

На правах рукописи

**Юркевич Елена Александровна**

**УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ПОКАЗАТЕЛЬ АРТЕРИОВЕНОЗНОГО  
СООТНОШЕНИЯ КРОВОТОКА БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ  
СОСУДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук

**Семенов Станислав Евгеньевич**

**Официальные оппоненты:**

**Куликов Владимир Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, общество с ограниченной ответственностью «Алтайский медицинский институт последипломного образования», кафедра клинической патофизиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики, профессор

**Станкевич Юлия Александровна** – кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, лаборатория «МРТ ТЕХНОЛОГИИ», научный сотрудник

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, ул. Киевская 111а, Научно-исследовательский институт кардиологии

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru/>

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор медицинских наук



Гракова Елена  
Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Изучение ишемического инсульта – остается одним из приоритетных направлений неврологии из-за его распространенности и тяжести последствий [Камчатнов П. Р. и др., 2015; Гусев Е. И., 2018]. Вторичная геморрагическая трансформация нередко осложняет течение ишемического инсульта в каротидном бассейне и в 15–58 % случаев приводит к летальному исходу [Тибеккина Л. М., 2013; D'Amelio M. et al., 2014]. Обычно под термином «инсульт» подразумевается заболевание церебральных артерий. В то же время и при патологии церебральных венозных структур также возможно формирование очага ишемии, но происходит это сравнительно реже и изучено гораздо в меньшей степени. Известно, что венозный инсульт (ВИ) составляет 0,5–1% от всех ишемических инсультов [Saposnik G., 2011], общепринятым представлением о нем является инсульт геморрагический. Действительно, инсульты, связанные с церебральным венозным синус тромбозом (ЦВСТ) подвержены вторичным кровоизлияниям в 40 % случаев, что достоверно чаще, чем при артериальных [Семенов С. Е., 2018; Bonneville F., 2014]. В настоящее время известно, что тромбоз церебральных синусов в 23 % случаев сопровождается повреждением вещества головного мозга [Goyal G., 2018]. Важно то, что механизм этого повреждения отличается от такового при артериальном инсульте (АИ), обусловленного ишемией и цитотоксическим отеком. В данном случае причиной поражения мозга является вазогенный отек и венозное полнокровие [Wasay M., 2010]. Выраженностью данного отека при ВИ обусловлена большая склонность к геморрагической трансформации [Семенов С. Е., 2012; Mendel T. A., 2017]. Принципиально важно, что данные патологические изменения не затрагивают артерии, находящиеся в области поражения. Питающие область стаза сосуды в данном случае сдавливаются извне, приводя к вторичной ишемии [Васильев И. А., 2014].

Немаловажно, что основным подходом к лечению ВИ, в большей степени предрасположенного к вторичной геморрагии [Kato Y., 2010], является антикоагулянтная терапия, безопасность применения которой у данной группы пациентов окончательно не определена [Viegas L. D., 2014]. Известно, что даже при благоприятном исходе в течение 6 месяцев примерно у 30 % пациентов отмечается развитие хронической головной боли при наличии у них геморрагической трансформации. По результатам трехлетнего наблюдения количество пациентов с хронической головной болью возрастает до 60 % [Максимова М. Ю., 2013; Fourrier F. et al., 2003; Busch M. A. et al., 2016].

С помощью мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии (МСКТА) или магнитно-резонансной ангиографии возможно выявить венозную окклюзию, магнитно-резонансная томография позволяет выявить вазогенный отек в области поражения, а использование перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) определяет наличие гиперперфузии в зоне вазогенного отека, что также свидетельствует в пользу ВИ. Применение одного из данных методов позволяет верифицировать инсульт венозного генеза. Выполнение МСКТА и ПКТ предполагается стандартом в каждом случае диагностируемой транзиторной ишемической атаки. При ишемическом инсульте данные методы могут быть использованы всего в 30% случаев. Достаточно малая изученность заболевания, редкая частота встречаемости, а также неспецифическая клиническая картина зачастую не позволяют заподозрить венозный генез инсульта в рутинной практике и тем самым расширить протокол нейровизуализации, что неизбежно сказывается на частоте выявления данной патологии. Это заставляет продолжать поиск доступных и эффективных способов неотложной диагностики ишемических инсультов, связанных с ЦВСТ. ТКДСС позволяет оценить скоростные параметры в венах Розенталя, средних мозговых венах, вене Галена, прямом и краевых синусах [Буховец И. Л., Максимова А. С., 2018]. В литературе описаны результаты изучения церебрального оттока крови из полости черепа при различных вариантах венозной дисциркуляции, а также при АИ [Куликов В. П., 2015; Valdueza J. M. et al., 2008], но регистрируемые изменения напрямую зависят от локализации поражения, анатомических особенностей строения венозной системы головы, а также компенсаторных способностей в каждом конкретном случае. Так же, как и при ТКДСС венозный отток на экстракраниальном уровне изучен в меньшей степени [Jia L. Y. et al., 2012]. Кроме того, все чаще появляются исследования, рассматривающие артериальную и венозную составляющие мозгового кровотока как функционально единую систему, поэтому было бы полезным оценить артериальное и венозное звенья церебрального кровотока, а также возможность проведения ультразвуковых исследований в острейший и острый периоды негеморрагического инсульта, связанного с ЦВСТ.

### **Степень разработанности темы исследования**

Не так давно в клинической практике появился метод выявления нарушения оттока венозной крови от головы – показатель артериовенозного соотношения (ПАВС) кровотока, определяемый при исследовании брахиоцефальных сосудов (БЦС). Снижение ПАВС кровотока менее 60–67 % является признаком венозного застоя в головном мозге [Шумилина М. В., 2017;

Шумилина М., 2012], но данных по применению данного показателя в острейшем и остром периодах инсульта в литературе нам не встретилось.

### **Цель исследования**

Оценить возможности ультразвуковых методов в неотложной дифференциальной диагностике ишемического инсульта артериального и венозного генеза.

### **Задачи исследования**

1. Применить в клинической практике неотложной диагностики ишемического инсульта и оценить возможности использования ультразвукового показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов для выявления интракраниального венозного застоя, сопровождающего церебральный венозный синустромбоз.

2. Изучить и выделить значимые отличительные клинические и ультразвуковые признаки венозного ишемического инсульта

3. Оценить диагностическую значимость показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов в дифференциации ишемического инсульта артериального и венозного генеза на основании корреляций с картами тканевой перфузии: времени прохождения болюса, скорости и объема мозгового кровотока, полученными при проведении перфузионной компьютерной томографии, как референтной методики.

4. Разработать логистическую прогностическую модель, позволяющую по сочетанию выявленных в исследовании достоверно значимых признаков и их количественных значений предсказать венозный или артериальный генез инсульта в острейшем и остром периодах на основании показателей диагностической эффективности.

### **Научная новизна**

Впервые показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов использован у пациентов с инсультом в острейшем и остром периодах, получены достоверные различия данного показателя у пациентов с венозным и артериальным инсультами. При венозном инсульте полученные значения равны 45 (23; 52) %, при артериальном – 70 (68; 73) %;  $p < 0,00001$ .

Впервые проведен корреляционный анализ значений показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов с показателями перфузионной компьютерной томографии, как референтной методики. Выявлена достоверная связь ( $R = -0,42$ ) между показателем

артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов и значениями карт времени транзита контраста в перифокальной зоне повреждения мозга, характеризующейся умеренной гиперперфузией – полнокровием. Кроме того, достоверная связь выявлена в отношении карт объема кровотока в зоне ядра поражения ( $R=-0,62$ ) и перифокальной зоне ( $R=-0,52$ ), являющихся известным маркером конечного размера инфаркта, а также в отношении карт скорости кровотока в зоне ядра поражения ( $R=-0,42$ ).

Впервые разработана логистическая модель дифференциальной диагностики артериального и венозного инсультов на основании значений интенсивности головной боли по данным визуально-аналоговой шкалы и показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов, обладающая высокой прогностической способностью выявления венозного инсульта (специфичность 98 %, чувствительность 95,2 %).

Впервые показано, что увеличение коэффициента отношения максимальной скорости кровотока в базальных венах Розенталя при проведении транскраниального дуплексного сканирования сосудов является косвенным признаком, отличающим венозный инсульт от артериального со значениями при венозном инсульте 1,4 (1,2; 1,7), при артериальном – 0,9 (0,8; 1,2);  $p<0,00001$  и соотносится с значениями интенсивности головной боли по данным визуально-аналоговой шкалы со значениями для венозного инсульта 8 (6; 8) баллов, для артериального 3 (2;4) балла.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов является дополнительным критерием дифференциальной диагностики генеза ишемического инсульта. При значении данного показателя равном 50 % и ниже у пациента с инсультом врачи неврологи могут заподозрить наличие венозного застоя в головном мозге. При снижении показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов менее 50 % рекомендуется применить логистическую модель дифференциальной диагностики венозного и артериального инсультов. При выявлении прогнозной вероятности больше 0,5 следует предполагать наличие венозного инсульта, что является обоснованием проведения мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии и/или перфузионной компьютерной томографии – методик, используемых в диагностике ишемического инсульта лишь в 30 % случаев (за исключением пациентов с транзиторными ишемическими атаками) для уточнения диагноза.

## **Методология и методы исследования**

Методологической основой данного исследования послужили научные труды российских и зарубежных авторов в области изучения острых нарушений мозгового кровообращения, венозного инсульта, дифференциальной диагностики венозных и артериальных инсультов.

Для решения задач настоящего исследования проведено клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов с ишемическим инсультом венозного (n=22) и артериального (n=102) генеза, даны оценка и анализ ультразвуковых показателей. Полученные в ходе исследования результаты подвергались статистической обработке. Предмет исследования – выявление факторов, позволяющих достоверно отличить ВИ от АИ до применения методов нейровизуализации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Ультразвуковой показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов является дополнительным критерием дифференциальной диагностики артериального и венозного ишемического инсульта (значение показателя ниже 50% является косвенным признаком венозного инсульта).

2. Ультразвуковые показатели максимальной скорости кровотока в вене Галена (выше 30 см/с) и базальных венах Розенталя (коэффициент отношения максимальных скоростей кровотока выше 1,4) при проведении транскраниального дуплексного сканирования сосудов являются дополнительными косвенными признаками венозного инсульта и соотносятся со значением интенсивности головной боли по данным визуальной аналоговой шкалы, являющейся ведущим симптомом венозного инсульта (со значениями при венозном инсульте 8 (6; 8) баллов, при артериальном 3 (2; 4) балла).

3. Показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов коррелирует с показателями мозгового кровотока, объема мозгового кровотока, временем прохождения болюса при проведении перфузионной компьютерной томографии, как референтной методики.

4. Логистическая модель дифференциальной диагностики венозного и артериального инсультов, разработанная на основе значения интенсивности головной боли по данным визуальной аналоговой шкалы и показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов обладает высоким качеством.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность диссертационного исследования подтверждает достаточная для такого редкого заболевания как ВИ выборка пациентов – 22 человека. Группа сравнения – пациенты с АИ (n=102). Исходные данные были обработаны автором и подтверждены методами математической статистики. Статистический анализ результатов произведен с помощью программного пакета STATISTICA (data analysis software system) version 9.0 (StatSoft, Inc. [www.statsoft.com](http://www.statsoft.com)) и «Статистического пакета для социальных наук» Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (США).

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения работы доложены и обсуждены на European Society of NeuroRadiology (ESNR) Congress / Ежегодный европейский конгресс нейрорадиологов (Эдинбург, Великобритания, 2012), на Съезде врачей лучевой диагностики СФО (2012), на European Congress of Radiology, Европейском конгрессе радиологов (Austria, Vienna 2014), на XIX Ежегодной сессии Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева с Всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2015), на конференции «Новые направления нейробиологии и нейровизуализации» (Новосибирск, 2015), на Международном конгрессе по клинической и трансляционной нейровизуализации (Новосибирск, 2016), на IV Съезде врачей лучевой диагностики СФО (Омск, 2016), на VII Съезде специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Барнаул, 2016), на 4-th International Conference on Neurodegenerative disorders and stroke, четвертой международной конференции нейродегенеративных заболеваний и инсульта (Frankfurt, Germany, 2017), на Международном Конгрессе, посвященном Всемирному Дню Инсульта (Москва, 2017), на Международном IX конгрессе «Невский радиологический форум-2017» (Санкт-Петербург, 2017), на IV Съезде Национального общества нейрорадиологов (Москва, 2018), на V Съезде специалистов по лучевой диагностике и лучевой терапии сибирского федерального округа (Иркутск, 2018), а также на X Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2018» (Санкт-Петербург, 2018), на Научно-практической конференции «Современные технологии контрастирования в диагностике сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний» (Новосибирск, 2018), на XI Международном конгрессе «Невский радиологический форум 2019» (Санкт-Петербург, 2019), на XIII Всероссийском национальном конгрессе лучевых диагностов и терапевтов «Радиология -2019» (Москва, 2019), на XI Всероссийском съезде неврологов (Санкт-Петербург, 2019).



### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени, 1 статья в научном журнале, 1 патент на изобретение, 10 работ являются материалами научных конференций.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертации, внедрены в клиническую практику отделения ультразвуковой и функциональной диагностики и неврологического отделения Регионального сосудистого центра на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша», а также в отделе диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

### **Объем и структура диссертации**

Работа представлена на 120 страницах машинописного текста, иллюстрирована 24 таблицами и 5 рисунками, состоит из введения, трех глав (обзор литературы, материал и методы исследования, результаты собственных исследований), заключения (с обсуждением собственных результатов), содержит выводы, практические рекомендации и указатель литературы, включающий 256 источников, из них 179 зарубежных.

### **Личный вклад автора**

Анализ данных литературы по теме исследования, сбор первичного материала исследования (работа более чем с 200 историями болезни и/или посмертными эпикризами), проведение цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов и транскраниального дуплексного сканирования сосудов, участие в обработке перфузионных карт по результатам выполнения методики перфузионной компьютерной томографии проведены автором лично.

Анализ и статистическая обработка полученных результатов проведены автором при консультативной помощи заведующей кафедрой прикладной

математики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный университет» кандидата технических наук Каган Елены Сергеевны.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материал и методы

Набор материала и обследование пациентов проведены на базе неврологического отделения Регионального сосудистого центра Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша». В исследование были включены 124 пациента с симптомами ОНМК с 2010 по 2013 годы, возраст которых составил 69 (58; 75,5) лет. Мужчины составили 50,8 % от всей выборки.

**Критерием включения** были симптомы острого нарушения мозгового кровообращения. Критериями диагноза ОНМК являлись: появление очаговой неврологической и/или общемозговой симптоматики, визуализация тромбированного сосуда при проведении МСКТА, наличие очага пониженной плотности при проведении нативной МСКТ или обнаружение зоны некроза, ишемической полутени/зоны перифокального отека при проведении ПКТ.

**Критериями исключения** являлись инсульт в анамнезе, наличие признаков первичного субарахноидального или внутримозгового кровоизлияния, наличие каротидных стенозов  $\geq 50$  %, гемодинамически значимой извитости внутренней сонной артерии, стойкого повышения артериального давления выше 130/90 мм рт. ст. на момент проводимого обследования, наличие объемного образования головного мозга, артериальной аневризмы, а также других сосудистых мальформаций, проведение тромболитической терапии, нарушение сознания до сопора, комы; умеренная и выраженная сенсорная афазия, высокий уровень креатинина, аллергическая реакция на йод. Также из исследования были исключены пациенты с площадью повреждения менее 3 см<sup>2</sup> при проведении ПКТ.

На основании результатов нативной МСКТ, ПКТ, МСКТА, пациенты были разделены на две группы. Первая – 22 пациента с ЦВСТ и произошедшим негеморрагическим инсультом (группа ВИ). Вторую группу составили 102 пациента с ишемическим АИ в бассейне средней мозговой артерии, включенные в общероссийский регистр инсульта в течение 2011 года, размеры очагов по площади у которых были сходны с таковыми при ВИ. Во всех случаях диагноз был верифицирован по данным МСКТА и ПКТ. Показаниями к их проведению являлись наличие очаговой неврологической симптоматики, а также наличие общемозговых симптомов, подозрительных на ВИ. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

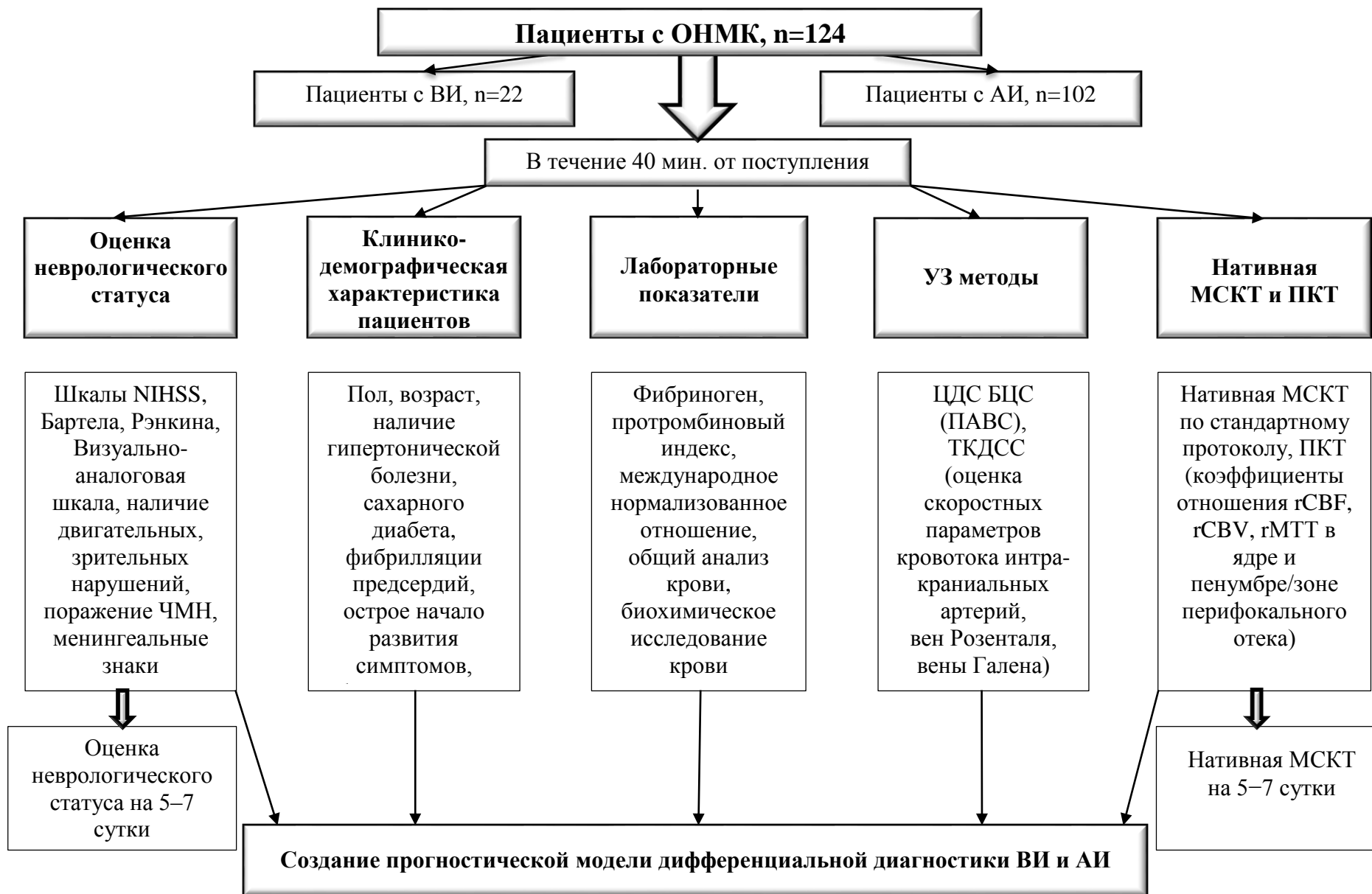


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка общеклинического и неврологического статуса пациента с использованием различных оценочных шкал, таких как National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), физической активности Бартела, Рэнкина, визуально-аналоговая шкала (ВАШ) интенсивности головной боли при поступлении в стационар, на 5–7 сутки, при выписке из стационара.

Нейровизуализация осуществлялась при помощи нативной МСКТ, МСКТА и ПКТ в течение 40 минут от поступления в стационар, далее нативной МСКТ на 5-7 сутки для исключения вторичной геморрагии.

Ультразвуковые методы: транскраниальное дуплексное сканирование сосудов, ЦДС БЦС с расчетом ПАВС кровотока при поступлении.

Определение данного показателя основано на том, что в норме площадь поперечного сечения внутренней яремной вены (ВЯВ) превышает площадь поперечного сечения общей сонной артерии (ОСА) на 75–100 %. Также известно, что максимальная скорость кровотока (МСК) в ВЯВ составляет 1/3–1/2 от пиковой систолической скорости кровотока ( $V_{ps}$  см/с) по ОСА. Зная площади сечений ВЯВ и ОСА, а также пиковую систолическую скорость ОСА в каждом конкретном случае можно определить «оптимальную» скорость по ВЯВ и сравнить ее с фактической по формулам (1) и (2) [Шумилина М. В., 2017]

$$\text{МСК ВЯВ оптимальная} = 2S_{\text{ОСА}} \times V_{ps \text{ ОСА}} / 3S_{\text{ВЯВ}} \quad (1)$$

$$\% \text{ соответствия} = \text{МСК ВЯВ фактическая} / \text{МСК ВЯВ оптимальная} \times 100\%, \quad (2)$$

где  $V_{ps \text{ ОСА}}$  – пиковая систолическая скорость кровотока в общей сонной артерии, см/с

МСК ВЯВ – максимальная скорость кровотока во внутренней яремной вене, см/с.

$S$  – площадь поперечного сечения сосуда, см<sup>2</sup>.

Всем пациентам проводилось ТКДСС по стандартной методике. Оценивалась максимальная скорость кровотока (МСК) в вене Галена, а также коэффициент отношения МСК кровотока в парных венах Розенталя (определялся как отношение большего значения МСК в вене к меньшему значению).

Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критериев Манна – Уитни и Краскела-Уоллиса. Для анализа трех и более групп связанных выборок применялся критерий Фридмана. При оценке качественных признаков использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. Различия принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Для разработки прогностической модели дифференциальной диагностики ВИ и АИ использовался регрессионный анализ в виде бинарной логистической регрессии. Качество модели оценивалось при помощи построения

классификационной матрицы. Ее эффективность была подтверждена с помощью построенной ROC-кривой. Для выявления связи между показателями МСКТ-перфузии и ПАВС кровотока БЦС проводился корреляционный анализ.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Значимые ультразвуковые критерии в дифференциальной диагностике венозного и артериального инсульта

При обработке показателей ультразвуковых методов были получены статистически значимые различия: при ВИ ПАВС кровотока БЦС уменьшался, достоверно отличаясь от группы АИ ( $p < 0,00001$ ). МСК в вене Галена при ВИ увеличивалась до 40 см/с, а при АИ оставалась в пределах нормы (до 26 см/с) ( $p < 0,0002$ ). Коэффициент отношения МСК в венах Розенталя также увеличивался при ВИ, характеризуя венозный застой головного мозга ( $p < 0,00001$ ) (таблица 1).

Таблица 1 – Ультразвуковые показатели, отличающие венозный инсульт от артериального инсульта, Me (Q25; Q75)

Показатели	Инсульт		P
	венозный (n=22)	артериальный (n=102)	
Коэффициент отношения МСК в венах Розенталя	1,4 (1,2; 1,7)	0,9 (0,8; 1,2)	<b>0,00001</b>
МСК в вене Галена, см/с	33 (30; 35)	18 (13; 25)	<b>0,0002</b>
Площадь ВЯВ, см <sup>2</sup>	0,92 (0,8; 1,1)	0,88 (0,8; 0,92)	1,0000
МСК ВЯВ, см/с	10 (9; 14)	15 (14; 22)	0,7
Площадь ОСА, см <sup>2</sup>	0,45 (0,44; 0,48)	0,42 (0,41; 0,46)	1,000
ПКС ОСА на стороне поражения, см/с	65 (58; 72)	68 (59; 91)	1,4
ПАВС	45 (23; 52)	70 (68; 73)	<b>0,00001</b>

Полученные значения ультразвуковых параметров соотносятся с данными ВАШ интенсивности головной боли, при анализе которых также были получены статистически достоверные различия по группам ( $p < 0,001$ ) (таблица 2). У всех пациентов с ВИ было отмечено наличие головной боли, интенсивность которой оценивалась пациентами в диапазоне от 4 до 9 баллов, в то время как при АИ жалоба на головную боль при поступлении встречалась всего у 9 (8,8 %) человек. Интенсивность головной боли у них составила от 0 до 4 баллов. При анализе данных других оценочных шкал просматривалась

тенденция к менее выраженному неврологическому дефициту при ВИ, однако статистически значимых различий значений получено не было.

Таблица 2 – Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов по основным клинико-демографическим данным

Показатели	Инсульт		P
	венозный	артериальный	
Возраст (лет), Me (Q25; Q75)	57 (43; 63)	71 (59; 77)	0,2
Пол, мужской / женский, n (%)	11 (59) / 11 (50)	52 (51) / 50 (49)	0,9
Подострое начало, n (%)	6 (27,3)	20 (20)	0,6
ВАШ интенсивности головной боли при поступлении (балл), Me (Q25; Q75)	8 (6; 8)	3 (2; 4)	<b>0,001</b>
NIHSS (балл), Me (Q25; Q75)	9 (2; 21)	9 (6; 14)	1
Индекс Бартела, Me (Q25; Q75)	35 (0; 60)	45 (15; 65)	0,2
Шкала Рэнкина (балл), Me (Q25; Q75)	4 (3; 4)	4 (3; 5)	0,7
Благоприятный исход, n (%)	20 (90,9)	86 (84,3)	0,6

На основании полученных данных еще до применения методов нейровизуализации можно предположить о венозном или артериальном генезе ишемического инсульта. При этом при получении показателей ТКДСС может возникнуть ряд сложностей, таких как необходимость наличия ультразвукового аппарата высокого или экспертного класса, отсутствие у пациента акустического окна (до 20 % случаев), а также трудности визуализации глубоких венозных структур и рассыпной тип строения вены Галена, в случае которого определение МСК не представляется возможным. Беспокойное состояние пациента также может помешать исследованию. При применении ВАШ интенсивности головной боли имеет место субъективность методики (пациент сам оценивает интенсивность головной боли), кроме того при нарушениях сознания, начиная с сопора, сенсорной афазии, а также неконтактности пациента получение информации затруднительно. В то время как ПАВС кровотока БЦС является доступным, легко воспроизводимым параметром, достоверно отличающим ВИ от АИ.

### **Корреляция ультразвукового показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов с показателями мультиспиральной компьютерной томографической перфузии, как референтной методики**

Так как показатели перфузии зависят от программы обсчета данных, скорости введения контрастного вещества, фракции выброса пациента, для детального изучения характера их связи (как референтной методики) с ПАВС кровотока БЦС анализировались не абсолютные величины показателей

перфузии, а коэффициенты отношения значений CBF, CBV, МТТ в ядре (при его наличии), а также в пенумбре при АИ и зоне перифокального отека при ВИ к значениям этих показателей, полученных в симметричных областях контралатерального полушария. Таким образом, анализировались rCBF, rCBV, rМТТ в ядре и пенумбре при АИ/зоне перифокального отека при ВИ.

С помощью критерия Краскела–Уоллиса было доказано, что существует зависимость между значением rCBV в ядре, rМТТ в зоне пенумбры при АИ/перифокального отека при ВИ и rCBV в зоне пенумбры при АИ/перифокального отека при ВИ и значением ПАВС кровотока БЦС ( $p < 0,05$ ). Чем меньше значения данных показателей перфузии, тем выше значение ПАВС кровотока. Значение ПАВС кровотока БЦС равное 50 % и ниже явилось отличительным симптомом ВИ в сравнении с АИ. В то время как группа АИ, имеющая более низкие значения показателей rCBV в ядре, rМТТ и rCBV в зоне пенумбры обладает более высокими значениями ПАВС кровотока БЦС.

Результаты корреляционного анализа в целом без разделения на группы выборки позволяют сделать вывод о том, что ПАВС кровотока БЦС обратно коррелирует с показателями перфузии в различной степени (таблица 3).

Таблица 3 – Корреляционная зависимость между коэффициентами отношения показателей перфузии и показателем артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов у пациентов общей группы

Показатели перфузии	ПАВС
rМТТ (в ядре)	-0,20
rCBF (в ядре)	-0,42
rCBV (в ядре)	-0,62
rМТТ (в перифокальной зоне / пенумбре)	-0,42
rCBF (в перифокальной зоне / пенумбре)	-0,26
rCBV (в перифокальной зоне / пенумбре)	-0,52

При отдельном корреляционном анализе наиболее сильная связь при ВИ была выявлена между ПАВС кровотока БЦС и МТТ в перифокальной зоне ( $R=0,53$ ), именно там, где в острый период выявляется умеренная гиперперфузия и формируется вазогенный отек. Для группы АИ корреляционный анализ показал наибольшую взаимосвязь ПАВС с картой CBV в области пенумбры ( $R=-0,33$ ), что на наш взгляд, является подтверждением того, что данный параметр является признанным маркером конечного размера инфаркта.



**Построение прогностической модели определения артериального или венозного инсульта на основе значения интенсивности головной боли по данным визуальной аналоговой шкалы и показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов**

Целью нашего исследования стала разработка прогностической модели, позволяющей при наличии сочетания определенных признаков и их количественных значений, достоверно предсказать генез инсульта в острейшем и остром периодах. В качестве прогностически значимых факторов регрессионный анализ оставил: значение интенсивности головной боли по данным ВАШ и ПАВС кровотока БЦС. Чем выше значение интенсивности головной боли по ВАШ при поступлении и ниже значение ПАВС кровотока БЦС, тем более вероятно, что у пациента имеет место ВИ, а не АИ. Используя коэффициенты регрессии, для каждого пациента, по измеренным у него значениям показателей может быть вычислена прогнозная вероятность наличия у него ВИ по формуле (3):

$$P(Y = 1 / X_1, X_2) = \frac{1}{1 + e^{-(4,626 + 0,856 \cdot X_1 - 0,192 \cdot X_2)}}, \quad (3)$$

где P – прогнозная вероятность;

e – основание натурального логарифма (математическая константа);

X<sub>1</sub> – значение интенсивности головной боли по визуальной аналоговой шкале при поступлении;

X<sub>2</sub> – показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов.

Значение вероятности изменяется в пределах от нуля до 1. Если прогнозная вероятность больше 0,5, то у пациента будет диагностироваться ВИ. Если значение вероятности меньше 0,5, то у пациента будет диагностироваться АИ. С помощью классификационной матрицы было определено, что построенная модель на 98 % правильно классифицирует пациентов с АИ и на 95,2 % правильно идентифицирует у пациентов ВИ. Значения данных показателей являются высокими и это означает, что построенная модель обладает высокой прогностической способностью (таблица 4). Построенная ROC-кривая подтверждает отличное качество модели (рисунок 2).

Таблица 4 – Классификационная матрица для пациентов с венозным и артериальным инсультами

Предполагаемый диагноз инсульта	Установленный диагноз инсульта		Процент правильной классификации
	артериальный	венозный	
Артериальный	99	2	98
Венозный	1	20	95,2

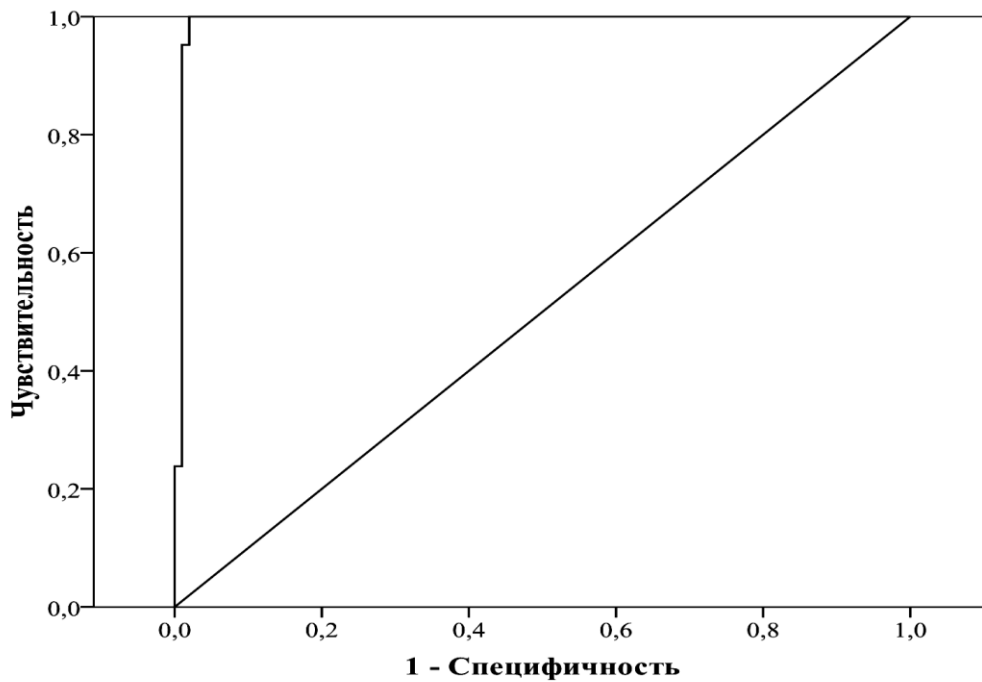


Рисунок 2 – ROC-кривая, описывающая зависимость количества верно классифицированных больных с артериальным инсультом от количества верно классифицированных больных с венозным инсультом

Валидизация данной модели осуществлялась на выборке вновь набранных пациентов (44 человека), из которых девять человек имели венозный инсульт, а 35 – артериальный. Площадь под построенной при валидизации ROC-кривой равна 0,857. Безусловно, объемы обучающей и независимой выборок невелики, что обусловлено достаточной редкостью венозных инсультов. Качество разработанной модели будет уточнено по мере накопления данных о пациентах с ВИ. Таким образом, ПАВС кровотока в БЦС является простым доступным неинвазивным параметром, позволяющим еще до применения методов нейровизуализации заподозрить ВИ и обосновать назначение МСКТА или ПКТ, тем самым запуская алгоритм дальнейшей диагностики.

## ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковой показатель артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов является достоверным, эффективным неинвазивным способом выявления интракраниального венозного застоя при венозном ишемическом инсульте, ассоциированном с церебральным синустромбозом со значением 45 (23; 52) %, при артериальном инсульте значение данного показателя 70 (68; 73) % ( $p < 0,00001$ ).

2. Дополнительными достоверно значимыми ультразвуковыми критериями, отличающими венозный инсульт от артериального являются:

коэффициент отношения максимальной скорости кровотока в венах Розенталя (при венозном инсульте 1,4 (1,2; 1,7), при артериальном – 0,9 (0,8; 1,2), ( $p < 0,00001$ ); максимальная скорость кровотока в вене Галена (при венозном инсульте 33 (30; 35) см/с, при артериальном – 18 (13; 25) см/с, ( $p < 0,0002$ ) и соотносятся с высоким значением интенсивности головной боли по визуальной аналоговой шкале (при венозном инсульте 8 (6; 8) баллов, при артериальном – 3 (2; 4) балла;  $p < 0,001$ ).

3. Значимость показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов в диагностике венозного ишемического инсульта основывается на сильной корреляционной связи с параметрами перфузионной компьютерной томографии, использованной в качестве референтной методики:

- а) в отношении карт времени прохождения болюса в перифокальной зоне повреждения мозга ( $R = -0,42$ ), где регистрируется умеренная гиперперфузия, характеризующая венозное полнокровие;
- б) в отношении карт объема кровотока в зоне ядра поражения ( $R = -0,62$ ), что является известным маркером конечного размера инфаркта, а также в перифокальной зоне ( $R = -0,52$ );
- с) в отношении карт скорости кровотока в зоне ядра поражения ( $R = -0,42$ ), отличающих венозный инсульт от артериального умеренным повышением при меньшей частоте развития некроза, в то время как выраженное снижение данного показателя характерно для артериального инфаркта.

4. Логистическая модель дифференциальной диагностики венозного и артериального инсультов, построенная с использованием значений показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов и интенсивности головной боли по данным визуальной аналоговой шкалы обладает высокой прогностической способностью (со специфичностью 98 % и чувствительностью 95,2 %).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Пациентам, поступившим с подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения при проведении цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов целесообразно рассчитывать показатель артериовенозного соотношения кровотока с целью выявления дополнительного критерия венозного застоя в головном мозге при подозрении на церебральный венозный синустромбоз.

2. У пациентов с подозрением на венозный инсульт (особенно при значении показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов  $< 50$  %) имеет смысл применить модель

дифференциальной диагностики венозного и артериального инсультов, подставив значения интенсивности головной боли по данным визуально-аналоговой шкалы и показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов в формулу расчета прогнозной вероятности генеза ишемического инсульта.

$$P(Y = 1 / X_1, X_2) = \frac{1}{1 + e^{-(4,626 + 0,856 \cdot X_1 - 0,192 \cdot X_2)}}$$

Для того чтобы практически врачам не было необходимости использовать столь громоздкую формулу, на ее основе в настоящее время программистами разработана программа-калькулятор, при введении данных визуально-аналоговой шкалы и показателя артериовенозного соотношения кровотока брахиоцефальных сосудов автоматически рассчитывается прогнозная вероятность генеза инсульта. При прогнозной вероятности более 0,5 можно предположить, что инсульт венозный, при значении менее 0,5 – артериальный.

3. При прогнозировании венозного инсульта по данным логистической модели рекомендуется выполнение таких методов нейровизуализации, как мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография и/или перфузионная компьютерная томография для уточнения диагноза церебрального венозного синустромбоза и венозного инсульта.

4. Изменения показателей максимальной скорости кровотока в венах Розенталя и вене Галена при проведении транскраниального дуплексного сканирования сосудов могут служить дополнительными косвенными признаками венозного застоя в головном мозге, но имеют ограничения, связанные с отсутствием в ряде случаев акустического окна и психомоторным возбуждением пациентов в острейшем и остром периодах инсульта. Поэтому их выполнение в данных случаях может быть проведено по мере возможности.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Статьи, опубликованные в журналах, рекомендованных ВАК**

1. Роль и КТ- и МР-признаки фокального полнокровия в развитии и течении инсульта / С. Е. Семенов, М. Г. Шатохина, А. Н. Нехорошева, А. А. Хромов, Е. А. Жучкова, И. В. Молдавская, Ю. М. Портнов, А. В. Коваленко, Л. С. Барбараш // **Бюллетень сибирской медицины**. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 23–26.

2. Оценка рутинных топоморфометрических критериев мультиспиральной компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в диагностике негеморрагического инсульта, вызванного церебральным венозным тромбозом / С. Е. Семенов, И. В. Молдавская, А. В.

Коваленко, А. А. Хромов, А.Н. Хромова, Е. А. Жучкова, М. Г. Шатохина // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2013. – № 3. – С. 37–45.

3. Радиологические критерии стенозирования брахиоцефальных вен и клиническая выраженность церебрального венозного застоя / С. Е. Семенов, И. В. Молдавская, А. В. Коваленко, А. А. Хромов, А. Н. Хромова, Е. А. Жучкова, Ю. М. Портнов, А. Н. Коков // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2013. – № 2. – С. 35–44.

4. Жучкова, Е. А. Головная боль и ультразвуковой показатель артериовенозного соотношения – дополнительные значимые факторы диагностики инсульта / Е. А. Жучкова, С. Е. Семенов // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2015. – № 2. – С. 30–35.

5. Диагностика церебральной венозной ишемии / С. Е. Семенов, М. В. Шумилина, Е. А. Жучкова, А. С. Семенов // **Клиническая физиология кровообращения.** – 2015. – № 2. – С. 5–16.

#### **Статья, опубликованная в рецензируемом журнале**

6. Диагностика и роль церебрального венозного полнокровия в течении и исходах негеморрагического инсульта / С. Е. Семенов, А. В. Коваленко, И. В. Молдавская, А. А. Хромов, Е. А. Жучкова, А. Н. Хромова, А. С. Семенов // **Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.** – 2014. – № 3. – С. 108–117.

#### **Патент**

7. Способ дифференциальной диагностики артериального ишемического и венозного инсультов: пат. 2606597 Рос. Федерации : МПК51 А61В 5/00 А61В 8/06 / Е. А. Жучкова, С. Е. Семенов; заявитель и патентообладатель НИИ КПССЗ. – № 2015148095; заявл. 09.11.2015; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1.

#### **Материалы конференций**

8. Двойное использование модифицированной методики КТ–перфузии головного мозга при однократном введении контраста у больных ишемическим инсультом / С. Е. Семенов, И. В. Молдавская, Е. А. Жучкова, А. Н. Нехорошева, А. А. Хромов, А. В. Коваленко, М. Г. Шатохина, А. С. Семенов, Ю. М. Портнов // **Сердечно–сосудистые заболевания: от первичной профилактики до высоких технологий в повседневной практике : сб. материалов IV Съезда кардиологов Сибирского федерального округа.** – Кемерово, 2011. – С. 158–159.

9. Детальная прижизненная морфометрия верхнего сагиттального синуса головного мозга / А. Р. Влад, С. Е. Семенов, Е. А. Жучкова, М. Г. Шатохина, И. В. Молдавская, А. Н. Нехорошева, А. Н. Коков // **Инновационный конвент**

«Кузбасс: Образование, Наука, Инновации». – Кемерово, 2011. – Т. 2. – С. 28–30.

10. Особенности геморрагической трансформации при подтипах ишемического инсульта / А. Н. Нехорошева, А. В. Коваленко, Е. А. Жучкова, И.В. Молдавская // Вестн. Кузбасского научного центра СО РАМН. – Кемерово, 2012. – Вып. № 16. Материалы X Городской науч.-практ. конф. – С. 99–100.

11. Клинические и нейровизуализационные параметры в дифференциальной диагностике венозного и ишемического инсульта / И. В. Молдавская, С. Е. Семенов, Е. А. Жучкова и др. // Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение : материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. – Москва : Реал Тайм, 2012. – С. 64–65.

12. CT and MRI patterns of focal hyperemia in venous insult / S. E. Semenov, I. V. Moldavskaya, E. A. Zhuchkova, A.N. Nekchorosheva, A.A. Chromov, A.V. Kovalenko, M.G. Shatochina, L.S. Barbarash // *Neuroradiology*. – 2012. – Vol. 54, Suppl. 1. – S. 176.

13. Особенности геморрагической трансформации при подтипах ишемического инсульта / И. В. Молдавская, А. Н. Нехорошева, Е. А. Жучкова, А.В. Коваленко // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 119–120.

14. Особенности и прогностические критерии тяжести кардиоэмболического инсульта / А. Н. Нехорошева, А. В. Коваленко, Е. А. Жучкова, И.В. Молдавская // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с междунар. участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 122.

15. Оценка методик клинической и инструментальной диагностики негеморрагического инсульта, вызванного церебральным венозным тромбозом / С. Е. Семенов, И. В. Молдавская, А. В. Коваленко, А. А. Хромов, А. Н. Хромова, Е. А. Жучкова, М. Г. Шатохина // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2013. – Т. 14, № S3. Прил. XVII Ежегодная сессия НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – С. 56.

16. Брахиоцефальный УЗ-индекс артериовенозного соотношения и КТ-перфузионные критерии церебральной венозной гиперемии в дифференциации артериального и венозного ишемического инсульта / С. Е. Семенов, Е. А. Юркевич, Ю. М. Портнов А. С. Семенов // Лучевая диагностика и терапия. – 2017. – № 2 (8). – Прил. Тезисы Невского радиологического форума-2017. – С. 60.

17. Hyperaemia symptoms via MR-, CT-perfusion and ultrasound index of brachiocephalic arteriovenous ratio – criteria for arterial/venous ischemic stroke's

differentiation / A. Semenov, S. Semenov, E. Yurkevich, Y. Portnov // Insights in Neurosurgery. – 2017. – Vol. 2, Issue 1. – P. 43.

### **СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- АИ – артериальный инсульт  
БЦС – брахиоцефальные сосуды  
ВАШ – визуальная аналоговая шкала  
ВИ – венозный инсульт  
ВЯВ – внутренняя яремная вена  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
МСК – максимальная скорость кровотока  
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография  
МСКТА – мультиспиральная компьютерная томографическая ангиография  
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения  
ОСА – общая сонная артерия  
ПАВС – показатель артериовенозного соотношения кровотока  
ПСК – пиковая скорость кровотока  
ПКТ – перфузионная компьютерная томография  
ТКДСС – транскраниальное дуплексное сканирование сосудов  
ЦВСТ – церебральный венозный синустромбоз  
ЦДС – цветное дуплексное сканирование сосудов  
СВV – объем мозгового кровотока  
СВF – скорость мозгового кровотока  
NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального Института Здоровья)  
МТТ – время прохождения контрастного вещества  
V<sub>ps</sub> – пиковая систолическая скорость кровотока