

На правах рукописи

МИНИНА

Юлия Дмитриевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

3.1.24. Неврология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Самара – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: **Калинин Владимир Анатольевич**
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты: **Машин Виктор Владимирович**
доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Ульяновский государственный университет»
кафедра неврологии, нейрохирургии и
медицинской реабилитации медицинского
факультета имени Т.З. Биктимирова,
заведующий кафедрой

Бурдаков Владимир Владимирович
доктор медицинских наук, профессор
федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Оренбургский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; кафедра клинической
Медицины института профессионального
образования, профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Саратовский государственный медицинский
университет имени В. И. Разумовского»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2023 г. в __ часов на заседании диссертационного совета 21.2.061.08 при федеральном государственном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/scientists/science/referats/>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент

Хивинцева Е.В.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Ишемический инсульт является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем вследствие высокой распространенности, смертности и тяжести осложнений (Мартынов М.Ю., 2020; Котов С.В., 2021; Paul C., 2021). В структуру цереброваскулярных заболеваний помимо острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) включены и хронические формы нарушений мозгового кровообращения, поэтому точная статистика распространенности ишемического инсульта отсутствует. По данным Министерства Здравоохранения Российской Федерации в 2016 г. число цереброваскулярных заболеваний составило 950,9 случаев на 100 000 населения, из них примерно у четверти был диагностирован ишемический инсульт. По данным Всемирной организации здравоохранения инсульт в Российской Федерации занимает второе место в структуре причин смертности среди сердечно-сосудистых заболеваний, при этом число церебральных инсультов в структуре общей смертности составляет 21,4% (Алферова В.В. и соавт., 2017).

Инсульт также является лидирующей причиной инвалидизации пациентов. По данным Российского регистра, 31% пациентов, перенесших ОНМК, становятся зависимыми от помощи окружающих, а 20% пациентов не могут самостоятельно передвигаться (Скворцова В.И. и соавт., 2008). При этом у половины выживших наступает повторный инсульт в течение следующих пяти лет жизни (Покровский А.В., 2011; Amarengo P. et al., 2018). Снижение заболеваемости и смертности от инсульта является одной из главных задач в рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» в Российской Федерации (Танашян М.М., 2021).

Единственным доказанным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом в настоящее время является реперфузионная терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенного кровотока. Наиболее часто применяемым методом достижения реперфузии является системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в первые 4,5 часа от начала заболевания (Powers W.J. et al., 2018).

Степень разработанности темы исследования. Как и в отношении любого специфического метода лечения, важной задачей тромболитической терапии является поиск прогностических факторов, определяющих безопасность и эффективность

системного тромболизиса при ишемическом инсульте. Используемые в настоящее время клинические шкалы и методы диагностики не могут в достаточной степени являться прогностическими критериями. Также недостаточно изучены факторы, ассоциированные с развитием геморрагической трансформации на фоне проведения тромболитической терапии, и их влияние на исход ишемического инсульта.

Несмотря на то, что роль ряда факторов, влияющих на эффективность системного тромболизиса у пациентов в остром периоде ишемического инсульта, продемонстрирована в целом ряде клинических исследований, аспекты, касающиеся комплексной оценки роли предикторов на этапе принятия врачебного решения о необходимости проведения системного тромболизиса, требуют дальнейшего изучения.

Цель исследования: улучшить систему помощи на этапе принятия врачебного решения при прогнозировании исхода ишемического инсульта на фоне применения системного тромболизиса путем разработки математической модели на основе комплексной оценки факторов риска.

Задачи исследования:

1. Изучить эпидемиологические показатели ишемического инсульта и смертности от ОНМК по данным Самарского Регионального сосудистого центра.
2. Определить предикторы, влияющие на благоприятный и неблагоприятный прогноз тромболитической терапии при ишемическом инсульте.
3. Оценить диагностическую значимость отдельных показателей клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования для прогнозирования исхода ишемического инсульта при проведении системной тромболитической терапии.
4. Выявить факторы, ассоциированные с риском геморрагической трансформации очага ишемии при проведении тромболитической терапии.
5. Разработать математическую модель для системы помощи принятия врачебного решения для проведения тромболитической терапии.

Научная новизна исследования. Проведен комплексный анализ клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта для прогнозирования эффективности системной тромболитической терапии. Проведена оценка факторов, влияющих на развитие геморрагической трансформации очага инсульта при проведении тромболитической

терапии.

Создана математическая модель, позволяющая улучшить систему помощи принятия врачебного решения при прогнозировании исхода ишемического инсульта на фоне применения системного тромболизиса на основании комплексной оценки клинических, лабораторных и инструментальных данных.

Практическая значимость. Полученные данные позволяют повысить эффективность системной тромболитической терапии путем принятия врачебного решения о целесообразности проведения тромболитической терапии на этапе поступления пациентов с ишемическим инсультом в Региональные сосудистые центры и Первичные сосудистые отделения.

Обозначенные маркеры развития симптомной геморрагической трансформации очага инсульта на фоне проведения системного тромболизиса помогают улучшить исход заболевания у пациентов с ишемическим инсультом.

Созданная математическая модель прогнозирования исхода заболевания при проведении системной тромболитической терапии способствует принятию обоснованного решения о целесообразности проведения системного тромболизиса в спорных ситуациях и улучшению качества оказания медицинской помощи пациентам с ишемическим инсультом.

Положения, выносимые на защиту:

1. Системная тромболитическая терапия способствует улучшению восстановления нарушенных неврологических функций независимо от патогенетического подтипа ишемического инсульта, а также независимо от размеров и локализации очага инсульта.

2. Выделение основных предикторов течения острого нарушения мозгового кровообращения дает возможность прогнозировать функциональный исход при ишемическом инсульте на фоне проведения тромболитической терапии.

3. Использование разработанной математической модели прогнозирования исхода заболевания при проведении системной тромболитической терапии обеспечивает персонализированный подход к оказанию специализированной высокотехнологичной помощи пациентам в острейшем периоде ишемического инсульта.

Личное участие автора в получении результатов. Автором был разработан

дизайн исследования и получены научные результаты. На всех этапах работы автором самостоятельно проведено неврологическое исследование больных основной группы и группы сравнения, проанализированы полученные данные и проведена их статистическая обработка, оформлен текст диссертации и научных публикаций. По материалам исследования сформулированы выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности полученных результатов. Достоверность полученных результатов основывается на достаточном объеме исследования, на изучении и глубоком анализе фактического материала, использовании высокоинформативных методов клинического исследования, современных адекватных методов статистической обработки полученных данных.

Внедрение в практику. Результаты диссертационного исследования используются в практической работе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГБУЗ Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, ГБУЗ Самарская городская клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко, а также в лекционном курсе и практических занятиях со студентами и ординаторами кафедры неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Материалы исследования доложены на международном конгрессе «Давиденковские чтения 2020» (Санкт-Петербург, 2020), на форуме молодых кардиологов (Самара, 2020), на межрегиональной Поволжской научно-практической конференции «Неврология сегодня» (Самара, 2021).

Публикации. По результатам исследования опубликовано 9 печатных работ, из них 7 в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и практические рекомендации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 153 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, двух глав собственных наблюдений, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения. Работа иллюстрирована 41 таблицей и 33 рисунками. Указатель литературы включает 174 источника, из них 90 работ отечественных и 84 – зарубежных авторов.

Содержание работы

Материал и методы исследования. Работа выполнена на базе неврологического отделения для больных с ОНМК Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. В исследование включено 225 пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), госпитализированных в период с 2016 по 2021 годы. Из них 110 пациентам (основная группа) была проведена системная тромболитическая терапия и 115 пациентов, получавших только базисное лечение, составили группу сравнения. При сравнительном анализе основной и контрольной групп оценивались исходы ИИ после лечения (благоприятный исход – при регрессе очагового неврологического дефицита, неблагоприятный исход – при развитии летального исхода или нарастании очаговой неврологической симптоматики).

Включение пациентов в исследование осуществляли после подписания информированного добровольного согласия. Основные критерии для включения пациентов в исследование были следующие: 1) диагноз ишемического инсульта, установленный с использованием методов нейровизуализации (КТ головного мозга); 2) отсутствие противопоказаний для проведения нейровизуализации; 3) время от начала возникновения симптомов ишемического инсульта до проведения системного тромболитического лечения не более 4,5 часов (для пациентов основной группы); 4) отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями и рекомендациями АНА-ESO (American Heart and Stroke Association, European Stroke Organisation) по лечению пациентов в остром периоде инсульта (для пациентов основной группы).

Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы национального института здоровья США (NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale). Для оценки степени функционального дефицита использовалась модифицированная шкала Рэнкин (modified Rankin Scale, mRS) и индекс мобильности Ривермид (Rivermead mobility index). Оценку неврологической симптоматики с использованием данных шкал проводили при поступлении, через сутки после ТЛТ и при выписке. Патогенетический подтип ишемического инсульта устанавливали с использованием критериев TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). С целью оценки объема ишемического повреждения головного мозга применялась шкала ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score).

Математическую обработку материала производили на персональном компьютере, оснащенный соответствующим программным обеспечением. Анализ статистических данных осуществляли с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0. Для описания количественных показателей составляли вариационные ряды (ряды распределения). Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производили оценку описательных статистик. Описательные статистики в тексте представлены как $\bar{X}(S)$, где \bar{X} – среднее арифметическое, S – стандартное отклонение при распределении признака по нормальному закону распределения, или $Me (Q_1, Q_3)$, где Me -медиана, Q_1 и Q_3 -первый и третий квартили при распределении признака, отличном от нормального закона распределения. Для описания качественных признаков указывали долю в % и абсолютное значение в скобках. Для сравнения средних значений количественных признаков, распределение которых соответствовало нормальному, применяли критерий Стьюдента, а для тех, распределение которых не соответствовало нормальному, применяли критерий Манна-Уитни.

Для определения характера распределения показателей использовали критерий Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Анализ качественных показателей проводили через исследование их частот посредством таблиц сопряженности с использованием критерия Пирсона χ^2 , критерия Пирсона с поправкой Йетса и точного критерия Фишера (в этом случае указывали p^* -значение). Для определения тесноты связи между переменными проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов корреляции (r) или ранговой корреляции Спирмена. Анализ взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством количественных и качественных признаков проводили с использованием модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализирован состав пациентов отделения для больных с ОНМК в период 2016-2021 гг. Результаты представлены в табл. 1.

Ежегодно в неврологическое отделение госпитализируются больные с ОНМК, большую часть которых составляет ишемический инсульт: 70,4%-80,0% (в среднем 76,0%). В 2019 г. число госпитализированных пациентов с ОНМК увеличилось по

сравнению с 2019 г. на 212 больных, и основной прирост произошел опять же за счет увеличения пациентов с ИИ – 150 пациентов.

Таблица 1

Структура пациентов с ОНМК, госпитализированных в неврологическое отделение по годам

Годы	Ишемический инсульт		Геморрагический инсульт		Транзиторная ишемическая атака		Всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
2016	1029	75,8	196	14,4	133	9,8	1358	100,0
2017	990	80,0	150	12,2	97	7,8	1237	100,0
2018	1064	79,6	162	12,1	111	8,3	1337	100,0
2019	1214	78,4	197	12,7	138	8,9	1549	100,0
2020	323	70,4	83	18,1	53	11,5	459	100,0
2021	725	71,8	204	20,2	81	8,0	1010	100,0

Была проанализирована больничная летальность в группе пациентов с инсультом, госпитализированных в неврологическое отделение СОКБ в период с 2011 по 2021 гг. (табл. 2).

Таблица 2

Летальность в группе пациентов с ОНМК по годам

Годы	Ишемический инсульт			Геморрагический инсульт			Летальность от ОНМК %
	Всего больных	Умерло	Летальность %	Всего больных	Умерло	Летальность %	
2011	924	66	7,1	175	39	22,3	9,5
2012	958	71	7,4	187	50	26,7	10,6
2013	896	74	8,2	172	49	28,4	11,5
2014	923	68	7,4	186	44	23,6	10,1
2015	1028	92	8,9	221	49	22,2	11,3
2016	1029	75	7,3	196	48	24,4	10,0
2017	990	90	9,0	150	41	27,3	11,5
2018	1064	91	8,6	162	43	26,54	10,9
2019	1214	109	8,9	197	67	34	12,5
2020	323	80	24,7	83	32	38,5	27,5
2021	725	127	17,5	204	79	38,7	22,1

Летальность при ИИ колеблется от 7,1% до 9,0% (в среднем 8,1% без учета «ковидных» 2020-2021 гг.) Летальность от ОНМК составила 9,5%-12,5% (в среднем 9,8% без учета 2020-2021 гг.). Целевое значение показателя больничной летальности от ОНМК в рамках реализации региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» для Самарской области в 2019 году составляло 18%.

Несмотря на то, что в 2019 году выявлен прирост больничной летальности от ОНМК на 1,57% по сравнению с 2018 годом, данный целевой показатель в больнице был достигнут и составил 12,47%. Рост больничной летальности от ОНМК обусловлен, в первую очередь, тяжестью состояния пациентов с ОНМК и во-вторых, продолжительным временем от момента заболевания до госпитализации, а это, в свою очередь, исключает возможность проведения системной ТЛТ в пределах «терапевтического окна». Увеличение же летальности от инсульта в 2020-2021 гг. произошло вследствие перепрофилирования СОКБ в инфекционный госпиталь для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией и, как следствие, снижения качества диагностики и специализированной медицинской помощи, оказываемой пациентам с инсультом.

Тромболитическая терапия является одним из индикаторов качества работы отделения, сигнальным показателем в рамках реализации плана мероприятий по снижению смертности от цереброваскулярных заболеваний. Целевое значение для Российской Федерации по системной ТЛТ составляет 5%. До 2019 г. ТЛТ производилась в недостаточном объеме. В 2019 году проведено 57 (4,7%) ТЛТ, но в 2020 году отмечено уменьшение числа проводимых процедур системного тромболитизиса вследствие перепрофилирования СОКБ и увеличения времени от момента начала заболевания до госпитализации пациента в стационар ввиду различных причин (табл. 3).

Таблица 3

Соотношение частоты проводимого системного тромболитизиса
к общему числу ишемических инсультов

Годы	Ишемический инсульт Абс.	Системный тромболитизис Всего	% от общего количества пациентов с ишемическим инсультом
2016	1029	24	2,3
2017	990	41	4,1
2018	1064	38	3,6
2019	1214	57	4,7
2020	323	9	2,8
2021	725	43	5,9

Было установлено, что проведение тромболитической терапии сопровождается развитием благоприятного исхода ишемического инсульта у 71,8% пациентов (63,5%

в группе сравнения), независимо от таких параметров, как возраст и пол, исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS, патогенетический подтип инсульта, исходные значения АД, длительность симптомов заболевания до госпитализации, наличие коморбидных заболеваний, показателей шкалы ASPECTS, уровня гликемии и др. Таким образом, этот предварительный анализ продемонстрировал значимость проведения системного тромболизиса для улучшения исходов у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

Реперфузионная терапия является время-зависимым методом лечения. Но эффективность ТЛТ определяется не только временным фактором, поэтому для оценки значимости отдельных предикторов в прогнозе исходов лечения был проведен многофакторный анализ группы ТЛТ. Средний возраст пациентов основной группы составил 65,0 (10,56) лет. Среди них преобладали мужчины – 67,3 (74), число женщин составило 32,7 (36), как это следует из табл. 4.

Таблица 4

Распределение пациентов основной группы по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины n = 74 (67,3%)		Женщины n = 36 (32,7%)		Всего n = 110 (100,0%)		Оценка значимости различий, р- значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	
До 40	2	2,7	0	0	2	1,8	p= 0,8142
40-50	2	2,7	1	2,8	3	2,7	p= 0,5478
50-60	26	35,1	6	16,7	32	29,1	p= 0,0755
60-70	31	41,9	7	19,4	38	34,6	p= 0,044
70-80	9	12,2	17	47,2	26	23,6	p= 0,0001
80-90	4	5,4	4	11,1	8	7,3	p= 0,4657
> 90	0	0	1	2,8	1	0,9	p= 0,7009
Всего	74	100,0	36	100,0	110	100,0	p<0,001

Примечание: здесь и далее оценка значимости различий по всему ряду распределения проведена с использованием критерия Пирсона, соответствующее р-значение указывалось в строке «Итого»; р – соответствует критерию Пирсона с поправкой Йетса; р* – соответствует точному критерию Фишера.

В зависимости от исхода заболевания все больные были разделены на две группы. В I группу (благоприятного исхода) вошли 79 пациентов, которые имели

регресс очагового неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NIHSS, mRS, Ривермид. Во II группу (неблагоприятного исхода) был включен 31 больной, среди которых у 4 пациентов отмечалось ухудшение состояния, выразившееся в нарастании очаговой неврологической симптоматики, а также 27 пациентов, у которых развился летальный исход. В процессе анализа данных двух групп пациентов были установлены факторы, оказывающие наибольшее влияние на исход ТЛТ.

Ключевым фактором, определяющим исход заболевания, явился возраст пациентов. Во II группе средний возраст на момент развития симптомов инсульта был значительно больше и составил 70 лет, в отличие от пациентов I группы, где средний возраст был ниже и составил 62,9(9,5) лет. Полученные результаты соотносятся с литературными данными, где риск неблагоприятного исхода инсульта при ТЛТ увеличивается с возрастом. Вероятно, это обусловлено тем, что с увеличением возраста возрастает риск развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (нарушения ритма сердца, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия и др.), и как итог – более частое развитие осложнений и смерти.

Следующий важный фактор – время от развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса. Во II группе средняя длительность составила 181 минуту, при этом в I группе данный показатель был меньше и составил 165 минут. Более раннее начало внутривенного тромболизиса сопряжено с его большей безопасностью и эффективностью. Полученные данные полностью соответствуют результатам объединенного анализа исследований, в которых было установлено, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания составляет 2,81, а в период от 90 до 180 минут – 1,55. При этом дальнейшее увеличение времени от начала заболевания до введения rt-PA снижает вероятность благоприятного исхода, тогда как частота развития геморрагической трансформации увеличивается (Hacke W., Donnan G., Fieschi C., et al., 2004).

Важным предиктором эффективного тромболизиса является степень выраженности неврологического дефицита. У пациентов II группы средняя оценка по шкале NIHSS составила 19,5 баллов, в то время как у пациентов I группы она была 15 баллов. Полученные результаты сопоставимы с ранее проведенными исследованиями, согласно которым вероятность лучшего функционального восстановления выше у

пациентов со значением по шкале NIHSS менее 10 баллов (Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al., 2014).

Не менее важным фактором, по нашему мнению, является значение по шкале ASPECTS при поступлении, отражающее объем ишемических изменений по КТ головного мозга. Во II группе пациентов среднее значение по данной шкале составило 7,9 баллов, в I группе – 8,9 балла. Помимо перечисленных выше показателей играет роль уровень гликемии при поступлении (8,7 ммоль/л во II группе и 8,1 моль/л в I группе).

Наиболее серьезным осложнением при проведении тромболитической терапии является развитие геморрагической трансформации (ГТ) инфаркта мозга, которая значительно ухудшает отсроченный прогноз пациентов с ишемическим инсультом (Berger C. et al., 2001; Lei C. et al., 2014). По этой причине вполне оправданы усилия, направленные на поиск факторов риска развития ГТ, особенно учитывая тот факт, что в ряду внутримозговых кровоизлияний геморрагическая трансформация является наиболее частой формой (Sussman E.S., Cjnnolly E.S.Jr., 2013; Lee Y.B. et al., 2018).

В исследуемой группе ГТ, выявленная при КТ головного мозга через 24 часа после ТЛТ, развилась в 20,9%(23) наблюдениях из 100%(110). Типы геморрагической трансформации после тромболитической терапии по данным КТ головного мозга представлены в табл. 5.

Таблица 5

Типы геморрагической трансформации в соответствии с критериями ECASS

Тип	Описание	Абс.	%
ГИ-1	Небольшие петехии в области ишемии	5	21,7
ГИ-2	Сливающееся петехиальное кровоизлияние в области ишемии	8	34,8
ПГ-1	Гематома менее 30% объема очага поражения с незначительным масс-эффектом	2	8,7
ПГ-2	Гематома более 30% объема очага поражения с выраженным масс-эффектом	8	34,8
	Всего	23	100,0

Примечание: ГИ-1 – геморрагический инфаркт 1-го типа, ГИ-2 – геморрагический инфаркт 2-го типа, ПГ-1 – паренхиматозная гематома 1-го типа, ПГ-2 – паренхиматозная гематома 2-го типа

При анализе демографических, анамнестических и клинико-лабораторных показателей пациентов с ГТ после проведения системной ТЛТ к факторам риска

развития симптомной ГТ можно отнести следующие: возраст пациента на момент заболевания, наличие кардиогенного источника эмболии, наличие значимого объема ишемических изменений по шкале ASPECTS, выраженность очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении. Однако наличие факторов риска развития симптомной ГТ, наблюдаемых у конкретного больного, не может являться основанием для отказа в проведении системного тромболизиса при наличии соответствующих показаний. Пациенты, имеющие высокий прогнозируемый риск развития как симптомной, так и асимптомной ГТ, вероятно, будут иметь самый неблагоприятный исход.

Для прогнозирования исхода заболевания с целью повышения эффективности системного тромболизиса у пациентов с ИИ была разработана математическая модель, которая была апробирована на базе отделения для больных с ОНМК ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина г. Самары.

На первом этапе был проведен кластерный анализ (рис. 1) с целью формализации всех анализируемых показателей на однородные группы – кластеры, где было определено, что наиболее существенным предиктором является возраст.

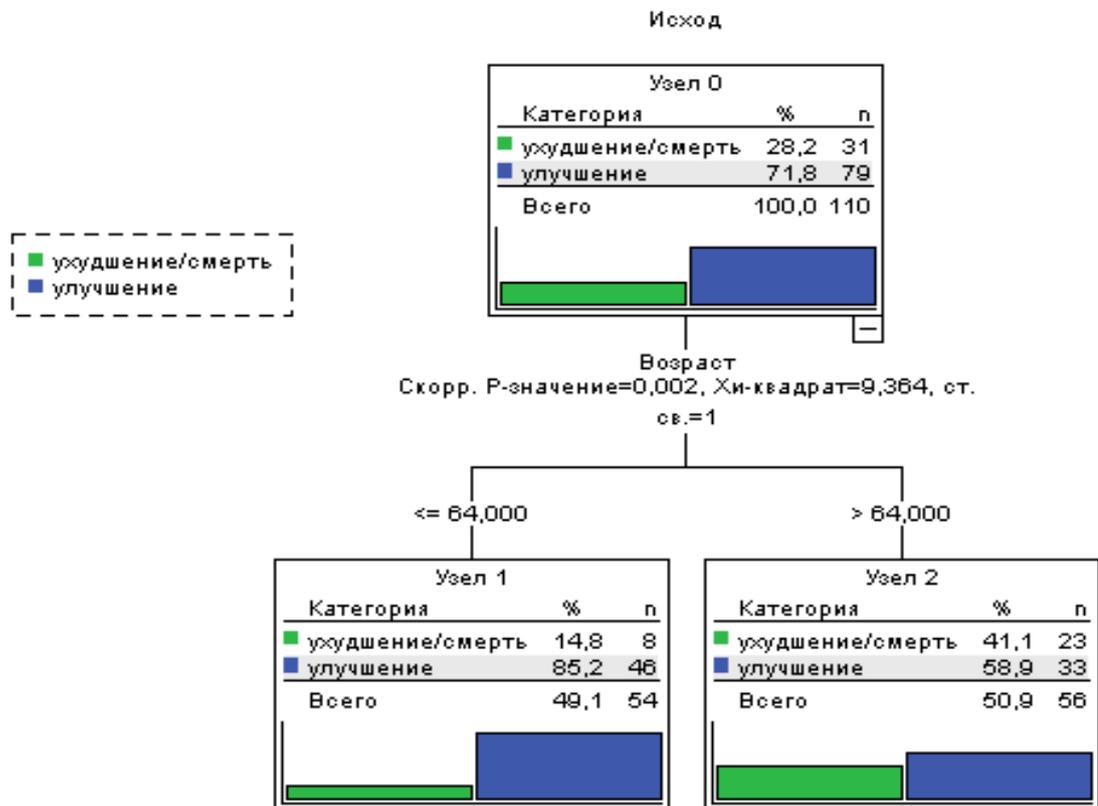


Рисунок 1. Классификатор исходов тромболитической терапии ишемического инсульта в зависимости от возраста

При этом «границей» между группами больных явился возраст 64 года. Таким образом, учитывая возраст пациента, можно предсказать исход заболевания, при этом качество предсказания оценивается в 71,8%. Однако ориентироваться только на возраст пациента при проведении тромболиза недостаточно. Поэтому был применен двухэтапный кластерный анализ, в котором оценивали следующие факторы: возраст на момент проведения лечения, время от начала заболевания до проведения тромболиза, значение по шкале ASPECTS при поступлении, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS, уровень глюкозы крови при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний, а также уровень функциональной независимости по шкале Рэнкин и индексу мобильности Ривермид.

В процессе кластерного анализа были сформированы 4 группы пациентов (табл. 6):

Таблица 6

Распределение анализируемых пациентов по кластерным группам

Кластер	Абс.	%
1	26	23,6
2	29	26,4
3	40	36,4
4	15	13,6
Всего	110	100,0

1. Пациенты с выраженным неврологическим дефицитом при поступлении.
2. Группа благоприятного исхода.
3. Группа пациентов с высокой степенью коморбидности.
4. Группа летального исхода.

Отличительной особенностью первого кластера (26 пациентов – 23,6%) явилась выраженность очагового неврологического дефицита при поступлении. У большинства (38,5%) значение по шкале NIHSS составило более 21 балла, что соответствует тяжелому инсульту, и у 38,5% значение было 16-20 баллов, что говорит о наличии умеренно тяжелых проявлений инсульта (рис. 2).

Второй кластер составили пациенты самого молодого возраста (рис. 3). Их средний возраст составил 60,97 лет (SD – 8,24). Не наблюдалось выраженного очагового неврологического дефицита: у большинства исследуемых (69,0%) значение по NIHSS было от 5 до 15 баллов.

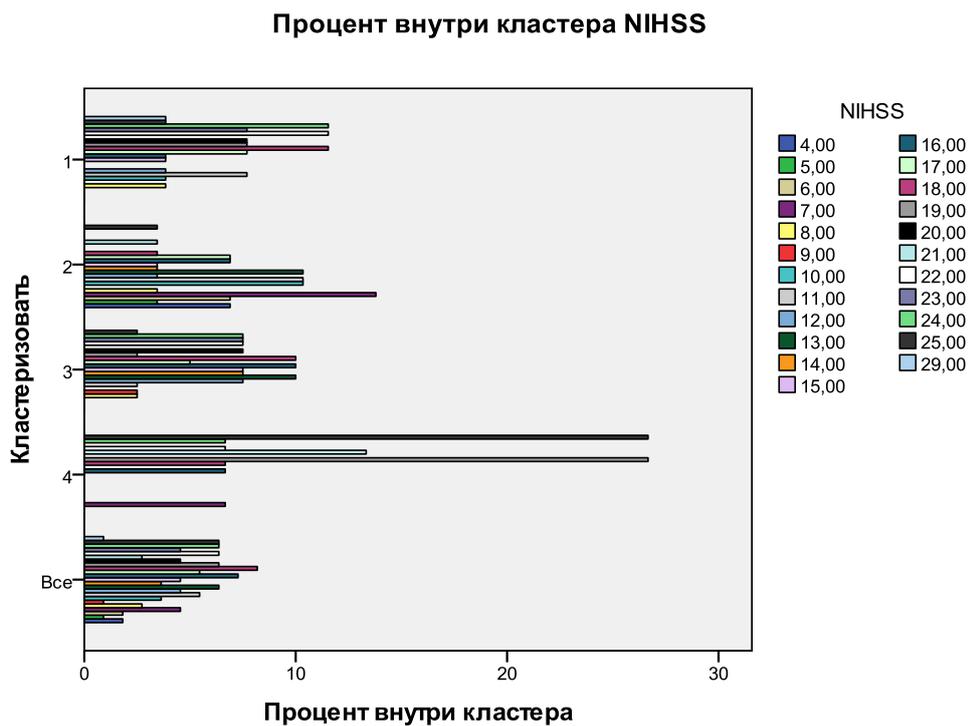


Рисунок 2. Распределение пациентов на кластеры в зависимости от значений по шкале NIHSS при поступлении

Одновременные 95% доверительные интервалы для средних значений

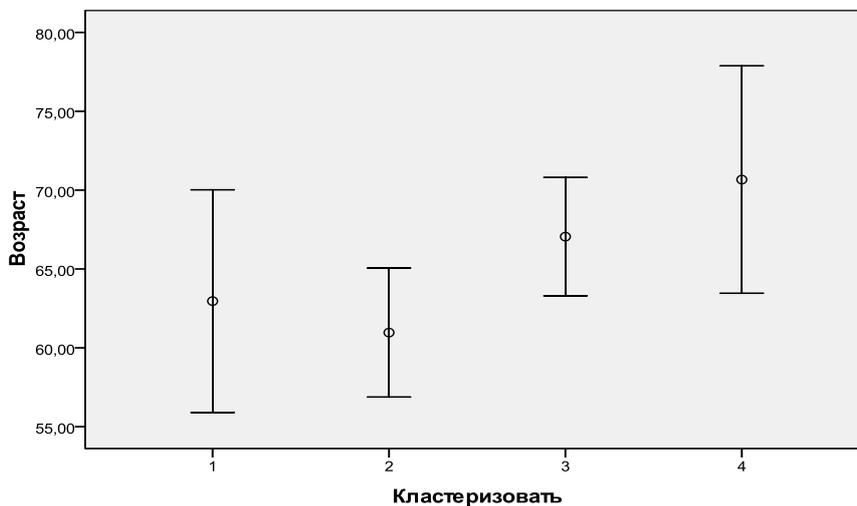


Рисунок 3. Результаты распределения пациентов по возрасту в каждом кластере

Этот кластер был представлен самым высоким уровнем функциональной независимости по шкале Рэнкин (4 балла у 82,6%) и по индексу мобильности Ривермид (2 балла у 37,9% и 3 балла у 34,5% больных). Важным отличием данной группы явилось отсутствие в ней летальных исходов. Таким образом, по совокупности представленных

факторов данный кластер можно охарактеризовать как группу благоприятного исхода ТЛТ.

Особенность третьего кластера состояла в наличии у большинства пациентов сочетания двух и более сопутствующих заболеваний: фибрилляции предсердий (75% наблюдений), перенесенного инфаркта миокарда (45% обследованных), сахарного диабета (15% больных), артериальной гипертензии (100,0%), ОНМК в анамнезе (27,5% случаев). Поэтому данную группу можно охарактеризовать как кластер с высокой степенью коморбидности.

Четвертый кластер был представлен пациентами с наибольшим возрастом на момент начала заболевания – 70,67 лет (SD – 9,75). Помимо этого, у них отмечалась наибольшая длительность симптомов заболевания до проведения тромболизиса – 190 минут (SD – 59,6), как это видно на рис. 4.

Одновременные 95% доверительные интервалы для средних значений

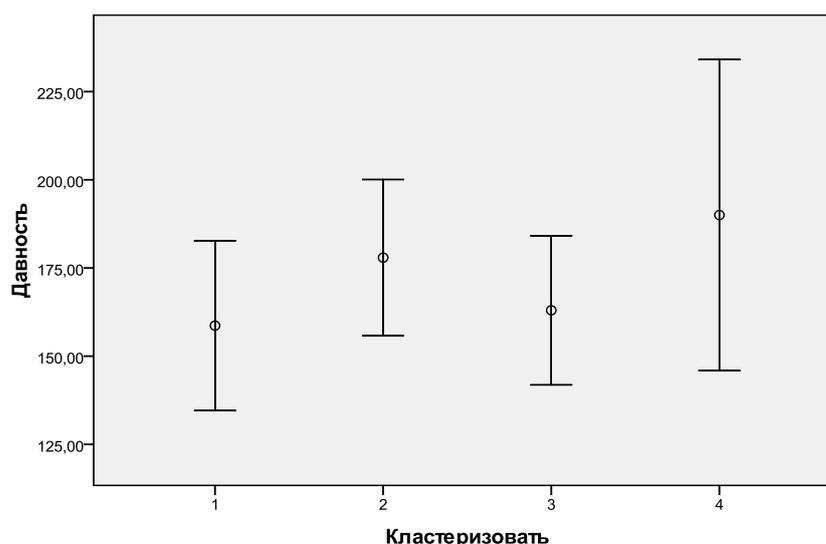


Рисунок 4. Распределения пациентов по времени до проведения тромболитической терапии в каждом кластере

В этом кластере отмечен самый высокий уровень глюкозы крови при поступлении – 10,6 ммоль/л (SD – 2,95). Кроме того, большая часть пациентов (46,67%) имела значение по шкале ASPECTS в 7 баллов, что свидетельствует о наличии значимого объема ишемических изменений по КТ головного мозга. Имелось преобладание пациентов с выраженным очаговым неврологическим дефицитом – у 53,3% значение по шкале NIHSS было более 21 балла, а также с высокой степенью функциональной зависимости: по шкале Рэнкин 5 баллов имели 73,3%, по индексу

Ривермид 1 балл был у 53,33% пациентов. В данной группе зарегистрирована самая высокая летальность – 86,66% наблюдений, в связи с чем перечисленные выше факторы можно расценить как предикторы неблагоприятного исхода системного тромболизиса.

Для определения диагностической ценности результатов и выявления наиболее значимых предикторов, влияющих на исход ТЛТ, был использован ROC-анализ. В качестве оценки параметров логистической регрессии использовали следующие параметры: возраст, время от начала заболевания до проведения ТЛТ, значение по шкале ASPECTS, уровень глюкозы крови при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний, значение по шкалам NIHSS, Рэнкин и Ривермид при поступлении. После оценки результатов и построения бинарной логистической регрессии выявлено, что процент предсказания исхода заболевания составляет 81,8%.

Используя описанные выше параметры, провели оценку вероятности наступления исхода заболевания по формуле:

$$P = \frac{2,7183^{6,997 - 0,066X_1 + 0,46X_2 - 2,12X_3 + 1,6767X_4 + 0,093X_5}}{1 + 2,7183^{6,997 - 0,066X_1 + 0,46X_2 - 2,12X_3 + 1,6767X_4 + 0,093X_5}}$$

Где P- вероятность улучшения состояния пациента после тромболизиса;

e – основание натурального логарифма, $e \approx 2,7182818284$.

где a - свободный член уравнения,

X_1 – возраст пациента;

X_2 – балл по шкале Aspects;

X_3 – балл по шкале Рэнкин;

X_4 – балл по шкале Ривермид;

X_5 – балл по шкале NIHSS

Математическая модель представлена в виде ROC-кривой на рис. 5. ROC-анализ показал, что проанализированные показатели обладают хорошей чувствительностью и специфичностью и, следовательно, могут быть использованы в клинической практике. Кроме графика ROC-кривой, для оценки качества модели использована характеристика площади под кривой ROC AUC– Area under ROC, которая составила 0,889, что соответствует очень хорошему качеству математической модели.

Кривые ROC

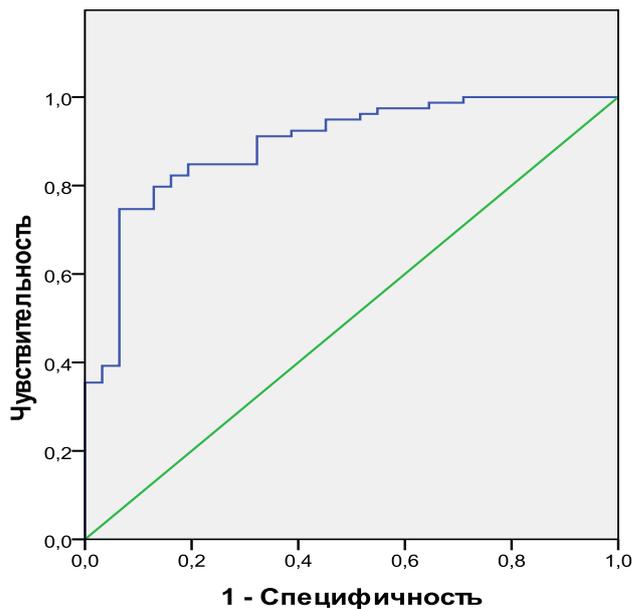


Рисунок 5. ROC-кривая математической модели

Оптимальный порог отсечения P рассчитывали по критерию «Максимальной суммарной чувствительности и специфичности». Чувствительность (Se) составила 0,7470, специфичность (Sp) – 0,9350 при пороге отсечения при $Se+Sp=1,6820$. Порог отсечения установлен при значении P , рассчитанном по бинарной логистической модели:

$$P(Y/X) = \frac{e^{-z}}{1 + e^{-z}} = 0,7834$$

Используя данную математическую модель на практике, можно прогнозировать исход заболевания у пациентов с ишемическим инсультом до проведения системной тромболитической терапии и помочь врачу в принятии решения о необходимости проведения системного тромболиза в спорных ситуациях. Данная модель может использоваться на базе медицинских информационных систем («БАРС»), а также для разработки приложений для мобильных устройств, что позволило бы в короткие сроки и с максимальным эффектом проводить стратификацию риска исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом на этапе приемного отделения в сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях.

ВЫВОДЫ

1. По данным Самарского Регионального сосудистого центра пациенты с ишемическим инсультом составляют в год от 71,9% до 80,0% (в среднем 76%) с преобладанием лиц мужского пола – 67,3%. Целевое значение показателя больничной летальности от ОНМК в рамках реализации региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» для Самарской области в 2019 году составляло 18%. Данный целевой показатель по больнице был достигнут и составил 12,47%.

2. Достоверно значимым фактором, влияющим на благоприятный и неблагоприятный исход системного тромболизиса, является возраст пациента на момент заболевания, «пограничное» значение которого составило 64 года. Пациенты до и после 64 лет распределились по группам в равной степени – 49,1% и 50,9% ($\chi^2 = 9,364$, $p = 0,002$). Исходя из возраста пациента, можно ожидать тот или иной исход заболевания. Качество ожидания оценивается в 71,8%.

Помимо возраста важная роль принадлежит наличию сопутствующих заболеваний. У всех пациентов выявлено наличие артериальной гипертензии (100,0%), кардиогенного источника эмболии высокого риска – 48,2(4,76), сахарного диабета II типа – 24,5(4,1) и др. У 54,5(4,8) больных отмечено сочетание двух факторов риска, а у 45,5(4,8) – трех и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

3. Двухэтапный кластерный анализ позволил определить группу «благоприятного исхода» тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Ключевыми особенностями данного кластера явились возраст пациентов (60,97 лет, SD – 8,24), отсутствие косвенных признаков ишемических изменений по шкале ASPECTS (10 баллов – у 79,3%), отсутствие выраженного неврологического дефицита при поступлении (от 5 до 15 баллов по шкале NIHSS – у 69% пациентов), высокий уровень функциональной независимости по шкале Рэнкин (4 балла – у 82,6%) и индексу мобильности Ривермид (2 балла – у 37,9% и 3 балла – у 34,5% больных).

4. Основными неблагоприятными факторами развития симптомной геморрагической трансформации являются возраст пациентов на момент поступления – 69,5(7,5), наличие кардиогенного источника эмболий, локализация инсульта в бассейне правой СМА, наличие ранних ишемических изменений по шкале ASPECTS (менее 10 баллов), выраженность очагового неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении (значение более 21 балла – у 45,5(15,0) пациентов).

5. Разработанная математическая модель с чувствительностью 0,7470 и специфичностью 0,9350 позволяет прогнозировать исход планируемого тромболизиса, осуществлять персонифицированный подход к пациенту на этапе принятия врачебного решения о проведении тромболитической терапии. Модель может найти применение в базе медицинских информационных систем («БАРС»), а также в приложениях для мобильных устройств, что позволит в кратчайшие сроки и с максимальным эффектом проводить стратификацию риска исхода заболевания у пациентов с ишемическим инсультом на этапе приемного отделения сосудистых центров и первичных сосудистых отделений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью повышения эффективности системной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом чрезвычайно важным условием является сокращение всех задержек начала введения rt-PA на всех этапах оказания медицинской помощи.

2. При планировании системного тромболизиса необходимо учитывать возраст пациента на момент госпитализации. Для пациентов старше 64 лет следует принимать во внимание весь спектр анамнестических, клинических, лабораторных и нейровизуализационных данных для стратификации риска развития неблагоприятного исхода.

3. При планировании проведения системной тромболитической терапии на этапе приемного покоя сосудистых центров и первичных сосудистых отделений целесообразно использовать разработанную математическую модель, которая позволяет с высокой степенью достоверности прогнозировать исход тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Математическая модель проста в использовании и не требует специального дорогостоящего оборудования, что является экономически обоснованным в текущих условиях.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Минина, Ю.Д. Ишемический инсульт вследствие диссекции внутренней сонной артерии: клинический случай / Ю.Д. Минина, О.В. Андрофагина, И.А. Стрельникова, Д.А. Мигин, Ю.С. Яшникова Ю.С. // Сборник материалов XX Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Оренбургской и Самарской областей. 2017. – С. 53-58.
2. Минина, Ю.Д. Клинический случай эффективной тромболитической терапии у пациентки с ишемическим инсультом и анемией / Ю.Д. Минина, В.А. Калинин, А.В. Якунина // Сборник материалов XXI Межобластной конференции неврологов Самарской и Оренбургской областей. 2018. – С. 47-50.
3. Минина, Ю.Д. Клинический случай развития ишемического инсульта у молодого пациента с тромбофилией / Ю.Д. Минина, И.А. Стрельникова, А.А. Светкина, В.А. Калинин // Ж. Неврологический вестник им. В.М. Бехтерева. 2020. – Т. LII. № 2. – С. 102-104.
4. Минина, Ю.Д. Опыт применения вортиоксетина для лечения постинсультной депрессии / И.А. Стрельникова, А.А. Светкина, Ю.Д. Минина, О.В. Андрофагина // Ж. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020. № 12 (1). – С. 45-49.
5. Минина, Ю.Д. Прогнозирование исхода ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии / Ю.Д. Минина, В.А. Калинин // Наука и инновации в медицине. 2020. – Т. 5. № 4. – С. 245-250.
6. Минина, Ю.Д. Развитие мультифокального ишемического инсульта на фоне отмены антикоагулянтной терапии у пациентки с антифосфолипидным синдромом / Ю.Д. Минина, В.А. Калинин // Наука и инновации в медицине. 2021. – Т. 6. № 3. – С. 42-45.
7. Минина, Ю.Д. Исследование эффективности нейропротективной терапии при восстановлении двигательной функции у пациентов в остром периоде ишемического инсульта / Ю.Д. Минина, А.В. Захаров, И.Е. Повереннова, О.В. Андрофагина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021. – Т. 121, №9. – С. 44-50.
8. Минина, Ю.Д. Моделирование результатов тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Ю.Д. Минина, В.А. Калинин, А.С.Ткаченко // Наука и инновации в медицине. 2022. – Т. 7. № 4. – С. 239-244. doi: 10.35693/2500-1388-2022-7-4-239-244.
9. Минина, Ю.Д. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: результаты исследования IVT-AIS-R / М.А. Солдатов, Л.В. Климов, А.П. Толмачев, Т.В. Киселева, О.В. Андрофагина, Ю.Д. Минина и др. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022. №12 (2). – С. 42-49. DOI: 10.17116/jnevro202212212242.
10. Методические рекомендации

Список сокращений

ГБУЗ – государственное бюджетное учреждение здравоохранения

ГИ-1 – геморрагический инфаркт 1-го типа

ГИ-2 – геморрагический инфаркт 2-го тип

ГТ – геморрагическая трансформация

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ – отношение шансов

ПГ-1 – паренхиматозная гематома 1-го типа

ПГ-2 – паренхиматозная гематома 2-го типа

СОКБ – Самарская областная клиническая больница

ТЛТ – тромболитическая терапия

rt-РА – рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

Научное издание

Минина

Юлия Дмитриевна

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА**

Автореферат диссертации

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

3.1.24. Неврология

Отпечатано с оригинал-макета

в типографии МИАЦ

443095 г. Самара, ул. Ташкентская, 159

Формат 60 x 84 ¹/₁₆. Объем усл. печ. Л 1,75

Подписано в печать 21.06.2023 г.

Тираж 100 экз. Заказ №