ.

Цель исследования

Оценить эффективность ТЛТ у больных ишемическим инсультом по данным лучевых методов исследования.

Материал и методы

В исследование вошло 60 человек, которых разделили на 2 группы. Основная группа включала 34 (56,7%) больных ишемическим инсультом (20 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 22 до 78 лет (средний возраст $62 \pm 8,6$ года), находившихся на лечении в Республиканском научном центре экстренной медицинской помощи. Контрольную группу составили 26 (43,3%) человек, у которых оценивали параметры нормоперфузии по средней мозговой артерии (СМА). Обследование больных включало: оценку невротатуса по шкале NIHSS, КТ головного мозга для исключения геморрагического характера инсульта, дигитальную субтракционную ангиографию, дуплексное сканирование (в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии) экстракраниальных артерий и транскраниальное для определения характера гемодинамики по СМА (оценивали следующие параметры: максимальная скорость кровотока, линейная скорость кровотока, индекс Гослинга (PI) и коэффициент овершута).

Всем больным основной группы выполнен тромболизис: системный тромболизис стрептокиназой – в 17 (50%) случаях, селективный тромболизис актилизе – в 17 (50%). Препарат вводили из расчета 0,9 мг/кг массы тела (но не более 90 мг) 10% раствора в течение 1 мин болюсно, остальную часть в течение 60 мин капельно согласно имеющимся рекомендациям [8]. Во время процедуры пациент находился под наблюдением в палате интенсивной терапии с мониторингом основных витальных функций. При повышении систолического артериального давления свыше 180 мм рт.ст., а диастолического более 110 мм рт.ст. подключали гипотензивную терапию. Исходы ишемического инсульта после ТЛТ оценивали по модифицированной шкале Rankin (mRS). Хорошим исходом считали ≤ 2 балла по mRS.

Результаты

При анализе гемодинамики по СМА в контрольной группе асимметрия скоростных показателей по пораженной и здоровой стороне не превышала 15%, PI находился в пределах 0,75–1,05. Коэффициент овершута составил 1,23–1,35.

У больных-кандидатов на тромболизис при поступлении в Центр выраженность неврологического дефицита у пациентов по шкале NIHSS в среднем составила 14 ± 3 балла. Среднее время от появления симптомов до поступления в Центр составило 204 ± 65 мин, а время “от двери до иглы” – 252 ± 56 мин. В период до 3 ч с момента начала клинических проявлений ТЛТ выполнена 16 больным, а во временной промежуток от 3 до 4,5 ч – 18 пациентам. При КТ головного мозга, выполненной при поступлении: очаг ишемии не был обнаружен у 22 (64,7%) пациентов, признаки отека мозга отмечали в 2 (5,9%) случаях, малый очаг поражения диагностирован у 3 (8,8%) больных, средний – у 5 (14,7%), большой очаг – у 2 (5,9%) обследованных. Ни в одном наблюдении не были выявлены признаки, характерные для геморрагического инсульта. До проведения тромболизиса все доплерограммы по СМА были разделены на 4 типа. Для нормоперфузии по СМА была характерна симметрия скоростей по СМА. При гипоперфузии отмечали снижение Max V на стороне поражения до $46,53 \pm 10,6$ см/с, при гиперперфузии отмечено преобладание скоростных показателей на пораженной стороне, а при затрудненной перфузии регистрировали значительное снижение Max V с обеих сторон ($41,43 \pm 9,68$ см/с) в сочетании с резким повышением индекса PI ($1,38 \pm 0,19$). Поток нормоперфузии зарегистрирован у 4 (11,7%) больных, остаточный поток по СМА – у 24 (70,6%) обследованных, гиперперфузия – у 3 (8,8%) паци-



ентов и поток затрудненной перфузии – у 3 (8,8%) больных.

При КТ головного мозга, выполненной после проведения ТЛТ, обширный очаг ишемии сформировался в 7 (20,5%) случаях, большой – в 5 (14,7%), средние очаги диагностированы у 19 (55,9%) больных, малые очаги – у 2 (5,9%). В 1 наблюдении гиподенсные очаги не были выявлены.

После проведения ТЛТ поток нормоперфузии по СМА зарегистрирован у 7 (20,5%) больных, что свидетельствовало о восстановлении проходимости СМА. Остаточный поток определялся у 7 (20,5%) больных. Гиперперфузия имела место в 6 (17,6%) случаях и являлась маркером успешного тромболизиса. Данный поток отмечен у всех больных с геморрагической трансформацией ишемического очага. Затрудненную перфузию на фоне отека головного мозга регистрировали в 5 (14,7%) наблюдениях. Формирование небольших очагов ишемии в конечных ветвях СМА, по всей видимости, связано с реканализацией основного ствола СМА и окклюзией терминальных ветвей СМА фрагментами лизированного тромба. При наличии потока затрудненной перфузии развивались обширные или большие очаги ишемии головного мозга.

Геморрагическую трансформацию ишемического очага наблюдали у 4 (11,7%) пациентов, она была представлена петехиальным пропитыванием ткани мозга. У 3 пациентов причиной геморрагической трансформации следует считать позднее проведение ТЛТ (на 390-й и 190-й минутах), но тем не менее отмечено значительное нивелирование неврологического дефицита. Таким образом, малые асимптомные гематомы можно расценивать как показатель адекватной реканализации, но не следует забывать о прогностической непредсказуемости данного состояния. При острой окклюзии внутренней сонной артерии, проявляющейся при дуплексном сканировании отсутствием кровотока по артерии, гомолатеральной стороне поражения, и наличием внутрисосудистых гипоэхогенных дополнительных сигналов, реканализация зарегистрирована только в 11,7% случаев, а при окклюзии сегмента М1 СМА – в 52,9%. Допплерографическим подтверждением этому служила регистрация потока гиперперфузии после ТЛТ при наличии остаточного потока до тромболизиса. Реокклюзия и как следствие отсутствие положительной динамики отмечены у 2 (5,8%) пациентов. В этих случаях до и после ТЛТ при ТКДС фиксировали поток гипоперфузии.

Хорошего исхода ишемического инсульта по шкале mRS (≤ 2 балла) удалось достичь у 22 (64,7%) больных, из которых 12 были доставлены в период



Рис. 1. Ангиограмма, окклюзия левой СМА (указана стрелкой).

до 3 ч с момента появления первых симптомов инсульта, что свидетельствует о лучшей эффективности ТЛТ в более ранний временной интервал. Летальные исходы были у 5 (14,7%) больных с исходно зарегистрированным потоком затрудненной перфузии по СМА. Таким образом, проведение только КТ недостаточно для адекватной оценки успешности тромболизиса, так как выявление того или иного размера очага ишемии не дает возможности судить о характере церебральной гемодинамики. Именно сочетание КТ и ТКДС позволяет получить нужную информацию как о размерах и локализации зоны инфаркта головного мозга, так и о характере церебральной гемодинамики.

В качестве примера успешного тромболизиса приводим **клиническое наблюдение** больного А., 71 года.

Пациент был доставлен в Центр через 1 ч после манифестации клинической симптоматики ишемического инсульта. Неврологический статус: больной в сознании, парез взора влево. Моторная афазия. Левосторонний гемипарез со снижением мышечного тонуса (22 балла по шкале NIHSS).

КТ головного мозга не выявила очагов ишемии. При дуплексном сканировании данные о наличии гемодинамически значимого поражения экстракраниальных артерий не получены. При ТКДС выявили признаки окклюзии левой СМА. Селективная церебральная ангиография показала признаки окклюзии правой СМА на участке М1 (рис. 1).

Через 1 ч 35 мин начато введение актилизе.

После тромболизиса по данным ангиографии (рис. 2), а также ТКДС отмечена реканализация СМА.

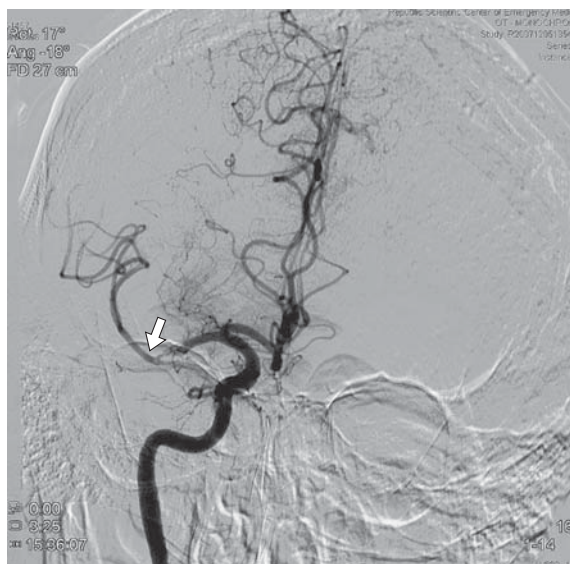
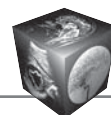


Рис. 2. Ангиограмма, реканализация левой СМА (указана стрелкой).

На фоне проводимой терапии через сутки зарегистрирован значительный регресс неврологической симптоматики (9 баллов по шкале NIHSS). К концу пребывания в клинике неврологический дефицит составил 3 балла. Остались легкий гемипарез и элементы моторной афазии.

Обсуждение

Результаты, полученные в ходе исследования, сопоставимы с данными других авторов об эффективности тромболитика и его осложнениях [12–14]. Полученные результаты демонстрируют более высокую эффективность ТЛТ при проведении в первые 2 ч с момента манифестации клинической симптоматики, что согласуется с результатами других исследователей [13]. Достижение полной реканализации пораженной артерии в 52,9% случаев также сопоставимо с данными литературы [14, 15]. Геморрагическая трансформация ишемического очага, имевшая место в 11,7% случаев, априори обусловлена реперфузионным поражением мозга и развитием так называемой роскошной перфузии. Установлено, что геморрагическая трансформация по типу диапедезного пропитывания является маркером успешного тромболитика и хорошего восстановления утраченных функций. Следует отметить, что на эффективность ТЛТ влияет ряд факторов, таких как оснащенность лечебно-диагностических мероприятий, подготовка медицинского персонала, осведомленность населения, доставка больных в период терапевтического «окна». Это приводит к довольно низкому удельному весу ТЛТ в лечении ишемического инсульта.

Мы считаем, что для оценки эффективности тромболитика необходимо сочетание КТ головного мозга, позволяющей оценить локализацию и размер очага инсульта, а также геморрагическую трансформацию ишемического очага, с ТКДС, дающим возможность изучить динамику церебральной гемодинамики до и после тромболитика. К сожалению, нам не встретились публикации, в которых для оценки эффективности тромболитика применяли бы сочетание КТ и транскраниальной доплерографии.

Заключение

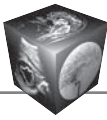
ТЛТ – эффективный метод лечения ишемического инсульта, особенно при доставке пациента в стационар в течение первых 3 ч с момента манифестации клинической симптоматики. Маркером эффективности тромболитика является регистрация по СМА потока нормоперфузии или гиперперфузии, а критерием хорошего функционального исхода – достижение пациентом ≤ 2 баллов по mRS. Асимптомная перидиапедезная геморрагическая трансформация также может считаться маркером эффективного тромболитика. При регистрации потока нормоперфузии чаще всего формируются лакунарные очаги ишемии. При потоке гиперперфузии, по нашим данным, при КТ выявляются средние и большие очаги инсульта головного мозга. Поток затрудненной перфузии приводит к формированию больших и обширных зон поражения головного мозга, диагностируемых при КТ.

Таким образом, сочетание КТ головного мозга с ТКДС позволяет оценить не только размер очага поражения головного мозга, но и изучить характер церебральной гемодинамики.

Необходима дальнейшая разработка комплекса мероприятий, направленных на широкое информирование населения и врачей общей практики о симптомах инсульта и его эффективном лечении в случае доставки пациента в специализированный стационар, в котором возможно проведение ТЛТ.

Список литературы

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2007; 8: 4–10.
2. Barber P.A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit. *Sensors*. 2013; 13: 6981–7003. DOI:10.3390/s130606981.
3. Mazighi M., Meseguer E., Labreuche J., Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2012; 43 (5): 1302–1308. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635029.



4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507. DOI: 10.1159/000131083.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P.Jr., Bruno A., Connors J.J., Demaerschalk B.M., Khatri P., McMullan P.W. Jr., Qureshi A.I., Rosenfield K., Scott P.A., Summers D.R., Wang D.Z., Wintermark M., Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
6. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *J.A.M.A.* 1995; 274: 1017–1025.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA. Stroke Study Grope. *N. Engl. J. Med.* 1995; 352: 1245.
8. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (13): 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
9. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика; Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
10. Arauz-Gongora A., Cantu-Brito C., Barinagarrementeria-Aldatz F. Patrones sonográficos por Doppler transcranial en el infarto cerebral agudo. *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 203–210.
11. Бень А.В. Состояние сердечно-сосудистой системы в остром периоде ишемического инсульта по данным комплексного ультразвукового исследования: Автореф. дисс... канд. мед. наук. М., 2000. 24 с.
12. Ючино К., Пери Д., Грота Д. Острый инсульт. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. 240 с.
13. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M., von Kummer R., Broderick J.P., Brott T., Frankel M., Grotta J.C., Haley E.C. Jr., Kwiatkowski T., Levine S.R., Lewandowski C., Lu M., Lyden P., Marler J.R., Patel S., Tilley B.C., Albers G., Bluhmki E., Wilhelm M., Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363: 768–774. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
14. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А., Никонов А.А. Опыт системного тромболитического лечения больных с ишемическим инсультом. *Нервные болезни.* 2012; 2: 2–6.
15. Хасанова Д.Р., Демин Т.В. Опыт применения внутривенного тромболитического лечения при ишемическом инсульте в Татарстане. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2011; 1: 42–46.
2. Barber P.A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit. *Sensors.* 2013; 13: 6981–7003. DOI:10.3390/s130606981.
3. Mazighi M., Meseguer E., Labreuche J., Amarenco P. Bridging therapy in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke.* 2012; 43 (5): 1302–1308. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.635029.
4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25: 457–507. DOI: 10.1159/000131083.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P.Jr., Bruno A., Connors J.J., Demaerschalk B.M., Khatri P., McMullan P.W. Jr., Qureshi A.I., Rosenfield K., Scott P.A., Summers D.R., Wang D.Z., Wintermark M., Yonas H. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2013; 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
6. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *J.A.M.A.* 1995; 274: 1017–1025.
7. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA. Stroke Study Grope. *N. Engl. J. Med.* 1995; 352: 1245.
8. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D. ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359 (13): 1317–1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
9. Stroke: diagnostic, treatment, prevention. Eds Suslina Z.A., Piradov M.: MEDpress-inform, 2009. 288 p. (In Russian)
10. Arauz-Gongora A., Cantu-Brito C., Barinagarrementeria-Aldatz F. Patrones sonográficos por Doppler transcranial en el infarto cerebral agudo. *Rev. Invest. Clin.* 1998; 50: 203–210.
11. Ben A.V. Condition of cardiovascular system in acute period of ischemic stroke according to complex ultrasound data: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 2000. 24 p. (In Russian)
12. Yucino K., Peri D., Grotta D. Acute stroke. М.: GEOTAR-MED, 2009. 240 p. (In Russian)
13. Hacke W., Donnan G., Fieschi C., Kaste M., von Kummer R., Broderick J.P., Brott T., Frankel M., Grotta J.C., Haley E.C. Jr., Kwiatkowski T., Levine S.R., Lewandowski C., Lu M., Lyden P., Marler J.R., Patel S., Tilley B.C., Albers G., Bluhmki E., Wilhelm M., Hamilton S. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet.* 2004; 363: 768–774. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
14. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A., Nikonov A.A. The experience of system thrombolysis in treatment of patients with ischemic stroke. *Nervnye bolezni.* 2012; 2: 2–6. (In Russian)
15. Khasanova D.R., Demin T.V. Experience in using intravenous thrombolysis in ischemic stroke in Tatarstan. *Neurologiya, neyropsigiatriya, psihosomatika.* 2011; 1: 42–46. (In Russian)

References

Поступила в редакцию 14.10.2016.
Принята к печати 21.12.2016.

Received on 14.10.2016.
Accepted for publication on 21.12.2016.