

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616-12-008.831-005.1

Алгоритм реперфузионного лечения ишемического инсульта с акцентом на исследования DAWN и DEFUSE-3

**И. В. Литвиненко¹, М. М. Одинак¹, А. В. Рябцев^{1, 2, 3},
С. Н. Янишевский^{1, 4}, С. Ю. Голохвастов¹,
С. В. Коломенцев¹, Р. В. Андреев¹, Н. В. Цыган^{1, 2, 3}**

¹ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики имени Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Рябцев Александр Владимирович,
ФГБВОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова
Минобороны России,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

*Статья поступила в редакцию
14.01.21 и принята к печати 25.01.21.*

Резюме

Официальным началом истории реперфузионного лечения ишемического инсульта считается 1996 год, когда в Соединенных Штатах Америки было разрешено использование системной тромболитической терапии (ТЛТ) и опубликованы первые клинические рекомендации (Совет по инсульту Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА)). В Российской Федерации применение ТЛТ для лечения ишемического инсульта началось в 2005–2006 годах. Следующим шагом было развитие эндоваскулярных реперфузионных методик (2005) после представления результатов исследования MERCI, в котором оценивали безопасность и эффективность микропроводников для фрагментации и разрушения тромбов. В настоящее время неврологи, работающие с пациентами с острым нарушением мозгового кровообращения, руководствуются национальными нормативными документами, — приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта (2019), — которые дают базовую информацию по методам диагностики и лечения ишемического мозгового инсульта, а также международными рекомендациями ESO, AHA/ASA, которые дают основания для увеличения терапевтических возможностей, в особенности за счет расширения времени «терапевтического окна». На основании анализа и обобщения нормативных документов, клинических рекомендаций и результатов исследований DAWN и DEFUSE-3 авторами статьи разработан алгоритм реперфузионной терапии ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузия, тромболизис, тромбэкстракция, алгоритм, терапевтическое окно

Для цитирования: Литвиненко И. В., Одинак М. М., Рябцев А. В., Янишевский С. Н., Голохвастов С. Ю., Коломенцев С. В., Андреев Р. В., Цыган Н. В. Алгоритм реперфузионного лечения ишемического инсульта с акцентом на исследования DAWN и DEFUSE-3. Артериальная гипертензия. 2021;27(1):29–40. doi:

The algorithm of reperfusion treatment of the ischemic stroke with the focus on DAWN and DEFUSE-3 trials

I. V. Litvinenko¹, M. M. Odinak¹, A. V. Ryabtsev^{1, 2, 3},
S. N. Yanishevsky^{1, 4}, S. Yu. Golokhvastov¹,
S. V. Kolomentsev¹, R. V. Andreev¹, N. V. Tsygan^{1, 2, 3}

¹ Military Medical Academy named after S. M. Kirov,
St Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named after
B. P. Konstantinov, National Research Centre
“Kurchatov Institute”, Gatchina, Russia

³ National Research Centre “Kurchatov Institute”,
Moscow, Russia

⁴ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Alexander V. Ryabtsev,
Military Medical Academy n.a.
S. M. Kirov,
6 Academician Lebedev street,
St Petersburg, 194044 Russia.
E-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru

Received 14 January 2021;
accepted 25 January 2021.

Abstract

The history of reperfusion treatment for ischemic stroke was officially recognized in 1996, when the use of systemic thrombolytic therapy (TLT) was authorized in the United States of America and the first clinical guidelines were published (American Heart Association (AHA) Stroke Council). The use of TLT for the treatment of ischemic stroke in the Russian Federation began in 2005–2006. The next step was the development of endovascular reperfusion techniques (2005) following the presentation of the results of the MERCI study, which evaluated the safety and efficacy of microconductors for fragmentation and destruction of blood clots. Currently, neurologists working with patients with acute cerebrovascular accidents are guided by national regulatory documents — order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated by November 15, 2012 No. 928n “On approval of the Procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accidents” and the Protocol of reperfusion therapy acute ischemic stroke (2019), which provide basic information on the methods of diagnosis and treatment of ischemic cerebral stroke, as well as international recommendations ESO, AHA/ASA, which provide grounds for increasing therapeutic options, in particular by extending the time of the “therapeutic window”. The authors of article created the algorithm for reperfusion therapy for ischemic stroke, based on the analysis and generalization of regulatory documents, clinical guidelines and the results of DAWN and DEFUSE-3 studies.

Key words: ischemic stroke, reperfusion, thrombolysis, thrombectomy, algorithm, therapeutic window

For citation: Litvinenko IV, Odinak MM, Ryabtsev AV, Yanishevsky SN, Golokhvastov SYu, Kolomentsev SV, Andreev RV, Tsygan NV. The algorithm of reperfusion treatment of the ischemic stroke with the focus on DAWN and DEFUSE-3 trials. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2021;27(1):

Введение

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является одним из основных факторов инвалидизации и смерти населения. Как прямая причина смерти, мозговой инсульт в большинстве развитых стран занимает третье место, уступая ишемической болезни сердца и онкологическим заболеваниям. В ряде стран (Португалия, Южная Корея, Таиланд) показатели смертности от ОНМК превышают таковые от ишемической болезни сердца [1]. Австрия, Дания, Германия, Швеция продемонстрировали снижение заболеваемости инсультом на 42% в период с 1970 до 2008 годов [2].

В 2001–2003 годы под эгидой Национальной ассоциации по борьбе с инсультом впервые в Российской Федерации были проведены эпидемиологические исследования по проблеме инсульта, охватившие больше 2 миллионов жителей [3]. В течение 2001 года в популяции лиц 25 лет и старше было зарегистрировано 9998 новых случаев инсульта, что составило 3,36 на 1000 населения. Летальность при инсульте составляла 40,4%, у лиц с повторным инсультом — 51,8%. С 2008 года на территории Российской Федерации реализуется комплекс мероприятий, направленных на совершенствование системы оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК, разработанный Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации. В 2009 году утвержден порядок оказания медицинской помощи пациентам с ОНМК, с 2012 года начал действовать приказ № 928н от 15.11.2012 [4]. Во время статистического анализа в 2010–2016 годах обнаружилось постепенное увеличение первичной заболеваемости инсультом, что, возможно, связано с улучшением качества инструментальной диагностики в сосудистых центрах страны [5].

Эволюция реперфузионного лечения при ишемическом инсульте

Официальным началом истории реперфузионного лечения ишемического инсульта считается 1996 год, когда в Соединенных Штатах Америки (США) было разрешено использование системной тромболитической терапии (ТЛТ) и опубликованы первые клинические рекомендации (Совет по инсульту Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association — АНА)) [6]. В Российской Федерации применение ТЛТ для лечения ишемического инсульта началось в 2005–2006 годы [4]. Следующим шагом развития реперфузионных методик стало представление результатов исследования MERCI (2005), в котором оценивались безопасность и эффективность микропроводников для фрагментации и разрушения тромбов [7].

Данное устройство продемонстрировало удовлетворительную частоту реваскуляризации (до 50%), а отсутствие выраженной инвалидизации (балл по модифицированной шкале Рэнкин менее 3) через 90 дней было отмечено у 46% пациентов [8]. В дальнейшем был изучен ряд других систем для механической тромбэктомии (Phenox, Catch, Penumbra, AngioJet и другие). В 2013 году были опубликованы результаты трех крупных исследований (IMS, SYNTHESIS, MR RESCUE), поставивших под сомнение эффективность эндоваскулярного лечения по сравнению с ТЛТ [9–11]. Основной причиной данных выводов был отбор пациентов с легкой степенью тяжести инсульта, при лечении которых методики не получили статистически значимых различий в достижении конечных точек исследований. Более поздние работы (MR CLEAN, SWIFT PRIME, EXTEND-IA, ESCAPE, REVASCAT), оценивавшие эффективность более современных устройств (stent retrievers) у пациентов с окклюзией крупных сосудов, показали превосходство эндоваскулярного лечения по сравнению с ТЛТ для лечения ишемического инсульта [12–16], а также важность выполнения следующих задач:

- более эффективная маршрутизация пациентов с инсультом и, следовательно, сокращение времени от развития симптомов до начала эндоваскулярного лечения;
- использование эндоваскулярных устройств нового поколения;
- применение неинвазивной нейровизуализации для отбора пациентов с тромботической окклюзией крупных сосудов при принятии решения о проведении эндоваскулярного лечения.

Актуальные вопросы восстановления церебральной гемодинамики

В настоящее время неврологи, работающие с пациентами с ОНМК, руководствуются национальными нормативными документами — приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» и Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта (2019) [17], которые дают базовую информацию по методам диагностики и лечения ишемического инсульта, а также международными рекомендациями ESO [18], АНА/ASA [19], которые дают основания для увеличения терапевтических возможностей, в особенности за счет расширения времени «терапевтического окна». На основании анализа и обобщения нормативных документов, клинических рекомендаций и результа-

тов исследований DAWN и DEFUSE-3 разработан алгоритм реперфузионной терапии ишемического инсульта (рис.).

Использование алгоритма требует персонифицированного подхода, например, при периперационном инсульте — ОНМК с формированием инфаркта мозга (значительно реже — внутричерепного кровоизлияния) и внезапным развитием или нарастанием неврологической симптоматики в интраоперационном периоде или в течение 30 дней после хирургической операции, при этом возникшая неврологическая симптоматика сохраняется не менее 24 часов либо приводит к летальному исходу в более короткий срок [20]. При развитии периперационного ишемического инсульта проведение реперфузионных методик имеет ограниченный характер. В большинстве случаев нет возможности проведения ТЛТ, так как одним из противопоказаний является «обширное хирургическое вмешательство в течение предыдущих 14 дней». Однако, если операция не считается обширной (например, эндоваскулярное оперативное вмешательство), проведение ТЛТ возможно. Весомым ограничением для проведения ТЛТ при некоторых операциях (например, кардиохирургических) может стать невозможность выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) из-за наличия ферромагнитных материалов в организме, а также развитие синдрома спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта [21], что может влиять на результаты оценки неврологического дефицита по шкале NIHSS.

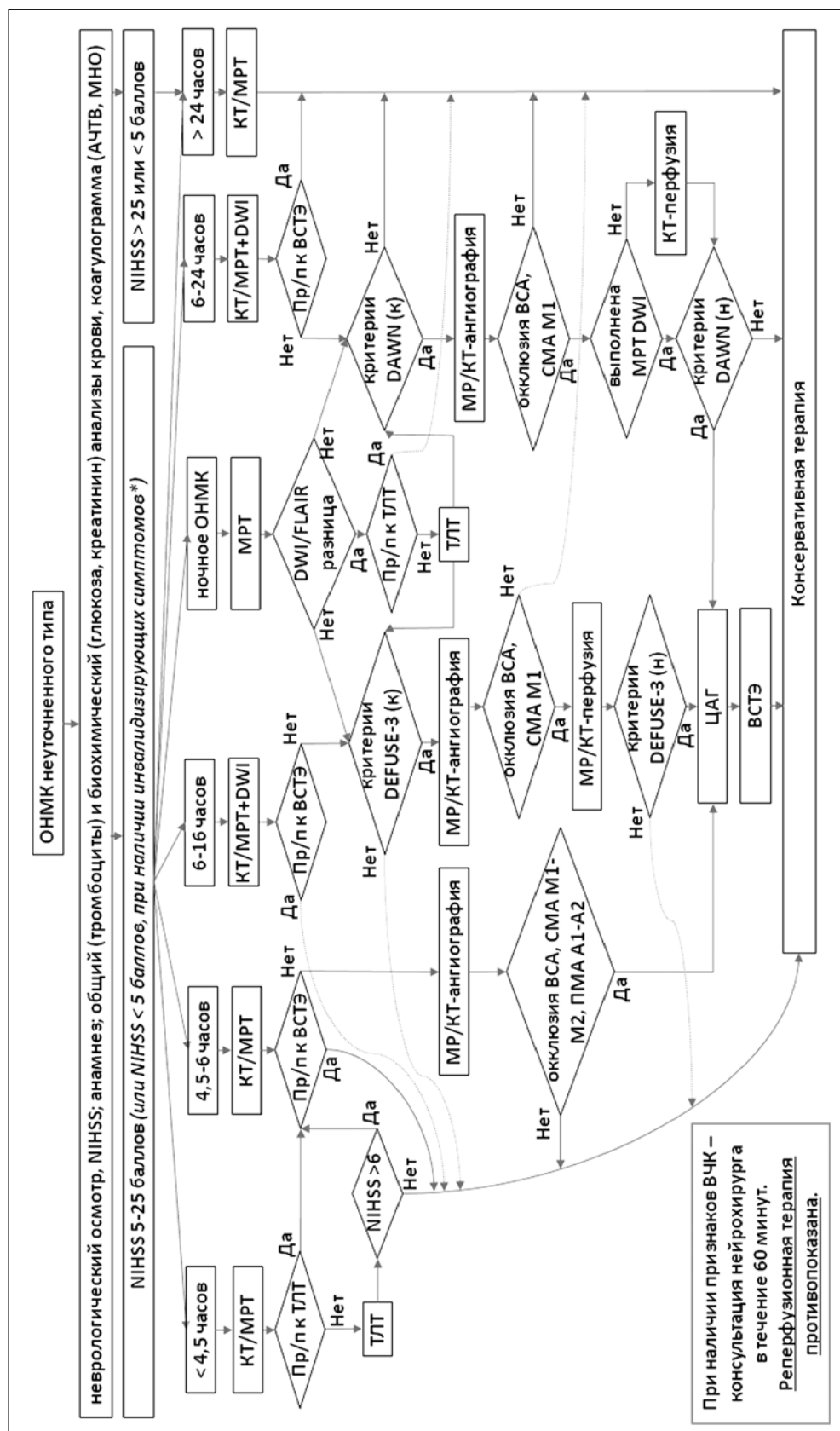
В 2019 году в рекомендациях по лечению острого ишемического инсульта Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) впервые появилась рекомендация по проведению реперфузионной терапии у пациентов с инсультом, который развился после ночного сна (“wake-up stroke”) [19]. Она базируется на исследовании, опубликованном в 2018 году, основой которого было несоответствие получаемых изображений при исследовании в диффузионно-взвешенном режиме МРТ (DWI) и МР-режиме подавления сигнала от жидкости «инверсия-восстановление» (FLAIR) [22].

При наличии МР-данных за ишемические изменения на DWI и их отсутствие при FLAIR последовательности пациенту с симптоматикой инсульта может быть рекомендована ТЛТ (класс рекомендации IIa) [19]. Однако в настоящее время в действующем приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 года № 928н по лечению ишемического инсульта нет регламентирующей информации о проведении реперфузионного лечения при инсульте после ночного сна.

Ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым звеном в профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий, при лечении тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии. Учитывая распространенность этих заболеваний, не менее 5% взрослого населения и более 7–8% людей старших возрастных групп получают данную группу препаратов. Для длительного приема наиболее часто используются пероральные антикоагулянты: варфарин, дабигатран этексилат, апиксабан и ривароксабан. При развитии ишемического инсульта у пациента на фоне приема оральных антикоагулянтов проведение реперфузионного лечения ограничено, в частности при значительных изменениях показателей коагулограммы. На сегодняшний день в Российской Федерации можно выполнить ТЛТ у пациентов, принимающих антагонист витамина К (АВК, варфарин), если международное нормализованное отношение (МНО) меньше или равно 1,3, а в случае использования невитамин-К-зависимых оральных антикоагулянтов (НОАК) следует либо определять концентрацию препаратов в крови, либо оценивать их антикоагулянтную активность (тромбиновое время для дабигатрана, анти-Х-активность для апиксабана и ривароксабана). В случае удлиненного тромбинового времени или при поступлении пациента с симптомами инсульта в первые 12 часов после приема дабигатрана для нейтрализации действия антикоагулянта может быть использован зарегистрированный в РФ специфический антагонист — идаруцизумаб. Данный препарат представляет собой фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, который связывается с дабигатраном этексилатом, нейтрализуя его действие, тем самым нормализуя коагуляционный гемостаз и давая пациенту с ишемическим инсультом возможность проведения ТЛТ [23]. Других специфических антагонистов оральных антикоагулянтов для нейтрализации действия препарата для последующего проведения ТЛТ пациентам с ишемическим инсультом в настоящее время не зарегистрировано.

В соответствии с Протоколом реперфузионной терапии острого ишемического инсульта [17], потенциальные кандидаты для выполнения эндоваскулярного лечения за пределами «терапевтического окна» должны соответствовать критериям, применявшимся в исследованиях DAWN и DEFUSE-3. Данные исследования, опубликованные в 2018 году, продемонстрировали эффективность тромбэктомии за пределами 6 часов после развития ишемического инсульта (табл.).

Рисунок. Алгоритм выбора тактики реперфузионной терапии при ишемическом мозговом инсульте



Примечание: TJLT — тромболитическая терапия; OHMK — острое нарушение мозгового кровообращения; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) — шкала тяжести инсульта Национальных институтов здоровья; AЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение; Пр/п — противопоказание; DWI, FLAIR — режимы магнитно-резонансной томографии; DAWN/DEFUSE-3 — клинические исследования, показавшие эффективность внутрисосудистой тромбэктомии в течение 24 часов после дебюта ишемического мозгового инсульта; критерии DEFUSE-3 (к) — клинические критерии исследования DEFUSE-3 (н) — нейровизуализационные критерии исследования DEFUSE-3; критерии DAWN (к) — клинические критерии исследования DAWN (н) — нейровизуализационные критерии исследования DAWN; BCSTЭ — внутрисосудистая тромбэктомия; ВСА — внутренняя сонная артерия; СМА — средняя мозговая артерия; ПМА — передняя мозговая артерия; ЦАГ — церебральная ангиография; ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; инвалидизирующие симптомы* — нарушения функций центральной нервной системы, которые значимо негативно отражаются на деятельности пациента, например, изолированная афазия, изолированная гемипарезия, слабость в руке у музыканта и так далее.

DEFUSE-3

Международной группой ученых представлены результаты многоцентрового рандомизированного открытого исследования проведения тромбэктомии у пациентов с ишемическим инсультом во временном окне от 6 до 16 часов (медиана 11 часов) от появления неврологических нарушений (табл. 1) [24].

Работа была прекращена досрочно в связи с получением значимых положительных результатов. Так, эндоваскулярное лечение в сочетании с медикаментозной терапией по сравнению с только медикаментозной терапией было ассоциировано

с уменьшением уровня инвалидизации (модифицированная шкала Рэнкин через 90 дней; отношение шансов 2,77; $p < 0,001$) и увеличением количества пациентов, которые были функционально независимыми (модифицированная шкала Рэнкин от 0 до 2 баллов через 90 дней) — 45% в основной группе против 17% в группе сравнения ($p < 0,001$). Летальность в течение 90 дней составила 14% в группе эндоваскулярного лечения и 26% в группе медикаментозной терапии ($p = 0,05$), значимых различий между группами по частоте развития симптоматического внутричерепного кровоизлияния не было (7% и 4% соответственно, $p = 0,75$).

Таблица 1

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ DEFUSE-3

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Клинические критерии</i>	
1. Признаки и симптомы, согласующиеся с диагнозом ишемический инсульт в переднем циркуляторном бассейне. 2. Возраст от 18 до 90 лет. 3. Исходный балл по NIHSS не менее 6. 4. Пациенту могут быть выполнены МР- или КТ-перфузия в течение 90 минут с момента поступления в больницу. 5. Эндоваскулярное лечение может быть начато между 6 и 16 часами от начала инсульта. 6. Балл по модифицированной шкале Рэнкин не более 2 у пациента до актуального инсульта. 7. Пациент способен вернуться для последующей оценки по протоколу. 8. Пациент или его представитель подписали форму информированного согласия.	1. Другое серьезное, запущенное или неизлечимое заболевание, или ожидаемая продолжительность жизни менее 6 месяцев. 2. Существующее ранее медицинское, неврологическое или психиатрическое заболевание, которое мешало бы неврологической или функциональной оценке. 3. Беременность. 4. Наличие противопоказаний к выполнению МРТ (например, кардиостимулятор или тяжелая клаустрофобия). 5. Наличие противопоказаний к введению контрастных веществ, необходимых для проведения МР- или КТ-перфузии. 6. Известная аллергия на йод. 7. Пациент получил лечение тканевым активатором плазминогена (альтеплаза) через более чем 4,5 часа после дебюта инсульта. 8. Имеются данные о наследственном или приобретенном геморрагическом диатезе; дефицит факторов свертывания крови; недавняя пероральная антикоагулянтная терапия с МНО больше 3 (недавнее использование одного из новых пероральных антикоагулянтов не является исключением, если расчетная скорость клубочковой фильтрации более 30 мл/мин). 9. Клиническая картина инсульта соответствует ОНМК в более чем одном сосудистом бассейне. 10. Судороги в дебюте инсульта, если это препятствует точной оценке исходного балла по NIHSS. 11. Уровень глюкозы крови меньше 2,78 ммоль/л или больше 22,20 ммоль/л. 12. Количество тромбоцитов меньше 50000 в 1 кл. 13. Выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление более 185 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление более 110 мм рт. ст.), не поддающаяся медикаментозной коррекции. 14. Текущее участие в другом клиническом исследовании. 15. Предполагаемая септическая эмболия или подозрение на бактериальный эндокардит. 16. Была предпринята попытка эндоваскулярного лечения до 6 часов после начала инсульта.

Критерии включения	Критерии невключения
<i>Нейровизуализационные критерии</i>	
1. Оклюзия внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии по данным МР- или КТ-ангиографии. 2. Целевой профиль несоответствия при МР- или КТ-перфузионном исследовании (объем ишемического ядра менее 70 мл, коэффициент несоответствия более 1,8, а объем несоответствия не менее 15 мл).	1. ASPECT менее 6 баллов на неконтрастной КТ (если пациент зарегистрирован на основании критериев КТ-перфузии). 2. Нейровизуализационные данные о внутримозговых новообразованиях (кроме небольших менингиом), внутримозговом кровоизлиянии или артериовенозной мальформации. 3. Значительный масс-эффект со смещением срединных структур. 4. Нейровизуализационные данные о диссекции внутренней сонной артерии, которая ограничивает кровоток при расслоении аорты. 5. Интракраниальный стент, имплантированный в тот же сосудистый бассейн, который препятствует безопасному проведению тромбэктомии. 6. Острые симптоматические артериальные окклюзии более чем в 1 сосудистом бассейне, подтвержденные по данным МР- или КТ-ангиографии.
<i>Альтернативные нейровизуализационные критерии включения (при невозможности выполнения МР- или КТ-ангиографии):</i> 1. $T_{max} > 6$ со снижением перфузии в соответствии с окклюзией внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии. 2. Целевой профиль несоответствия при МР- или КТ-перфузионном исследовании (объем ишемического ядра менее 70 мл, коэффициент несоответствия более 1,8, а объем несоответствия более 15 мл).	
<i>Альтернативные нейровизуализационные критерии включения (при невозможности МР-перфузии):</i> 1. Оклюзия внутренней сонной артерии или M1 сегмента средней мозговой артерии по данным МР-ангиографии (или КТ-ангиографии, если МР-ангиографию невозможно выполнить и КТ-ангиография была проведена в течение 60 мин до МРТ). 2. Объем поражения на DWI менее 25 мл.	

DAWN

Проспективное рандомизированное мультицентровое клиническое исследование, продемонстрировавшее преимущество механической тромбэктомии перед медикаментозной терапией у пациентов, выходящих за рамки 6-часового (от 6 до 24 часов от появления первых симптомов инсульта, медиана 12,5 часов) «терапевтического окна» на основании оценки зон ишемического ядра и пенумбры, по данным перфузионных методов визуализации (табл. 2).

Исследование также было прекращено досрочно из-за получения положительных промежуточных результатов. Так, в группе пациентов, которым выполнялась механическая тромбэкстракция, через 90 дней показатель функциональной независимости составил 49% (13% в контрольной группе) [25].

Патогенетическое обоснование расширения «терапевтического окна» эндоваскулярного лечения ишемического инсульта

Одним из главных принципов лечения острого ишемического инсульта является концепция «время-мозг», которая мотивирует общественность и врачей рассматривать инсульт как время-зависимое критическое состояние. Исследования DAWN и DEFUSE-3 позволили уточнить эту концепцию, основываясь на новом принципе отбора пациентов для эндоваскулярных вмешательств — информации, полученной при нейровизуализации. В данных клинических исследованиях у пациентов с ишемическим инсультом продемонстрировано абсолютное увеличение функциональной независимости в сравнении с контрольной группой на 36% и 28% соответственно, а также в исследовании DEFUSE-3 абсолютное снижение летальности и тяжелой инвалидизации на 20% (табл. 3) [24, 25].

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/НЕВКЛЮЧЕНИЯ В ИССЛЕДОВАНИЕ DAWN

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Клинические критерии</i>	
1. Клинические признаки и симптомы, соответствующие диагнозу «ишемический инсульт» в сочетании с одним из следующих: · пациенту выполнена ТЛТ без достижения терапевтической цели; · пациенту противопоказано проведение ТЛТ. 2. Возраст от 18 лет и старше. 3. Исходный балл по NIHSS равен или больше 10. 4. Пациенту может быть выполнена тромбэкстракция в период от 6 до 24 часов от появления симптомов инсульта. 5. Отсутствие значимой инвалидизации до актуального инсульта (модифицированная шкала Рэнкин 0–1 балл). 6. Ожидаемая продолжительность жизни не менее 6 месяцев. 7. Пациент способен вернуться для последующей оценки по протоколу. 8. Информированное добровольное согласие пациента.	1. Тяжелая травма головы в течение последних 90 дней с резидуальным неврологическим дефицитом. 2. Быстрое улучшение неврологического статуса до NIHSS < 10 баллов или свидетельство о реканализации сосуда до рандомизации. 3. Существующее ранее неврологическое или психиатрическое заболевание, которое могло бы затруднить неврологическую и функциональную оценку. 4. Судороги в дебюте инсульта, если это ставит под сомнение диагноз «инсульт» и не позволяет оценить исходный балл по NIHSS. 5. Исходный уровень глюкозы менее 2,78 ммоль/л или более 22,20 ммоль/л. 6. Исходный уровень тромбоцитов менее 50000 в 1 мкл. 7. Выраженное нарушение функции почек — креатинин крови более 3,0 мг/дл (более 264 мкмоль/л). Примечание: пациенты, получающие гемодиализ, могут быть кандидатами для лечения независимо от уровня креатинина крови. 8. Известный геморрагический диатез, дефицит фактора свертывания или антикоагулянтная терапия при МНО более 3,0 или активированное частичное тромбопластиновое время больше чем в 3 раза превышает нормальные значения. Пациенты, принимающие ингибиторы фактора Ха в течение последних 24–48 часов, должны иметь нормальное значение активированного частичного тромбопластинового времени. 9. Кровотечение в течение последних 30 дней. 10. Аллергическая реакция на контрастное вещество. 11. Выраженная артериальная гипертензия (систолическое артериальное давление более 185 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление менее 110 мм рт. ст.). Примечание: если артериальное давление может быть успешно снижено и поддерживаться медикаментозно на приемлемом уровне, то пациент может быть кандидатом для лечения. 12. Беременность или период лактации. 13. Текущее участие в другом клиническом исследовании. 14. Предполагаемая септическая эмболия или подозрение на бактериальный эндокардит. 15. Лечение с использованием любых устройств для тромбэктомии или внутриартериальных методов лечения до актуального сосудистого события.
<i>Дополнительные критерии включения:</i> Пациенты, получающие гепарин или низкомолекулярные гепарины, например, далтепарин натрия, прямой ингибитор тромбина, такой как бивалирудин или аргатробан в течение последних 24 часов после обследования, если их профиль свертывающей системы не нарушен. Пациенты, принимающие ингибиторы фактора Ха (например, апиксабан) или прямые ингибиторы тромбина.	<i>Критерии не включения (дополнительная информация):</i> «Коррекция» исходных лабораторных показателей глюкозы или коагулограммы для соответствия критериям включения не допускается. Пациенты, которые принимали клопидогрел, аспирин или оба препарата в течение последних 24 часов перед обследованием не должны исключаться из протокола лечения, если их коагулограмма остается приемлемой. Пациенты с судорогами в дебюте инсульта не должны исключаться из протокола лечения, если по данным КТ-/МР-ангиографии подтверждена окклюзия интракраниального отдела внутренней сонной артерии и/или М1-сегмента средней мозговой артерий при наличии данных о степени неврологических нарушений по шкале NIHSS.

Критерии включения	Критерии не включения
<i>Нейровизуализационные критерии</i>	
1. Зона повреждения более 1/3 бассейна кровоснабжения средней мозговой артерии по данным КТ или МРТ. 2. Оклюзия интракраниального отдела внутренней сонной артерии и/или М1 сегмента средней мозговой артерии, что подтверждается МР- или КТ-ангиографией. 3. Несоответствие по данным нейровизуализации (clinical imaging mismatch), определенное по данным МРТ-DWI или КТ-перфузионном исследований как один из следующих критериев: 4. ядро инфаркта менее 21 см ³ и балл по NIHSS равен или больше 10 (а также возраст равен или старше 80 лет); 5. ядро инфаркта менее 31 см ³ и балл по NIHSS равен или больше 10 (а также возраст младше 80 лет); 6. ядро инфаркта от 31 до 50 см ³ и NIHSS равен или больше 20 (а также возраст младше 80 лет).	1. Геморрагический инсульт по данным КТ или МРТ. 2. Диссекция внутренней сонной артерии, ограничивающая кровоток, выраженный стеноз, или окклюзия сонной артерии на уровне шеи, требующая стентирования. 3. Выраженный проксимальный стеноз сонной артерии, если предполагается потребность в ангиопластике или стентировании. 4. Выраженная извитость шейных сосудов по данным КТ/МР-ангиографии, мешающая прохождению эндоваскулярного устройства. 5. Подозрение на церебральный васкулит на основании анамнеза и данных КТ/МР-ангиографии. 6. Подозрение на расслоение аорты на основании анамнеза и данных КТ/МР-ангиографии. 7. Интракраниальный стент, имплантированный в тот же сосудистый бассейн, если он препятствует безопасному проведению эндоваскулярного лечения. 8. Оклюзия в нескольких сосудистых бассейнах, подтвержденная по данным КТ/МР-ангиографии или на основании клинических признаков двустороннего ишемического инсульта. 9. Значительный масс-эффект со смещением средней линии по данным КТ или МРТ. 10. Данные о внутричерепном новообразовании (кроме мелкой менингиомы), подтвержденном по данным КТ или МРТ.

Таблица 3

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЙ DAWN И DEFUSE-3

Исследование	DAWN			DEFUSE-3
Время дебюта инсульта	6–24 часа			6–16 часов
Стратегия отбора	Клинико-нейровизуализационное несоответствие			Диффузионно-перфузионное несоответствие
Критерии включения	Возраст	NIHSS	Объем ядра	NIHSS > 6 б.
	≥ 80	≥ 10 б.	0–20 см ³	Объем инфаркта < 70 мл
	< 80	≥ 10 б.	< 30 см ³	Объем несоответствия ≥ 15 мл
	< 80	≥ 20 б.	31–50 см ³	Коэффициент несоответствия > 1,8

В метаанализе пяти исследований по оценке эффективности тромбэктомии в «раннем терапевтическом окне» (HERMES) было показано увеличение функциональной независимости только на 19,5%, а также снижение летальности и тяжелой инвалидизации на 11% [26]. В данных исследованиях пациенты были однородны по возрасту, тяжести инсульта и месту окклюзии церебральных артерий; всем пациентам было проведено лечение с использованием схожих устройств для тромбэкстракции с достижением реперфузии в аналогичных соотношениях.

С учетом увеличения продолжительности «терапевтического окна» эндоваскулярного реперфузионного лечения ишемического инсульта необходимо

более точное понимание эволюции ишемического ядра. Показано, что рост ядра ишемии, оцениваемый по данным диффузионно-взвешенных изображений в различные моменты времени после появления симптомов ишемического инсульта, существенно варьирует. У части пациентов, как правило, при недостаточном коллатеральном кровоснабжении, в течение 2–3 часов после дебюта инсульта развивается обширная зона повреждения, в то время как у другой части пациентов рост зоны повреждения незначителен или отсутствует в течение 12 часов после дебюта инсульта. Тем не менее в большинстве ситуаций при ишемическом инсульте требуется три дня для достижения максимального объема ядра ишемии при отсутствии реперфузионного лечения

[27]. Наиболее показательны в этом вопросе работы THRACE и MR CLEAN, в которых оценивали эффективность тромбэктомии без учета исходного размера ишемического ядра в течение 5 и 6 часов от появления симптомов инсульта соответственно [12, 28]. Время между выполнением нейровизуализации исходно и после реперфузионного лечения составило около 2 часов. Динамика увеличения ядра ишемии существенно различалась, в части случаев превышая 50 см³/ч («высокая» скорость увеличения). Для пациентов со «средней» скоростью увеличения ядра ишемии ожидается, что между исходной нейровизуализацией и реперфузионным лечением необратимые изменения будут умеренными и, вероятно, лечение приведет к благоприятному исходу. Для пациентов в категории «медленной» скорости увеличения ядра ишемии ожидается, что между исходной нейровизуализацией и реперфузионным лечением необратимые изменения будут минимальными, и после реперфузии предполагается благоприятный исход, даже если процедура была сложной или имела значительную задержку по времени [29]. Вышеизложенные данные, вероятно, объясняют меньшую частоту благоприятных исходов в исследованиях THRACE и MR CLEAN — увеличение количества пациентов, достигших функциональной независимости на 90-е сутки после инсульта, на 11% и 14% соответственно.

Основной отличительной особенностью исследований DAWN и DEFUSE-3 является оценка объема ядра ишемии как ключевого критерия включения.

Из-за наличия требований к малому объему необратимых изменений вещества головного мозга (несмотря на критерии включения DAWN менее 50 см³ и DEFUSE-3 менее 70 см³, у большинства пациентов в обоих исследованиях объем ядра ишемии фактически был меньше 10 см³) и значительного времени от дебюта инсульта до включения в исследование (более 10 часов) скорость роста ядра ишемии до начала обследования и лечения была не более 1 см³/ч. Для этих пациентов задержка в несколько часов между визуализацией и реперфузией маловероятно приведет к значимым отрицательным последствиям, а наличие окклюзии внутренней сонной артерии или проксимального отдела средней мозговой артерии при условии успешной реканализации предполагает большой объем спасенной «ишемической полутени». Необходимо отметить, что в исследованиях DAWN и DEFUSE-3 использовали программное обеспечение, которое позволяло в автоматическом режиме определять объем ядра ишемии и зоны «ишемической полутени».

Заключение

За последние 20 лет в практической ангионеврологии стали доступны новые возможности реперфузионной терапии. Ключевыми факторами эволюции реперфузионного лечения ишемического инсульта являются развитие технологий нейровизуализации, в первую очередь перфузионных, и устройств для тромбэкстракции. В расширенном «терапевтическом окне» эндоваскулярное лечение по поводу ишемического инсульта может иметь высокую эффективность при сочетании окклюзии внутренней сонной артерии (или проксимального отдела средней мозговой артерии) и небольшого объема ядра ишемии. Развитие ТЛТ и эндоваскулярных методов реперфузионного лечения послужило стимулом для создания «инсультных» лечебных отделений во всем мире, в том числе в Российской Федерации, что позволило значительно уменьшить инвалидизацию и смертность пациентов, перенесших церебральную сосудистую катастрофу.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке НИЦ «Курчатовский институт» (приказ № 1363 от 25.06.2019). / The work is supported by the National Research Centre “Kurchatov Institute” (Order № 1363 от 25.06.2019).

Список литературы / References

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447–454. doi:10.1161/CIR.0000000000000157
2. Cadilhac DA, Kim J, Lannin NA, Kapral MK, Schwamm LH, Dennis MS et al. National stroke registries for monitoring and improving the quality of hospital care: a systematic review. *Int J Stroke*. 2016;11(1):28–40. doi:10.1177/1747493015607523
3. Сковрцова В. И., Стаховская Л. В., Айриян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации. Системные Гипертензии. 2005;1:10–2. [Skvortsova VI, Stakhovskaya LV, Ayriyan NYu. Epidemiology of stroke in the Russian Federation. *Sistemnye Gipertenzii = Systemic Hypertension*. 2005;1:10–2. In Russian].
4. Сковрцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П., Камкин Е. Г., Бойко Е. Л., Дашьян В. Г. и др. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2018;12(3):5–11. doi:10.25692/ACEN.2018.3.1. [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boiko EL, Dashian VG et al. Results of 10-years implementation of the measures aimed at improvement of medical care for

- patients with acute cerebrovascular events. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2018;12(3):5–11. doi:10.25692/ACEN.2018.3.1. In Russian].
5. Здравоохранение в России. 2017: Стат. сб. ФСГС. (Росстат). Под ред. Г.К. Оксенойт, С.Ю. Никитина. М.: Б.и., 2017. 170 с. [Healthcare in Russia. 2017: Stat. collection FSGS. (Rosstat). Ed. by GK Oksenoyt, SY Nikitina. M.: B.i., 2017. 170 p. In Russian].
 6. Adams HP, Brott TG, Furlan AJ, Gomez CR, Grotta J, Helgason CM et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*. 1996;27(9):1711–1718.
 7. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36(7):1432–1438. doi:10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d
 8. Pereira VM, Yilmaz H, Pellaton A, Slater LA, Krings T, Lovblad KO. Current status of mechanical thrombectomy for acute stroke treatment. *J Neuroradiol*. 2015;42(1):12–20. doi:10.1016/j.neurad.2014.11.002
 9. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893–903. doi:10.1056/NEJMoa1214300
 10. Ciccone A, Valassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904–913. doi:10.1056/NEJMoa1213701
 11. Kidwell CS, Jahan R, Gombein J, Alger JR, Nenov V, Ajani Z et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914–923. doi:10.1056/NEJMoa1212793
 12. Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11–20. doi:10.1056/NEJMoa1411587
 13. Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–1018. doi:10.1056/NEJMoa1414792
 14. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–1030. doi:10.1056/NEJMoa1414905
 15. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–2306. doi:10.1056/NEJMoa1503780
 16. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
 17. Стаховская Л.В. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. М.: МЕДпресс, 2019. 80 с. [Stakhovskaya L. V. Reperfusion treatment of ischemic stroke. Clinical protocol. M.: MEDpress, 2019. 80 p. In Russian].
 18. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(5):457–507. doi:10.1159/000131083
 19. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–418. doi:10.1161/STR.0000000000000211
 20. Цыган Н.В., Андреев Р.В., Пелешок А.С., Коломенцев С.В., Яковлева В.А., Рябцев А.В. и др. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(4):52–60. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, Kolomentsev SV, Yakovleva VA, Ryabtsev AV et al. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova* = *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2018;118(4):52–60. In Russian]. doi:10.17116/jnevro20181184152-60
 21. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Хлыстов Ю.В., Перстнев С.В., Федоров Б.Б. Эффективность и безопасность ривастигмина (экселона) при синдроме спутанности сознания в остром периоде ишемического инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010;110(11 Pt 2):36–41. [Litvinenko IV, Odnak MM, Khlystov YuV, Perstnev SV, Fedorov BB. Efficacy and safety of rivastigmine (exelon) in the confusion syndrome in the acute phase of ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova* = *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2010;110(11 Pt 2):36–41. In Russian].
 22. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B et al. MRI-guided thrombolysis for Stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018;379(7):611–622. doi:10.1056/NEJMoa1804355
 23. Ревишвили А.Ш., Шляхто Е.В., Замятин М.Н., Баранова Е.И., Божкова С.А., Вавилова Т.В. и др. Особенности оказания экстренной и неотложной медицинской помощи пациентам, получающим прямые оральные антикоагулянты: согласительный документ междисциплинарной группы экспертов. Вестник аритмологии. 2018;(92):59–72. [Revishvili AS, Shlyakhto EV, Zamyatin MN, Baranova EI, Bozhkova SA, Vavilova TV et al. Peculiar features of urgent and emergency medical care of patients taking direct oral anticoagulants: consensus statement of multidisciplinary expert group. *J Arrhythmol*. 2018;(92):59–72. In Russian].
 24. Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi:10.1056/NEJMoa1713973
 25. Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi:10.1056/NEJMoa1706442
 26. Goyal M, Menon BK, Zwam WH, Dippel DWJ, Mitchell PJ, Demchuk AM et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723–1731. doi:10.1016/s0140-6736(16)00163-x
 27. Wheeler HM, Mlynash M, Inoue M, Tipirini A, Liggins J, Bammer R et al. The growth rate of early DWI lesions is highly variable and associated with penumbral salvage and clinical outcomes following endovascular reperfusion. *Int J Stroke*. 2015;10(5):723–729. doi:10.1111/ijss.12436
 28. Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, Soudant M, Oppenheim C, Moulin T et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(11):1138–1147. doi:10.1016/S1474-4422(16)30177-6
 29. Albers GW. Late Window Paradox. *Stroke*. 2018;49(3):768–771. doi:10.1161/STROKEAHA.117.020200

Информация об авторах

Литвиненко Игорь Вячеславович — доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Одинак Мирослав Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, профессор кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Рябцев Александр Владимирович — аспирант кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, старший лаборант ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, старший лаборант ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», ORCID: 0000-0002-3832-2780, e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru;

Янишевский Станислав Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, заведующий научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории технологий прогнозирования риска развития сердечно-сосудистых осложнений Научного центра мирового уровня ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-6484-286X, e-mail: stasya71@yandex.ru;

Голохвастов Сергей Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0001-5316-4832, e-mail: golokhvastov@yandex.ru;

Коломенцев Сергей Витальевич — кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-3756-6214, e-mail: skolomencev@yandex.ru;

Андреев Руслан Валерьевич — кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения клиники нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ORCID: 0000-0002-4845-5368, e-mail: andreevr82@mail.ru;

Цыган Николай Васильевич — доктор медицинских наук, доцент, заместитель начальника кафедры нервных болезней им. М. И. Аствацатурова ФГББОУ ВПО ВМА им. С. М. Кирова Минобороны России, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ, ведущий научный сотрудник ФГБУ НИЦ «Курчатовский институт», ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com.

Author information

Igor V. Litvinenko, MD, PhD, DSc, Head, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-8988-3011, e-mail: litvinenkoiv@rambler.ru;

Miroslav M. Odinak, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-7314-7711, e-mail: odinak@rambler.ru;

Alexander V. Ryabtsev, MD, PhD Student, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Senior Assistant, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Senior Assistant, National Research

Centre “Kurchatov Institute”, ORCID: 0000-0002-3832-2780, e-mail: ryabtsev_av@pnpi.nrcki.ru;

Stanislav N. Yanishevsky, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head, Research Laboratory for Neurology and Neurorehabilitation Almazov Federal National Medical Research Centre, Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-6484-286X; e-mail: yanishevskiy_sn@almazovcentre.ru;

Sergey Yu. Golokhvastov, MD, PhD, Senior Lecturer, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0001-5316-4832, e-mail: golokhvastov@yandex.ru;

Sergey V. Kolomentsev, MD, PhD, Head, Department of Neurology, Neurological Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-3756-6214, e-mail: skolomencev@yandex.ru;

Ruslan V. Andreev, MD, PhD, Head, Department of Neurology, Neurological Clinic, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, ORCID: 0000-0002-4845-5368, e-mail: andreevr82@mail.ru;

Nikolay V. Tsygan, MD, PhD, DSc, Associate Professor, Vice-Chair, Faculty Department of Neurology n. a. M. I. Astvatsaturov, Military Medical Academy named after S. M. Kirov, Leading Researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named after B. P. Konstantinov, National Research Centre “Kurchatov Institute”, Leading Researcher, National Research Centre “Kurchatov Institute”, ORCID: 0000-0002-5881-2242, e-mail: 77tn77@gmail.com.