

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МИНИНА

Юлия Дмитриевна

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ
ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

3.1.24. Неврология

Д и с с е р т а ц и я

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель

доктор медицинских наук В.А. Калинин

Самара – 2023

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВБС – вертебрально-базилярная система

ВСА – внутренняя сонная артерия

ГИ-1 – геморрагический инфаркт 1-го типа

ГИ-2 –геморрагический инфаркт 2-го типа

ГТ – геморрагическая трансформация

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ЗМА – задняя мозговая артерия

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

МПД – мозговое перфузионное давление

МРТ – магнитно-резонансная томография

МФ – мультифокальный инсульт

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОСА – общая сонная артерия

ОШ – отношение шансов

ПГ-1 – паренхиматозная гематома 1-го типа

ПГ-2 –паренхиматозная гематома 2-го типа

ПМА – передняя мозговая артерия

СМА – средняя мозговая артерия

ТЛТ – тромболитическая терапия

УЗДГ БЦС – ультразвуковая доплерография брахиоцефальных сосудов

ЦВЗ – цереброваскулярные заболевания

ЭКС – электрокардиостимулятор

ASPECTS – Alberta Stroke Programme Early CT Score

mRS – модифицированная шкала Рэнкин

NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale

rt-PA –рекомбинантный тканевой активатор плазминогена

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
1.1. Эпидемиология, этиология и патогенетические подтипы ишемического инсульта	10
1.2. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Показания и противопоказания. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга как осложнение тромболитической терапии	18
1.3. Факторы, влияющие на эффективность и исходы тромболитической терапии	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	34
2.1 Общая характеристика собственных наблюдений.....	34
2.2. Методы исследования.....	35
2.2.1. Общесоматическое исследование и назначение терапии	35
2.2.2. Неврологическое исследование.....	36
2.2.3. Инструментальные методы исследования	36
2.2.3.1. Ультразвуковые методы исследования	37
2.2.3.2. Нейровизуализационные исследования.....	38
2.2.4. Лабораторные методы исследования.....	39
2.2.5. Методы статистической обработки полученных данных	40
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ	42
3.1. Эпидемиологические аспекты ишемического инсульта и представленность тромболитической терапии	43
3.2. Клиническая характеристика группы системного тромболизиса	44
3.2.1. Результаты обследования пациентов основной группы при поступлении в стационар	44
3.2.2. Течение ишемического инсульта в основной группе после тромболитической терапии	55
3.2.2.1. Группа пациентов с благоприятным исходом	54
3.2.2.2. Группа пациентов с неблагоприятным исходом	62

3.3. Факторы риска развития геморрагической трансформации очага ишемического инсульта	69
3.4. Течение ишемического инсульта в группе без применения тромболитической терапии	79
Резюме.....	87
ГЛАВА 4. МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	91
4.1. Факторы, влияющие на исход при проведении системного тромболизиса ...	91
4.2. Результаты кластерного анализа	93
4.3. Результаты ROC-анализа	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ	119
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	121
ЛИТЕРАТУРА	122
ПРИЛОЖЕНИЯ	142

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 развивается повторный инсульт в течение следующих пяти лет жизни (Покровский А.В., 2011; Amarenco P. et al., 2018).

Снижение заболеваемости и смертности от инсульта является одной из главных задач в рамках реализации Национального проекта «Здравоохранение» в Российской Федерации (Танащян М.М., 2021). В настоящее время единственным доказанным методом лечения пациентов с ишемическим инсультом является реперфузионная терапия, направленная на быстрое восстановление нарушенного кровотока. Наиболее часто применяемым методом достижения реперфузии является системная тромболитическая терапия с введением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в первые 4,5 часа от начала заболевания (Powers W.J. et al., 2018).

Степень разработанности темы исследования. Как и в отношении любого специфичного 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 персонифицированный 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, 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 150 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология, этиология и патогенетические подтипы ишемического инсульта

Ишемический инсульт (ИИ) и его последствия являются важной медико-социальной проблемой (Хейсс В.Д., 2003; Танащян М.М., 2004; Скворцова В.И. и соавт., 2006). Актуальность данной проблемы обусловлена как широкой распространенностью, так и высоким уровнем смертности и инвалидизации после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и серьезными социально-экономическими последствиями (Верещагин Н.В. и соавт., 2001; Гусев Е.И., Скворцова В.И. и соавт., 2003). Ежегодно в мире более 16 млн. людей переносят инсульт впервые, из них около 5,7 млн. умирают, а порядка 5 млн. остаются функционально ограниченными (Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008). Во всем мире инсульт является ведущей причиной стойкой инвалидизации и длительных сроков госпитализации, что несет неоспоримый экономический и социальный ущерб (Верещагин Н.В. и соавт., 2001; Johnston S.C. et al., 2009).

В Российской Федерации от инсульта ежегодно погибает порядка 250 тыс. человек, при этом 90% пациентов, перенесших инсульт, становятся инвалидами, а 20% из них нуждаются в посторонней помощи. И только 8% пациентов после перенесенного инсульта, способны вернуться к труду и привычной жизни (Суслина З.А. и соавт., 2009; Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2011; Парфенов В.А., Хасанова Д.Р., 2012). Частота развития ОНМК составляет порядка 400-500 на 100 тыс. населения в год и кроме этого, инсульт является одной из ведущих причин смерти. Частота летальности при инсульте составляет около 25%, а 20% пациентов после перенесенного инсульта умирают в течение года и около 25% пациентов становятся тяжелыми инвалидами (Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И., 2015; Amarenco P. et al., 2018). Из числа этих пациентов у более 100 тысяч человек развивается повторный инсульт (Скворцова В.И., 2001; Кадыков А.С., 2006). По данным некоторых авторов (Покровский А.В., 2003), среди выживших у 50% пациентов развивается повторный инсульт в течение следующих 5 лет жизни.

В течение последних десяти лет отмечается четкая тенденция прироста числа пациентов с ишемическим инсультом с 1,5 до 5,1 на 1000 населения в год (Гусев Е.И., 2003; Скворцова В.И. и соавт., 2005; Суслина З.А., Пирадов М.А., 2008). По данным некоторых авторов, до 80% больных после перенесенного ишемического инсульта становятся инвалидами или погибают, и только 10-15% пациентов выздоравливают (Покровский А.В., 2003; Виленский Б.С., 2005; Суслина З.А. и соавт., 2009). Помимо вышеизложенного, значимость проблемы ишемического инсульта обусловлена увеличением частоты заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста. По данным А.В. Покровского (2005), у 45,3% больных инфаркт мозга диагностируется у лиц моложе 50 лет.

Важность проблемы инсульта состоит и в значительных экономических потерях со стороны государства как из-за убыли значимого контингента пациентов, перенесших инфаркт мозга в трудоспособном возрасте, так и в затратах на социальное обеспечение инвалидов (Чанг Д.Б., Стейк Т.А., 2001). При анализе сумм не прямых затрат на острые нарушения мозгового кровообращения, оцениваемых по потере внутреннего валового продукта по всей стране, включающий такие факторы, как преждевременная смертность, инвалидность, временная нетрудоспособность оцененный расход составляет 304 млрд. рублей в год (Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., 2007).

В связи с неутешительными данными статистики, чрезвычайно важным в лечении пациентов с инсультом является изучение точных диагностических и прогностических факторов, влияющих на исход заболевания и определяющих реабилитационный потенциал на основании анализа индивидуальных особенностей пациентов. Несмотря на проведение значительного числа клинических исследований по испытанию новых лекарственных средств и методов лечения, эффективность их остается достаточно низкой, что вероятно связано с недостаточно глубоким пониманием патофизиологических процессов, лежащих в основе данного заболевания.

Процесс ишемического повреждения мозга является гетерогенным и развивается в условиях значительно выраженной гемостатической активации,

изменений микроциркуляции и депрессии фибринолиза (Суслина З.А. и соавт., 2005; Суслина З.А., Танамян М.М. и соавт., 2009; Szikszai Z. et al., 2003).

Основной причиной нарушений мозгового кровообращения являются сердечно-сосудистые заболевания, выявление которых во многом позволяет прогнозировать исход, течение заболевания, а также разработать систему вторичной профилактики. В соответствии с классификацией, созданной в ФГБНУ «Научный центр неврологии», выделяют следующие патогенетические подтипы ИИ (Верещагин Н.В., 2004):

- атеротромботический, наблюдающийся в 34% случаев;
- кардиогенный – в 22%;
- лакунарный – в 20%;
- гемодинамический – в 15%.

Именно гетерогенностью различных патогенетических вариантов ИИ обусловлен выраженный полиморфизм клинических симптомов инсульта, а также различия в характере и темпах восстановления нарушенных функций, неоднозначность прогноза (Верещагин Н.В., 2003; Парфенов В.А., 2005; Суслина З.А., 2007; Пирадов М.А., 2008).

Наиболее часто применяемой является этиологическая классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment), в которой выделяют следующие подтипы инфаркта мозга:

1. Атеротромботический – развивается при атеросклерозе крупных артерий, включая артерио-артериальную эмболию. Характеризуется прерывистым, ступенеобразным течением с постепенным нарастанием симптомов в течение суток. (Пизова Н.В., 2012).

2. Кардиоэмболический – диагноз правомочен при наличии хотя бы одного источника эмболии (ревматические пороки сердца, миксоматозная дегенерация створок, нарушения ритма сердца – фибрилляции предсердий, эндокардиты различного генеза и др.).

3. Лакунарный – причиной является окклюзия артерий малого калибра у больных с артериальной гипертензией или сахарным диабетом;

4. Инсульт другой известной этиологии – развивается у пациентов с более редкими заболеваниями, такими как неатеросклеротические васкулопатии, диссекции артерий, тромбофилии и др.

5. Инсульт неизвестной этиологии – диагностируется у пациентов с не установленной причиной инсульта, а также при наличии двух и более возможных причин инсульта.

По данным некоторых авторов, к группе инсульта вследствие неопределенной причины может быть отнесено до 40% пациентов (Ay H. et al., 2005), что затрудняет подбор адекватной вторичной профилактики у данных пациентов.

В виду дальнейшего развития представлений о различных механизмах ОНМК, а также методов диагностики, в том числе, нейровизуализации, методов оценки состояния кровеносной системы были созданы и другие классификации: SSS-TOAST в 2005 году (Stop Stroke Study – TOAST) (Ay H. et al., 2005); фенотипическая классификация ASCO (Atherosclerosis, Small vessel disease, Cardiac pathology, Other cause) в 2009 г. (Amarenco P. et al., 2009) и ее дополненная версия ASCOD (+ Dissection) в 2013 г. (Amarenco P. et al., 2013), а также SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System) в 2014 г. (Bogiatzi C. et al., 2014).

В основе патогенеза ИИ, независимо от его непосредственной причины, лежит гипоксия в результате локального снижения кровотока головного мозга. Данный фактор является ключевым в степени повреждающего действия ишемии. Формирование повреждения вещества головного мозга при ишемическом инсульте – сложный патофизиологический процесс, при котором в результате прекращения кровотока в артериях мозга развивается снижение мозгового перфузионного давления (МПД) и это приводит к расширению артерий и увеличению регионального кровенаполнения, которое является следствием активации процессов ауторегуляции. Дальнейшее уменьшение МПД приводит к срыву ауторегуляции и снижению мозгового кровотока. (Barber P.A., 2013).

Таким образом, при сохраняющемся снижении мозгового кровотока достигается критический порог, при котором возможность нейронов

воспроизводить импульс подавлена. Однако при возобновлении кровотока данное состояние является обратимым (Суслина З.А., 2004). При сохранении состояния ишемии возникает следующий порог, при котором нарушается целостность и структура нейронов, получивший название пенумбры или ишемической полутени. Ее особенностью является наличие только функциональных, но не морфологических изменений, которые могут быть устранены при восстановлении адекватного мозгового кровотока. Длительность существования пенумбры зависит от многих факторов, таких как время, прошедшего с момента нарушения мозгового кровотока и индивидуальных особенностей пациента. Установлено, что в первые 3 часа от начала заболевания пенумбра выявляется у 90-100% больных, однако у 75-80% пациентов она обнаруживается в течение 6 часов с момента появления симптомов (Parsons M.W. et al., 2002; Hacke W. et al., 2005).

При сохраняющейся ишемии клетки пенумбры погибают и формируется зона, характеризующаяся необратимыми изменениями – «ядро ишемии». Итогом сложного патофизиологического процесса, запускаемого в «ядре ишемии», является апоптоз и некроз нейронов (Kaur H. et al., 2013). Рассматривая особенности патогенеза ИИ, становится понятным, что основная цель лечения заключается в наиболее раннем восстановлении кровотока в пораженной области, что позволит уменьшить объем очага некроза и минимизировать неврологический дефицит. В настоящее время наиболее эффективным и доказанным методом лечения пациентов с ИИ является реперфузионная терапия с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA).

Учитывая высокую социальную значимость проблемы инсульта, была создана единая национальная программа, посвященная борьбе с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В рамках реализации национального проекта «Здравоохранение» была организована программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения». В состав данной программы вошел комплекс мероприятий по совершенствованию оказания медицинской помощи пациентам с острым нарушением мозгового кровообращения (Танащян М.М., 2021).

С 2009 г. в России утвержден порядок оказания помощи пациентам с ОНМК,

на основании которого были разработаны клинические рекомендации по ведению пациентов с инсультом на всех этапах оказания медицинской помощи. С 2012 г. медицинская помощь пациентам с ОНМК осуществляется в соответствии с Приказом № 928н от 15.11.2012 (Скворцова В.И., Шетова И.М. и соавт., 2018), при этом в зависимости от территориальных особенностей и численности населения в каждом субъекте Российской Федерации организованы специализированные отделения для лечения пациентов с ОНМК в составе региональных сосудистых центров и первичных сосудистых отделений. В каждом регионе России открыты неврологические отделения для лечения пациентов с ОНМК из расчета 30 специализированных коек на 150 000 взрослого населения. В 2008 г. были открыты региональные сосудистые центры в 12 «пилотных» регионах России.

Главным принципом успешной работы всех специализированных отделений является круглосуточная работа неврологической, нейрохирургической, рентгенологической, лабораторно-диагностической служб, постоянная связь дежурного врача приемного отделения с бригадами скорой медицинской помощи, быстрое проведение компьютерной томографии и необходимых лабораторных исследований в течение первых 20-40 минут. Все эти факторы сокращают «время от двери до иглы» и обеспечивают быстрое поступление пациента в блок интенсивной терапии с целью проведения современных эффективных методов лечения инсульта, улучшающих функциональный исход заболевания.

Несмотря на разнообразие методов лечения пациентов с ОНМК, самый высокий уровень доказательной базы (1А) имеют только пять:

1. Экстренная госпитализация пациента с ОНМК в специализированное отделение.
2. Прием препаратов ацетилсалициловой кислоты в течение первых 48 часов с момента заболевания.
3. Проведение декомпрессивной гемикраниотомии с целью лечения отека головного мозга при окклюзии основного ствола средней мозговой артерии (СМА) в первые двое суток от начала заболевания.
4. Выполнение механической тромбоэкстракции в первые 6 часов

инсульта при окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимального отдела СМА.

5. Проведение системной тромболитической терапии в первые 4,5 часа от инсульта (Powers W.J. et al., 2018).

Клинический исход ИИ в большой степени зависит от правильного выбора тактики дифференцированной терапии и своевременного начала ее проведения. В настоящее время разработаны следующие методы реперфузии:

1. Селективный тромболизис – внутриартериальное введение тромболитика непосредственно в место окклюзии интракраниального сосуда.

2. Системный тромболизис – внутривенное введение фибринолитика в первые 4,5 часов от начала заболевания.

3. Использование методики «bridging» – комбинация системного тромболизиса с последующим проведением тромбоэкстракции.

4. Выполнение механической тромбоэкстракции с помощью стентов-ретриверов в рамках 6-часового терапевтического окна.

5. Комбинированный тромболизис – сочетание внутриартериального тромболизиса и механической эмболэкстракции.

С позиций оценки доказательной базы эффективности и безопасности реперфузии при инфаркте мозга в отечественной и международной практике зарекомендовали себя два основных метода реперфузии: системная тромболитическая терапия (ТЛТ) и механическая тромбоэкстракция, технология которой основана на создании интеграции и фиксации тромба в просвете артерии в стент-ретривер и его последующем удалении вместе со стентом. В 2015 г. проведено исследование MR Clean (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), которое подтвердило улучшение функционального исхода в течение первых трех месяцев у пациентов с окклюзией проксимальной части интракраниальной артерии в пределах 6 часов от начала заболевания; в отношении безопасности данные были сопоставимы со стандартными методами лечения (Berkhemer O.A. et al., 2015). В исследовании EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency

Neurological Deficits – Intra-Arterial trial) использование стент-ретриверов Solitaire FR (Flow Restoration) позволило увеличить долю ишемизированной области, в которой произошла реперфузия (около 100% в группе стент-ретривера в сравнении с 37% в группе только ТЛТ, $p < 0,001$) (Campbell B.C. et al., 2015). В исследовании SWIFT PRIME (Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment), использование Solitaire позволило увеличить частоту благоприятного функционального исхода до 60% по сравнению с 35% в группе контроля, в которой применяли только ТЛТ ($p < 0,001$) (Saver J.L. et al., 2015). В исследовании ESCAPE (Endovascular treatment for Small Core and Anterior circulation Proximal occlusion with Emphasis on minimizing CT to core canalization times) установлено, что применение эндоваскулярного лечения увеличивает частоту развития благоприятного функционального исхода и уменьшает частоту летального исхода (Goyal M. et al., 2015). В 2016 году эффективность механической тромбоэкстракции подтверждена независимо от гендерных и расовых особенностей пациентов: тромбоэкстракция сопряжена с достоверно более благоприятным функциональным исходом в сравнении со стандартной терапией: OR 2,49 (95% CI; 1,76-3,53; $p < 0,0001$) (Goyal M., Menon B.K. et al., 2016). Кроме этого, по результатам проведенного двухлетнего исследования (Jovin T.G. et al., 2015) среди пациентов с инсультом, которые получали лечение в течение 8 часов после появления симптомов, тромбоэктомия с использованием стент-ретривера снижала тяжесть постинсультной инвалидности и повышала уровень функциональной независимости.

Таким образом, исходя из положительных результатов проведенных исследований (Powers W.J. et al., 2015), в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Heart Association; American Stroke Association, АНА-АА) от 2015 года, тщательно отобранному пациенту с ИИ с подтвержденной окклюзией ВСА или проксимального отдела СМА в первые 4,5 часа от начала заболевания на фоне проведения системной ТЛТ рекомендована механическая тромбоэкстракция (класс I, уровень доказательности A).

Однако, несмотря на доказанную эффективность механической тромбэкстракции в лечении пациентов в остром периоде ИИ, проведение данного метода лечения имеет свои ограничения к применению:

1. Эффективность проведенного эндоваскулярного лечения, проведенного за рамками 6 –часового терапевтического окна, является неопределенной (класс II, уровень доказательности C).
2. Применение стент-ретриверов значительно увеличивает стоимость лечения пациентов с ИИ.
3. Проведение тромбэктомии увеличивает время до начала лечения.
4. Лечение осуществляется в рентгенооперационной квалифицированным персоналом и практически всегда требуется проведение общей анестезии.
5. Неблагоприятная анатомия магистральных артерий и аорты может осложнить доступ к месту поражения.
6. Потенциальное травмирующее воздействие внутрисосудистых устройств на стенку артерий, возможность фрагментации тромба и дистальной эмболии.

Принимая во внимание все недостатки метода эндоваскулярного лечения, в соответствии с рекомендациями АНА-ASA по лечению пациентов в остром периоде ИИ, всем пациентам, соответствующим критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его (класс I, уровень доказательности A), (Powers W.J. et al., 2015). Кроме того, применение комбинации системной ТЛТ с механической тромбэктомией эффективнее эндоваскулярного лечения без предшествующего системного тромболизиса, что проявляется большей частотой наступления реканализации и улучшением функционального исхода (Mistry E.A. et al., 2017).

1.2. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Показания и противопоказания. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга как осложнение тромболитической терапии

Говоря о реперфузии, необходимо отметить, что каждый из доказанных методов лечения, будь то системная ТЛТ или внутриартериальный тромболизис, имеет строго определенный промежуток времени, в который применение его

можно считать целесообразным. Главной целью перечисленных методов лечения пациентов с ИИ является растворение тромба, вызвавшего окклюзию артерии с использованием фибринолитика. Фибринолитические препараты подразделяются на 3 группы: 1) препараты с непрямым механизмом действия – активаторы профибринолиза (стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа, десмотеплаза, альтеплаза); 2) препараты прямого механизма действия (плазмин); 3) препараты, усиливающие высвобождение тканевого активатора фибриногена – никотиновая кислота.

История создания фибринолитических средств берет свое начало с 30-х годов XX века, когда учеными W.Tillet и R.Garner была доказана способность гемолитического стрептококка продуцировать фибринолитическое вещество – стрептококковый фибринолизин, в связи с чем стрептокиназа стала первым препаратом, который стали использовать на практике с целью лизиса фибрина (Шамалов Н.А., Анисимов К.В. и соавт., 2014; Cornu C, et al., 2000). Исследования MAST-I, MAST-E, AST с применением стрептокиназы были прекращены досрочно в виду высокой частоты осложнений в виде симптомных геморрагических трансформаций (Lewandowski C. et al., 2002).

Некоторые имеющиеся данные о нейротоксичности rt-PA создают предпосылки для изучения и поиска препаратов с наилучшим профилем безопасности (Indyk J.A. et al., 2003; Lo E.H. et al., 2004). В исследовании DEDAS изучался фибринолитик, полученный из слюны летучих мышей – десмотеплаза (Furlan A.J. et al., 2006) DIAS I (Hacke W. et al., 2005) и DIAS II (Hacke W. et al., 2009). В исследовании было установлено, что введение десмотеплазы в промежутке от 3 до 9 часов после начала симптомов у пациентов с верифицированным диффузионно-перфузионным несоответствием по МРТ головного мозга ассоциировалось с высокой частотой достижения реканализации и хорошим функциональным исходом в группе пациентов, получавших ТЛТ.

В исследование DEDAS (Furlan A.J. et al., 2006) также включались пациенты, имеющие диффузионно-перфузионное несоответствие, при этом у 37,5% пациентов была достигнута реканализация в группе контроля в сравнении с 53,3%

пациентов, получавших десмотеплазу в дозе 125 мг/кг. Однако при последующем проведении исследования DIAS II с использованием десмотеплазы эффективность и безопасность последней не была доказана.

Таким образом, в настоящее время единственным разрешенным препаратом, доказавшим свою эффективность и безопасность при ишемическом инсульте, является альтеплаза. Альтеплаза – тканевой активатор плазминогена, относится к семейству сериновых протеаз и представляет собой фибринолитик непрямого действия третьего поколения (Максименя Г.Г. и соавт., 2015). За счет селективного действия альтеплазы фибринолиз происходит в области формирования фибрина, то есть на поверхности тромба, что в свою очередь снижает риск развития системного фибринолиза и геморрагических осложнений, а также она стала основной мишенью для исследователей в области генной инженерии (Жалялов А.С., Баландина А.Н. и соавт., 2017).

Впервые системный тромболизис с введением rt-PA был применен в России в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирова в 2005-2006 гг. (Скворцова В.И., Голухов Г.Н. и соавт., 2006; Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Волынский Ю.Д. и соавт., 2006), а с 2008 г. он стал применяться в Научном центре неврологии (Домашенко М.А., Максимова М.Ю. и соавт., 2008; Домашенко М.А., Максимова М.Ю. и соавт., 2012; Пирадов М.А., Домашенко М.А. и соавт., 2015). До 2008–2009 гг. системный тромболизис применяли только в отдельных центрах (Демин Т.В., Сайхунов М.В. и соавт., 2010; Скворцова В.И., Шамалов Н.А. и соавт., 2010). После этого времени метод ТЛТ широко применяется в региональных сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях в России и характеризуется сопоставимыми результатами относительно безопасности и эффективности в сравнении с данными, полученными в крупных международных исследованиях (Скворцова В.И., Шамалов Н.А. и соавт., 2010).

В 2019 г. в «Российских рекомендациях по проведению тромболитической терапии» были определены показания и противопоказания к проведению внутривенного тромболизиса. Противопоказаниями для проведения системного

тромболизиса являются:

1. Возраст пациента менее 16 лет.
2. Более 4,5 часов от дебюта инсульта.
3. Пациенты с неизвестным временем начала симптомов инсульта (за исключением «ночного инсульта», соответствующего критериям).
4. Нейровизуализационные признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга, аневризмы церебральных сосудов, артериовенозной мальформации, абсцесса мозга.
5. Геморрагический инсульт в анамнезе.
6. Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов (NIHSS < 4 баллов) к началу ТЛТ (не инвалидизирующая симптоматика).
7. Признаки тяжелого инсульта: клинические (балл по шкале NIHSS > 25 баллов), нейровизуализационные (по данным КТ головного мозга или МРТ головного мозга в режиме DWI очаг ишемии распространяется на территорию более $\frac{1}{3}$ бассейна СМА).
8. Предшествующий инсульт или тяжелая ЧМТ в течение последних 3 месяцев.
9. Внутричерепное, в том числе субарахноидальное кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе.
10. Систолическое артериальное давление (АД) выше 185 мм рт.ст. или диастолическое АД выше 110 мм рт.ст. (при снижении АД в рамках терапевтического окна проведение ТЛТ возможно).
11. Заболевания центральной нервной системы в анамнезе, в том числе новообразования, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге.
12. Перенесенный в течение последних 3-х месяцев инфаркт миокарда.
13. Обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев.
14. Длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация.
15. Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели; подтвержденные обострения

язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев; данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 14 дней.

16. Беременность, роды в течение 10 предшествующих дней.

17. В течение 7 дней произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда.

18. Прием не прямых антикоагулянтов (варфарин), при МНО $>1,3$.

19. Повышение АЧТВ $> 1,5-2$ раза у пациентов, получавших гепарин в течение последних 48 часов.

20. Известная гиперчувствительность к действующему веществу, гентамицину.

21. Тромбоцитопения менее $100\,000/\text{мм}^3$.

22. Гликемия менее 2,8 и более 22,2 ммоль/л. При своевременной коррекции гликемии выполнение тромболитической терапии возможно.

23. Наличие любого из перечисленных верифицированных диагнозов: инфекционный эндокардит; перикардит; тяжелые заболевания печени; опухоли с высоким риском кровотечения; геморрагический диатез; острый панкреатит.

Эффективность и безопасность rt-PA доказана во многих клинических рандомизированных плацебо контролируемых исследованиях.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) – первое рандомизированное плацебо контролируемое исследование с использованием rt-PA, включившее 624 пациента, которым тромболизис проводился в первые 3 часа заболевания. На первом этапе исследования положительные результаты были достигнуты у 31% пациентов основной группы и у 20% больных контрольной группы, на втором этапе – у 50% и 38% пациентов соответственно. Хотя частота развития симптомного внутримозгового кровоизлияния была выше в основной группе (6,4% в сравнении с 0,6%). Ключевым выводом исследования явился факт того, что хороший функциональный исход, проявляющийся минимальной неврологической

симптоматикой, был на 30% выше в группе пациентов, получавших ТЛТ альтеплазой (Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова МА. И соавт., 2014).

В последующие годы проводились исследования ECASS I (European Cooperative Stroke Study) и ECASS II в котором тромболизис rt-PA проводился в первые 6 часов от развития симптомов в разных дозах: 1,1 мг/кг и 0,9 мг/кг. В исследовании ECASS I было отмечено достоверное снижение частоты летальных исходов и инвалидизации в основной группе через 3 месяца (70,8% в группе плацебо и 59,1% пациентов в группе rt-PA, $p = 0,035$). При этом частота развития ГТ очага инсульта была в 3 раза выше в группе пациентов, получавших rt-PA (Домашенко М.А., Макимова М.Ю. и соавт., 2008). В исследовании ECASS II было установлено, что уровень функциональной независимости был выше в группе пациентов, получавших тромболитическую терапию (54,3% в группе rt-PA и 46% в группе контроля, $p = 0,024$). Частота развития ГТ в основной группе составила 8,8%, а в группе контроля – 3,4%. Таким образом, результаты исследований ECASS I и ECASS II в отношении безопасности были схожи с данными, полученными в исследовании NINDS, но в отношении эффективности достоверно значимых различий в двух группах пациентов выявлено не было (Шамалов Н.А., Анисимов К.В. и соавт., 2014).

Исследование Atlantis (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) было посвящено оценке эффективности и безопасности введения rt-PA в период от 3 до 5 часов от начала инсульта. Всего в исследовании приняло участие более 750 пациентов в возрасте до 80 лет, которым тромболизис альтеплазой проведен в дозе 0,9мг/кг. Через 3 месяца у 34% больных в группе, получавших rt-PA, и у 32% пациентов группы контроля оценка по шкале NIHSS составила менее 1 балла, показатель летальности был ниже в группе плацебо и составил 11% против 6,9% основной группы ($p = 0,09$). Следовательно, вероятность положительного результата от применения rt-PA в период от 3 до 5 часов не отличалась от группы контроля, в отличие от тех пациентов, которым ТЛТ проведена в течение первых 3-х часов от развития симптомов ИИ (Домашенко М.А., Максимова М.Ю. и соавт. 2012).

Проведенный метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS продемонстрировал, что в отношении безопасности проведение ТЛТ не приводит к увеличению летальности, несмотря на повышение частоты внутримозговых кровоизлияний по сравнению с группой контроля, однако вероятность благоприятного исхода выше в тех случаях, когда ТЛТ проводилась раньше. Через 4,5-6 часов от развития симптомов внутривенное введение rt-PA было не эффективным. Данный метаанализ послужил предпосылкой для проведения исследования ECASS III, в котором оценивалась эффективность ТЛТ в первые 4,5 часов (Hacke W., Donnan G. et al., 2004).

По результатам исследования ECASS III, в котором принял участие 821 пациент, применение rt-PA в период 4,5-часового терапевтического окна повышает частоту наступления благоприятного исхода (52,4% пациента в основной группе в сравнении с 45,2% пациентов в группе плацебо, $p = 0,04$). При этом в отношении летальных исходов различий между двумя группами выявлено не было (7,7% в основной группе и 8,4% в группе плацебо, $p = 0,04$) (2,4% против 0,2%, $p = 0,68$) (Hacke W., Kaste M. et al., 2008).

После анализа данных исследования ECASS III были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по ведению пациентов с ИИ и увеличено терапевтическое окно для проведения системного тромболизиса до 4,5 часов (Jauch E.C. et al., 2013). В нашей стране данные изменения приняты 25 мая 2011 г. С целью расширения терапевтического окна для проведения ТЛТ M.W. Parsons в 2002 г. была применена диффузионно-взвешенная МРТ головного мозга. DEFUSE стало первым клиническим исследованием, целью которого явилась оценка клинических результатов системной ТЛТ в течение первых 3-6 часов от дебюта заболевания. Вероятность хорошего функционального исхода (отношение шансов – ОШ) в случае успешной реперфузии наблюдалась у пациентов с диффузионно-перфузионной разницей (ОШ 5,4; $p = 0,039$), в особенности же у больных, имеющих малый объем патологических изменений на диффузионно-перфузионном изображении – с «целевой» диффузионно-перфузионной разницей (ОШ 8,7; $p = 0,011$) (Albers G.W. et al., 2006).

В начале в 2005 г. исследовании EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial) оценивалось влияние rt-PA на частоту достижения реперфузии и увеличение объема инфаркта мозга у больных с диффузионно-перфузионной разницей по данным МРТ головного мозга. В исследовании принял участие 101 пациент, которым проводилась системная ТЛТ в первые 6 часов от развития симптомов. Всем пациентам проводилась МРТ головного мозга в режиме DWI через 3-5 дней, а на 90-е сутки после тромболизиса проводилась МРТ в режиме T2. Результаты исследования установили, что введение альтеплазы пациентам, имеющим диффузионно-перфузионную разницу, достоверно повышало частоту реперфузии, однако не достоверно уменьшало частоту увеличения размеров инфаркта мозга (Davis S.M. et al., 2008).

Наиболее крупным из исследований с применением rt-PA, включившим порядка 3000 пациентов, было международное исследование IST III (International Stroke Trial), в котором реперфузионная терапия проводилась в первые 6 часов от дебюта заболевания. По результатам данного исследования не была достигнута первичная конечная точка в виде улучшения функционального восстановления с оцененной по Оксфордской шкале (Sandercock P. et al., 2012). В 2001 г. был организован международный Интернет-регистр применения rt-PA SITS-MOST, включивший данные 23.942 пациентов, из которых у 21.566 системная ТЛТ проведена в первые 3 часа от начала заболевания и у 2.376 тромболизис проводился в течение первых 3-4,5 часов. Анализ результатов исследования установил, что частота развития симптомных и фатальных геморрагических осложнений в течение 90 дней наблюдения у пациентов, получавших тромболизис в первые 3-4,5 часа выше и составляет 12%, тогда как частота таких осложнений у пациентов, которым ТЛТ проведена в первые 3 часа значительно ниже и составляет 2%. При этом такой показатель эффективности ТЛТ, как уровень функциональной независимости, в обеих группах существенно не различался и составил 57% у пациентов первой группы и 60% у пациентов второй группы (Ahmed N. et al., 2010).

Геморрагическая трансформация инфаркта мозга является осложнением ТЛТ, значительно ухудшающим прогноз заболевания. Внутривенное введение rt-

РА приводит к замедлению образования комплексов тромбоциты-фибрин, а также обладает прямым растворяющим действием на компоненты базальной пластики ГЭБ, что в свою очередь замедляет процесс восстановления нормальной проницаемости ГЭБ (Праздничкова Е.В., Белкин А.А. и соавт., 2015).

Исследовательской группой NINDS были определены следующие типы ГТ: паренхиматозная гематома – гомогенное гиперденсивное образование с наличием четких контуров с присутствием или без масс-эффекта; геморрагический инфаркт – гиподенсивная зона с гиперденсивными точечными включениями, имеющая четкие контуры, расположенная в пределах зоны ишемии. В сравнении с паренхиматозными гематомами геморрагические инфаркты встречаются чаще в 3 раза (Pasciaroni M. et al., 2008).

В исследовании ECASS предложена следующая классификация ГТ (Хасанова Д.Р., Калинин М.Н. и соавт., 2019): 1) геморрагический инфаркт 1-го типа (ГИ-1) – незначительные петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии; 2) геморрагический инфаркт 2-го типа (ГИ-2) – сливные петехии внутри зоны ишемии; 3) паренхиматозные гематомы 1-го типа (ПГ-1) – гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие менее 30% объема очага инфаркта мозга; 4) паренхиматозные гематомы 2-го типа (ПГ-2) – гематомы, занимающие более 30% объема ишемии со значительным масс-эффектом; 5) кровоизлияния на удалении от очага ишемии (Шамалов Н.А., Анисимов К.В. и соавт., 2014).

Анализ исследований ECASS I и ECASS II установил, что развитие ПГ-2 на 50% увеличивает риск раннего (неврологическое ухудшение в течение 24 часов) и позднего (стойкая инвалидизация или смерть к 3-му месяцу после начала заболевания) неблагоприятного исхода (Lees K.R. et al., 2010).

Развитие ПГ-1 ассоциировано с ранним неврологическим ухудшением, однако существуют различные точки зрения в отношении их исхода (Berger C. et al., 2001). Относительно клинического значения ГИ-1 и ГИ-2 существуют различные мнения. С одной стороны, их возникновение считают следствием успешной реперфузии и маркером благоприятного исхода в раннем периоде инсульта (Fiehler J. et al., 2005; Thomalla G. et al., 2007), однако с другой стороны

есть данные об их негативном влиянии на долговременный исход (Dzialowski I. et al., 2007; Park J.H. et al., 2012; Lei C. et al., 2014; Thevathasan A. et al., 2018).

В исследовании ECASS III было предложено разделять ГТ на симптомную и асимптомную. Симптомной считается ГТ, которая привела к увеличению балла по шкале NIHSS на 4 и более по сравнению с исходным или наименьшим уровнем в течение первых 7 дней, а также любое кровоизлияние, приводящее к летальному исходу. Асимптомная трансформация выявляется при проведении нейровизуализации и часто заканчивается улучшением состояния, что свидетельствует о достижении реперфузии. По данным аутопсии, частота спонтанной ГТ составляет 38-71%, по данным КТ головного мозга – 10-43%, из них симптомная ГТ составляет 0,6-20% (Terruso V. et al., 2009; Bang O.Y. et al., 2011). Показатель летальности при развитии симптомной ГТ колеблется от 45% до 83%. Есть мнение, что разница между асимптомными и вторичными симптомными кровоизлияниями состоит в большей степени в объеме кровоизлияния, чем в различиях в патогенезе (Батищева Е. И., 2009). По данным рандомизированных клинических исследований по ТЛТ большая часть симптомных ГТ возникает в первые 24-36 часов, однако в отдельных случаях ГТ может возникнуть и через неделю от развития инсульта (Larrue V. Et al., 2001). В связи с этим выделяют раннюю ГТ, возникшую в первые 18-24 часа от дебюта инсульта, и отсроченную (Jickling G.C. et al., 2014).

В последние годы установлен ряд факторов, влияющих на развитие ГТ у пациентов с ИИ. Установлена корреляция следующих факторов на формирование ГТ очага инсульта: объем инфаркта мозга, клиническая тяжесть инсульта и время от начала заболевания до реперфузии (Kidwell C.S. et al., 2002; Terruso V. Et al., 2009; Jickling G.C. et al., 2014). Метаанализ 55 клинических исследований установил, что развитие ГТ после тромболизиса ассоциировано с такими факторами, как пожилой возраст, фибрилляция предсердий, предшествующий прием антиагрегантов, клиническая тяжесть ишемического инсульта, гипергликемия, застойная сердечная недостаточность, почечная недостаточность, лейкоареоз, острые очаги ишемии по данным КТ головного мозга (Whiteley W.N. et al., 2012).

Связь ГТ с ухудшением состояния не всегда очевидна, так как существуют причины, не имеющие отношения к ГТ. В исследовании С.А. Molina (2002), включившем 32 пациента, неврологическое улучшение чаще ($p < 0,001$) возникало у пациентов с геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типов (88%) в сравнении с теми пациентами, у которых ГТ не наблюдалось (39%).

В исследовании William N. Whitele (2016), оценивалось влияние системной ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом, разделенных по выраженности очагового неврологического дефицита, возрасту и времени до проведения реперфузии. В исследовании продемонстрировано, что введение rt-РА, с одной стороны, сопровождается угрозой развития внутримозгового кровоизлияния в первые 7 суток, с другой стороны – положительным эффектом в отношении функционального восстановления по шале Рэнкин в течение 3 месяцев после проведения реперфузии. Таким образом, результаты исследования установили, что системная ТЛТ улучшает функциональный прогноз у пациентов, которым удалось избежать внутримозгового кровоизлияния в течение первых 7 суток.

1.3. Факторы, влияющие на эффективность и исходы тромболитической терапии

Учитывая противоречивые данные о роли различных факторов, влияющих на исход инсульта после проведения ТЛТ, были разработаны инструменты для оценки исходов и прогнозирования осложнений при проведении внутривенной ТЛТ: шкалы DRAGON, SEDAN, SITS, SPAN-100, GRASPS (Ntaios G. et al., 2015), в том числе и компьютерные программы для мобильных устройств Stroke-TPI (Kent D.M. et al., 2006).

Шкала DRAGON (Приложение 1) была создана для оценки исходов при проведении системной ТЛТ у пациентов с инфарктом мозга (Strbian D., Meretoja A. et al., 2012). Общий балл (от 0 до 10) по этой шкале складывается из следующих факторов: симптом гипертензивности СМА, выраженность функциональных расстройств по модифицированной шкале Рэнкин (mRS) до развития инсульта, возраст, уровень гликемии на момент поступления, время от начала заболевания до введения rt-РА, а также балл по шкале NIHSS на момент поступления. По

мнению авторов, использование данной шкалы позволяет с большей вероятностью предсказать выраженность неврологического дефицита через 3 месяца после проведения лечения у пациентов с ишемическим инсультом. Шкала SEDAN (Приложение 2) разработана для прогнозирования развития симптомной ГТ после проведения системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом (Strbian D., Engelter S. et al., 2012). Общий балл по данной шкале складывался из следующих факторов: исходного уровня гликемии, ранних КТ-признаков ишемии мозга, гипертензивности СМА, возраста, а также балла по шкале NIHSS при поступлении.

Шкала GRASPS (Приложение 3) была создана с целью прогнозирования развития симптомной ГТ у пациентов в течение 36 часов после проведения системного тромболизиса (Menon B.K. et al., 2012) (Приложение 4). Среди вышеописанных шкал наибольшей валидностью и достоверностью обладают шкалы DRAGON и SEDAN. Несмотря на тот факт, что эффективность шкал DRAGON и SEDAN была доказана для оценки риска ГТ, наблюдаемого у конкретного больного, верхний предел абсолютного риска ГТ, спрогнозированный с применением данных шкал, не является основанием для отказа от проведения системной ТЛТ при наличии соответствующих показаний. По этой причине представляет особый интерес поиск новых факторов, обуславливающих благоприятный прогноз при проведении системного тромболизиса.

Прежде всего, обращает на себя внимание фактор времени. Более раннее введение rt-PA сопряжено с его большей эффективностью и безопасностью. При метаанализе исследований ECASS I и II, ATLANTIS, NINDS было установлено, что отношение шансов благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания составило 2,81. В тех же ситуациях, когда rt-PA вводился в период от 90 до 180 минут, ОШ составило 1,55. При дальнейшем увеличении времени от начала заболевания до введения тромболитика вероятность благоприятного исхода снижалась, при этом частота ГТ увеличивалась (Hacke W., Donnan G. et al., 2004). Таким образом, фактор времени является одним из важнейших, влияющих на исход заболевания, поэтому в рекомендациях по лечению пациентов с ИИ особое

внимание уделено важности сокращения всех задержек начала тромболитической терапии.

Рассмотрим такой фактор, как наличие ранних признаков ишемии при компьютерной томографии головного мозга. С целью оценки объема ишемического повреждения головного мозга необходимо применение шкалы ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score), которая выявляет такие ранние признаки ишемии мозга, как утрату контраста между серым и белым веществом, гиподенсивные изменения вещества головного мозга, а также признаки набухания вещества мозга (Barber P.A. et al., 2000). Данная шкала применяется у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии, при этом территория кровоснабжения артерии разделена на 10 участков, и за каждый участок, включающий признаки ишемического повреждения, вычитается один балл. Таким образом, при отсутствии изменений в бассейне СМА балл по шкале ASPECTS составляет 10, и наоборот, диффузное повреждение всего бассейна СМА составляет значение 0 баллов (Приложение 6). Установлено, что значение по шкале ASPECTS < 7 сопряжено с высоким риском развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (Dzialowski I. et al., 2006).

Однако определение ранних признаков ишемии головного мозга у пациентов с поражением в вертебробазилярном бассейне значительно затруднено в виду артефактов от костных структур. В связи с этим целесообразно использовать шкалу для вертебрально-базилярной системы (ВБС) pc-ASPECTS (posterior circulation Acute Stroke Prognosis Early CT score). Так же, как и для шкалы ASPECTS, отсутствие изменений в ВБС по данной шкале оценивается в 10 баллов: по два балла на средний мозг и мост, по одному баллу на правый и левый таламус, каждое полушарие мозжечка и область васкуляризации задней мозговой артерии справа и слева, (Schwamm L.H. et al., 2005; Puetz V. et al., 2009). Однако, при сравнении балла по шкале pc-ASPECTS с таковым при контрольной КТ головного мозга или МРТ в режиме DWI, такие симптомы, как наличие гиподенсивных очагов и снижение контраста между белым и серым веществом оказались мало специфичными для ишемических изменений (Puetz V. et al., 2008).

Возрастной фактор также привлекает пристальное внимание. Несмотря на тот факт, что системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет, это обстоятельство не ограничивает проведение ТЛТ в более старших возрастных группах (Hacke W. et al., 2008; Sandercock P. et al., 2012; Emberson J. et al., 2014). Анализ результатов исследований установил, что проведение тромболитической терапии у лиц старше 80 лет не сопряжено с увеличением геморрагической трансформации очага инсульта и не приводит к увеличению смертности (Engelter S.T. et al., 2006).

Проведение системного тромболизиса у больных моложе 45 лет ассоциировано с более благоприятным исходом заболевания, что подтверждено данными крупных исследований (Anzini A. et al., 2008; Putaala J. et al., 2009). В результате исследования J. Putaala et al. (2009) установлено улучшение функционального восстановления у пациентов моложе 45 лет (40% в сравнении с 22% у пациентов старше 45 лет). Однако, несмотря на тот факт, что результаты вышеперечисленных исследований показали, что проведение реперфузионной терапии эффективно и безопасно у пациентов всех возрастных групп, обычно с увеличением возраста пациентов отмечается более частое развитие осложнений и рост летальности, поскольку возраст является независимым предиктором увеличения смертности при ОНМК (Новикова Л. Б. и соавт., 2020).

В качестве фактора риска исследовалась степень выраженности лейкоареоза на МРТ головного мозга. В исследовании T. Neumann-Haefelin et al. (2006) оценивалось влияние степени лейкоареоза на частоту развития геморрагических осложнений, в особенности симптомных ГТ. В исследовании было установлено, что более высокий балл по шкале лейкоареоза Fazekas, равный 2 или 3, ассоциирован с более частым развитием симптомных внутримозговых кровоизлияний (10,5% в сравнении с 3,8% у больных с более низким баллом по шкале Fazekas) (Neumann-Haefelin T. et al., 2006).

Обращалось внимание на то обстоятельство, что эффективность тромболитической терапии зависит от выраженности неврологического дефицита, оцененного по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Выявлена

вероятность лучшего функционального восстановления выше у больных с оценкой по шкале NIHSS менее 10 баллов. Несмотря на это, более выраженная неврологическая симптоматика не исключает проведение ТЛТ, хотя и сопряжена с большей частотой возникновения геморрагических осложнений (Emberson J. et al., 2014).

Уровень гликемии пациента при поступлении в стационар также является фактором риска. Эффект от внутривенного введения rt-PA зависит от уровня глюкозы крови. Гипергликемия более 22,2 ммоль/л является противопоказанием для проведения системного тромболизиса (Adams H.P. et al., 2007). Метаанализ 55 клинических исследований установил взаимосвязь между высоким уровнем глюкозы крови и частотой возникновения симптомных внутримозговых кровоизлияний. Гипергликемия более 16,7 ммоль/л ассоциирована с более частым развитием симптомных геморрагических трансформаций (Whiteley W.N. et al., 2012).

Таким образом, несмотря на тот факт, что системная тромболитическая терапия проводится исключительно в рамках существующего протокола, у пациентов, подвергающихся процедуре системного тромболизиса, высока вероятность развития осложнений, особенно симптомных геморрагических трансформаций, которые ухудшают функциональное состояние или приводят к летальному исходу. Однако связь геморрагической трансформации очага ишемии при ИИ с неврологическим ухудшением не всегда очевидна, так как ухудшение состояния пациента может возникнуть по причинам, не имеющим отношения к ГТ. Учитывая данный факт, с целью адекватной оценки состояния больного необходимо указывать причинно-следственную связь возникновения ухудшения состояния с геморрагической трансформацией.

Проведенный анализ ряда клинических исследований выявил тот факт, что развитие ГТ после ТЛТ ассоциировано с такими факторами, как степень выраженности ишемических изменений по шкале ASPECTS, тяжесть очаговой неврологической симптоматики, гипергликемия, степень выраженности лейкоареоза, поздние сроки проведения реперфузионной терапии.

Для достижения более высоких показателей эффективности и безопасности при проведении реперфузионной терапии с использованием rt-PA у пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта показан персонифицированный подход, включающий выявление прогностически неблагоприятных предикторов, определяющих исход заболевания.

В этой связи представляет особый интерес разработка математической модели системы помощи принятия врачебного решения при оценке прогноза эффективности и безопасности проведения системной тромболитической терапии ишемического инсульта на основании проведенного комплекса клинических, лабораторных и инструментальных исследований у пациента при поступлении в стационар на этапе приемного покоя.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика собственных наблюдений

В исследование включено 225 пациентов, находившихся в остром периоде ишемического инсульта, госпитализированных в период 2016-2021 гг. в отделение для больных с острым нарушением мозгового кровообращения Самарской областной клинической больницы им. В.Д. Середавина. Среди них 110 больным (группа исследования или основная группа) была проведена системная тромболитическая терапия rt-PA и проводилась стандартная терапия ишемического инсульта. В группу сравнения вошло 115 пациентов с ишемическим инсультом, которым осуществлялась только стандартная терапия.

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 тромболизиса не более 4,5 часов (для пациентов основной группы); 3) отсутствие противопоказаний для проведения тромболитической терапии (ТЛТ) в соответствии с отечественными клиническими рекомендациями и рекомендациями АНА-ESO (American Heartand Stroke Association, European Stroke Organisation) по лечению пациентов в остром периоде инсульта (для пациентов основной группы).

Всем пациентам в соответствии с рекомендациями АНА-ESO и российскими клиническими рекомендациями проводили:

- инфузионную терапию растворов гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидных растворов;
- гипогликемическую терапию при выявлении гипергликемии короткодействующими препаратами инсулина с последующим переводом по показаниям на пероральную гипогликемическую терапию или инсулинотерапию;

- гипотензивную терапию;
- антиагрегантную терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты;
- антикоагулянтную терапию препаратами гепарина или низкомолекулярного гепарина) назначение антиагрегантов и антикоагулянтов проводилась не ранее, чем через 24 часа от проведения тромболизиса и после выполнения КТ головного мозга);
- нейрометаболическую терапию;
- гиполипидемическую терапию (статины) при наличии показаний;
- раннюю двигательную и речевую реабилитацию.

2.2. Методы исследования

2.2.1. Общесоматическое исследование и назначение терапии

Всем больным при поступлении в приемное отделение проводили стандартное общеклиническое обследование, включавшее осмотр невролога, а при необходимости – других профильных специалистов: терапевта, кардиолога, эндокринолога, психиатра, офтальмолога и др.

У пациентов выясняли анамнез и уточняли наличие сопутствующих заболеваний. У всех включенных в исследование пациентов имели место сопутствующие заболевания: артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа церебральный атеросклероз, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе более 3 6 месяцев. Тщательно анализировались жалобы пациентов, а также симптомы, отмечаемые их родственниками. Патогенетический подтип ишемического инсульта (ИИ) устанавливали с использованием критериев TOAST (Приложение 5).

Пациентам основной группы была проведена системная тромболитическая терапия в соответствии с инструкцией к препарату Актилизе (2007 г.). В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии проводилась инфузия Актилизе в суммарной дозе 0,9 мг/кг, 10% от которой вводилась внутривенно струйно, оставшаяся доза – внутривенно капельно в течение часа. По окончании суток после тромболитической терапии пациентам основной группы, а больным группы сравнения – сразу после госпитализации проводили комплексную базовую

терапию ишемического инсульта, включавшую сосудистую, метаболическую и симптоматическую терапию согласно федеральному стандарту оказания помощи больным с ОНМК (Приказ МЗРФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»).

2.2.2. Неврологическое исследование

При оценке неврологического статуса выявляли общемозговые и менингеальные симптомы. Детально оценивали функцию черепных нервов, уделяя особое внимание наличию симптомов бульбарного и псевдобульбарного синдромов. Определяли наличие и выраженность двигательных и координаторных нарушений, чувствительных расстройств. Выраженность очагового неврологического дефицита оценивали с помощью шкалы национального института здоровья США - National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS, Приложение 7). По результатам данной шкалы легкому инсульту соответствует оценка от 1 до 4 баллов, инсульту средней тяжести – от 5 до 15 баллов включительно, умеренно тяжелому инсульту – от 16 до 20 баллов, от 21 до 42 баллов – тяжелому инсульту (Суслина З.А., Варакин Ю.Я. и соавт., 2009; Суслина З.А., Гулевская Т.С. и соавт., 2016).

Для оценки степени функционального дефицита была применена модифицированная шкала Рэнкин - modified Rankin Scale (mRS, Приложение 8) и индекс мобильности Ривермид - Rivermead mobility index (Приложение 9). Оценку функциональной независимости с использованием данных шкал проводили при поступлении, через одни сутки и при выписке. Главным критерием эффективности тромболитической терапии являлось улучшение состояния на четыре и более балла по шкале NIHSS, согласно исследованию The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (2018).

2.2.3. Инструментальные методы исследования

Инструментальные методы исследования включали электрокардиографию, эхокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковую доплерографию экстра- и интракраниальных сосудов (УЗДГ), компьютерную и/или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга.

2.2.3.1. Ультразвуковые методы исследования

Ультразвуковые методы исследования сочетают в себе высокую информативность, неинвазивность и доступность для диагностики патологии сосудистой системы. В современной ангионеврологии используются ультразвуковая доплерография и дуплексное сканирование (ДС), при этом предпочтение отдается последней методике. ДС сочетает в себе визуализацию сосудов и периваскулярных тканей в В-режиме с одновременным исследованием кровотока в просвете сосуда с применением эффекта Доплера. Метод ДС позволяет оценивать состояние кровотока практически во всех отделах сосудистой системы, включая крупные магистральные стволы, а также мелкие органные и субкутанные сосуды. Метод ДС предполагает получение прямых эхографических признаков разных процессов в относительно крупных и средних сосудах: атеросклероза, ангиопатий, васкулитов, аномалий и деформаций, аневризм, артерио-венозных фистул и мальформаций, венозных тромбозов, а также диагностику наличия и характера вторичных сосудистых изменений при различных заболеваниях внутренних органов и тканей организма человека. Специфичность и чувствительность метода ДС при диагностике стенозов крупных и средних артерий составляет более 50% по диаметру, а при окклюзиях крупных магистральных стволов от 90% до 100%.

ДС экстра- и интракраниальных артерий проводили всем больным в течение первых 60 минут от момента поступления в стационар на аппарате экспертного класса «Logiq E9». Для оценки морфологических и функциональных особенностей экстракраниальных артерий применяли линейный датчик 10L частотой 4-10 МГц. Исследование проводили в трех взаимно перпендикулярных плоскостях с применением цветового кодирования доплеровского сдвига частот и коррекцией угла наклона ультразвуковых лучей к продольной оси сосуда. Протокол исследования экстракраниальных артерий включал оценку состояния просвета сосуда, наличие деформаций сосудов, толщину комплекса интима-медиа, определение направления, объемной и линейной скоростей кровотока, наличие атеросклеротических бляшек, тромбов, их структуру и размер. Определение типа

атеросклеротической бляшки оценивали в соответствии с классификацией А.С. Gray Weale (Бокерия Л.А. и соавт., 2018).

Для исследования интракраниальных артерий применяли матричный датчик M4S частотой 1,5-4,3 МГц. Протокол транскраниального дуплексного сканирования включал измерение линейной скорости кровотока в М1 сегменте средней мозговой артерии (СМА), в А1 сегменте передней мозговой артерии (ПМА) и Р1 сегменте задней мозговой артерии (ЗМА). Оценивали следующие параметры линейной скорости кровотока: максимальная систолическая, минимальная диастолическая и средняя скорости кровотока, кроме этого оценивали индекс резистентности СМА и пульсационный индекс.

2.2.3.2. Нейровизуализационные исследования

Визуализация головного мозга и питающих его сосудов является решающим методом в диагностике ОНМК. В соответствии с рекомендациями ESO, рутинная компьютерная томография является доступным методом, позволяющим исключить состояния, имитирующие инсульт, и дифференцировать ишемический и геморрагический инсульт. Компьютерно-томографическое исследование головного мозга выполняли на мультисрезовом КТ-сканере «Toshiba Aquilion» (s/n: HCB0953605), 64 среза, с возможностью одновременного сбора данных 64 срезов толщиной 0,5 мм и временем полного оборота 0,4 с. КТ-исследование выполняли по общепринятой методике. Последовательно оценивали состояние мягких тканей головы, вещество головного мозга, кости черепа, состояние ликворной системы. Исследовали все срезы, полученные во фронтальной, горизонтальной, и сагиттальной плоскостях. С целью определения размеров и характера очагового поражения вещества мозга измеряли коэффициент поглощения. Выявляли качественные признаки хронического нарушения мозгового кровообращения, оценивали состояние белого вещества, локализацию и выраженность атрофических изменений мозга.

Для оценки объема ишемического повреждения головного мозга использовали шкалу ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score), которая отражает такие ранние признаки ишемии головного мозга, как утрату контраста

между серым и белым веществом головного мозга, а также признаки набухания вещества мозга (Приложение 6).

В соответствии с Федеральным приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 15.11.2012г №928н, КТ головного мозга проводили всем пациентам, госпитализированным в течение первых 40 минут от момента поступления в стационар. КТ головного мозга выполняли больным при поступлении, через сутки и на 7 сутки после проведения тромболитической терапии, а при наличии признаков геморрагической трансформации или при ухудшении состояния – по показаниям.

Случаи геморрагической трансформации были классифицированы в соответствии с критериями исследования ECASS II. К симптомным кровоизлияниям по критериям ECASS II были отнесены паренхиматозные гематомы 2 типа (более 30% от зоны инфаркта), образование которых сопровождалось ухудшением состояния пациента на четыре и более балла по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS).

При наличии у пациента клинических признаков поражения вертебрально-базиллярного бассейна и отсутствием изменений на КТ выполняли МРТ головного мозга на томографе «Optima MR450w» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Получали T1- и T2-, T2* (градиентное эхо)-взвешенные изображения и изображения в режиме FLAIR. Оценивали размеры, локализацию очага поражения вещества головного мозга, состояние ликворной системы, степень выраженности атрофических изменений и лейкоареоза. КТ- и МРТ-исследования выполняли с последующим контрастным усилением с применением препаратов Ультравист и Гадовист соответственно.

2.2.4. Лабораторные методы исследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили следующие лабораторные исследования: общий анализ крови с определением лейкоформулы, стандартный биохимический анализ крови, коагулограмма (активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, протромбин по Квику).

2.2.5. Методы статистической обработки полученных данных

Статистическую обработку полученных данных производили на персональном компьютере, оснащённом соответствующим программным обеспечением. Анализ статистических данных проводили с использованием программы IBM SPSS Advanced Statistics 24.0 (Разработчик - IBM Corporation. Номер программы: 5725-A54. Номер лицензии: Z125-3301-14. Срок действия лицензии: бессрочная). Для оформления результатов исследования использовали программные средства «Word» пакета Microsoft Office фирмы Microsoft.

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 (Гмурман В.Е., 2003; Реброва О.Ю., 2006; Петри А., 2010; Ланг Т.А., 2011).

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 (Леонов В.П., 2019).

Результаты оценки уравнений логистической регрессии представлены набором коэффициентов регрессии, достигнутыми уровнями значимости для каждого коэффициента, а также оценкой показателя согласия (Concordant) фактической принадлежности пациента к той или иной из групп, и теоретической принадлежности, полученной по уравнению логит-регрессии. Всего было получено несколько десятков уравнений логит-регрессии, из которых производили отбор уравнений, имеющих самые высокие значения (более 80%) этого показателя. Ранжирование выделенных предикторов по степени связи с зависимой переменной производили путем сортировки предикторов по модулю стандартизованных коэффициентов регрессии (Леонов В.П., 2019).

ГЛАВА 3

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

3.1. Эпидемиологические аспекты ишемического инсульта и представленность тромболитической терапии

Исследование проведено в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» в неврологическом отделении для больных с ОНМК. Отделение входило в состав Регионального сосудистого центра до 2020 г., а с 2020 года – в состав первичного сосудистого отделения. Учитывая основное предназначение отделения – лечение пациентов с ОНМК, отделение работало в рамках оказания круглосуточной экстренной медицинской службы в течение 7 дней в неделю. Проанализирован состав пациентов отделения в период 2016-2021 гг. Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

Структура пациентов с ОНМК, госпитализированных в отделение
для больных с ОНМК Самарской областной клинической больницы

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

Так, в 2016 г. в отделение было госпитализировано 1358 больных с ОНМК, большую часть из которых – 1029 (75,8%) составили пациенты с ишемическим инсультом. В последующие годы ишемический инсульт был представлен 80,0%, 79,6%, 78,4%, 70,4% и 71,9%. Например, в сравнении с 2018 г. в 2019 году число госпитализированных пациентов с ОНМК увеличилось на 212 больных в основном за счет ишемического инсульта (150 пациентов). Таким образом, ишемический инсульт в структуре ОНМК составляет в среднем 76,0%, и без учета годов,

ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020-2021 гг. показатель ишемического инсульта в структуре ОНМК достигает 78,5%.

Проанализирована больничная летальность в группе пациентов с инсультом в период с 2011 по 2021гг. (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 годов, ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в 2020-2021 гг.). Летальность от ОНМК составила 9,5%-12,5% (в среднем 9,8% без учета периода 2020-2021 гг.). В период 2011-2019 гг. целевой показатель больничной летальности от ОНМК в рамках реализации региональной программы «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» для Самарской области выполнялся. Например, в 2019 году он составлял 18%. Данный целевой показатель был достигнут и составлял – 12,47%, хотя и вырос на 1,57% в сравнении с 2018 г. В 2020-2021 гг. же отмечен значительный рост больничной летальности от ОНМК – 27,5% и 22,1% соответственно, что также объясняется ситуацией с COVID-19 с утяжелением состояния больных, сложностями маршрутизации, увеличением времени от момента заболевания до госпитализации, что в свою очередь исключает возможность проведения системной тромболитической терапии в пределах «терапевтического окна». Кроме этого, увеличение 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 оказания специализированной медицинской помощи пациентам с инсультом.

Тромболитическая терапия, безусловно, является одним из «индикаторов» качества работы службы, «сигнальным показателем» в рамках реализации плана мероприятий по снижению смертности от cerebrovascularных заболеваний. Целевое значение для Российской Федерации по системной тромболитической терапии (ТЛТ) составляет 5,0%. В табл. 3 представлено соотношение частоты ТЛТ к общему числу ишемических инсультов в период 2016-2021 гг.

Таблица 3

Соотношение частоты проводимого системного тромболизиса к общему числу ишемических инсультов

Годы	Ишемический инсульт Абс.	Системный тромболизис 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

В 2019 г. целевой показатель был почти достигнут – 57 (4,7%), но в 2020 г. отмечено значительное уменьшение числа проводимых процедур системного тромболизиса вследствие ограничительных мер по COVID-19. Ситуация улучшилась в 2021 г. с достижением целевого показателя – 5,9%.

3.2. Клиническая характеристика группы системного тромболизиса

В настоящее исследование было включено 110 пациентов с ишемическим инсультом (основная группа), которым была проведена системная ТЛТ. Включение пациентов в исследование проходило в строгом соответствии с протоколом исследования. По этой причине пациенты, принимавшие участие в других исследованиях по реперфузионной терапии ишемического инсульта, а также пациенты с установленным диагнозом новой коронавирусной инфекции не

включались в настоящее исследование. Распределение пациентов группы исследования в зависимости от пола и возраста представлено в табл. 4.

Таблица 4

Распределение исследованных пациентов в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мужчины n=74 (67,3%)		Женщины n= 36 (32,7%)		Всего n=110 (100%)		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 40	2	2,7	0	0	2	1,8	$p^* = 0,8142$
40-49	2	2,7	1	2,8	3	2,7	$p^* = 0,5478$
50-59	26	35,1	6	16,7	32	29,1	$p = 0,0755$
60-69	31	41,9	7	19,4	38	34,6	$p = 0,044$
70-79	9	12,2	17	47,2	26	23,6	$p = 0,0001$
80-89	4	5,4	4	11,1	8	7,3	$p^* = 0,4657$
90 и более	0	0	1	2,8	1	0,9	$p^* = 0,7009$
Итого	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»; p – соответствует критерию Пирсона с поправкой Йетса; p^* – соответствует точному критерию Фишера.

3.2.1. Результаты обследования пациентов основной группы при поступлении в стационар

Средний возраст пациентов составил 65,0 (10,56) лет. В группе исследования преобладали мужчины – 67,3% (74), число женщин составило 32,7% (36), что соответствует данным Регистра инсульта и общемировым тенденциям. Соотношение мужчин и женщин в различных возрастных группах вариабельно. Так, в возрасте 60-70 лет отмечено преобладание мужчин над женщинами в соотношении 2,2:1, в то время как в более старшей возрастной группе (70-80 лет) – значимое преобладание женщин (3,9:1), что вполне соответствует мировым тенденциям и связано с гендерными особенностями влияния факторов риска на заболеваемость ишемическим инсультом. Полученные данные согласуются с

данными других авторов, которые отмечают, что ишемический инсульт с наибольшей частотой отмечается в зрелом возрасте, имея тенденцию к увеличению частоты случаев в старших возрастных группах (Курашвили Л.В., Косой. А. и соавт., 2003; Богатырева М.Д., Клочихина О.А., Стаховская Л.В., 2013). Как видно, в обследуемой группе преобладали пациенты в возрасте от 60 до 70 лет 34,6% (38/110), при этом установлены явные гендерные отличия: в группе женщин ИИ чаще происходил в возрасте 70-80 лет 47,2% (17/36), а у мужчин в возрасте 60-70 лет 41,9% (31/74). Полученные данные свидетельствуют о том, что в подавляющем большинстве случаев ишемический инсульт наблюдается у мужчин трудоспособного возраста. В соответствии с классификацией TOAST определен патогенетический подтип инсульта (табл. 5).

Таблица 5

Распределение пациентов обследуемой группы в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта

Патогенетический подтип Ишемического инсульта	Пол	Описательные статистики возраста, годы	Число пациентов, n		Оценка значимости различий, р-значение
			Абс.	%	
Атеротромботический	Муж.	59,0 (8,6)	31	28,2	p = 0,0012
	Жен.	69,4 (6,9)	12	10,9	
Кардиоэмболический	Муж.	65,5 (8,5)	36	32,7	p = 0,0027
	Жен.	73,9 (8,4)	17	15,5	
Лакунарный	Муж.	57,0 (45,0; 69,5)	4	3,6	p* = 1,0000
	Жен.	64,0 (62,0; 75,0)	3	2,7	
Неустановленной этиологии	Муж.	69,0 (67,0; 79,0)	3	2,7	p* = 0,6789
	Жен.	56,0 (50,0; 75,0)	3	2,7	
Другой установленной этиологии	Муж.	0	0	0	p* = 1,0000
	Жен.	44,0	1	0,9	
Всего	Муж.	62,6 (9,6)	74	67,2	-
	Жен.	69,9 (10,8)	36	32,7	
Итого		65,0 (10,6)	110	-	p < 0,001

Как видно, в группе с атеротромботическим подтипом инсульта преобладали мужчины 28,2% (31), имевшие средний возраст 59,0 (8,56) лет. Группу кардиоэмболического инсульта в большинстве случаев составляли мужчины – 32,7% (36), со средним возрастом 65,5 (8,47) лет, а в группе лакунарного инсульта – мужчины 3,6% (4) в возрасте 57(45,0; 69,5) лет.

Таким образом, в исследуемой группе пациентов с ишемическим инсультом преобладали пациенты с кардиоэмболическим подтипом ИИ – 48,2% (53), затем следовали пациенты с атеротромботическим подтипом – 39,1 % (43), на долю инсульта не установленной этиологии приходилось 5,5% (6) случаев, другой установленной этиологии – 0,9% (1). Структура кардиоэмболических причин ишемического инсульта приведена в табл. 6.

Таблица 6

Распределение пациентов в зависимости от кардиального
источника эмболии

Кардиоэмболический подтип ИИ		Пол	Абс.	%	Оценка значимости различий, р- значение
Фибрилляция предсердий	постоянная	Муж.	23	43,4	p = 0,6743
		Жен.	12	22,6	
	пароксизмальная	Муж.	4	7,5	
		Жен.	2	3,8	
	персистирующая	Муж.	4	3,8	
		Жен.	2	7,5	
Имплантация ЭКС		Муж.	1	1,9	p* = 0,4753
		Жен.	1	1,9	
Острый инфаркт миокарда		Муж.	1	1,9	p* = 1,0000
		Жен.	0	0	
Другие кардиальные источники эмболии		Муж.	3	5,7	p* = 0,2414
		Жен.	0	0	
Всего		Муж.	36	64,2	
		Жен.	17	35,8	
Итого			53	100,0	p = 0,0002

Наиболее частой причиной кардиоэмболического инсульта явилась постоянная форма фибрилляции предсердий – в 35 случаях (мужчины – 43,4%(23/53), женщины – 22,6%(12/53)), далее следовали имплантация электрокардиостимулятора – у 2 пациентов (мужчины – 1,9 %, женщины – 1,9%), острый инфаркт миокарда – у 1 пациента (1,9%), другие кардиальные источники эмболии – у 3 пациентов (5,7%).

Выявленные факторы, очевидно, обусловлены преобладанием в обследуемой группе пациентов в возрасте старше 60 лет, для которых характерно наличие нарушений ритма сердца и отсутствие адекватной первичной и вторичной профилактики ОНМК на догоспитальном этапе.

В обследуемой группе медианное значение систолического артериального давления (АД) на момент поступления характеризовалось достоверно высоким уровнем и составило 150(140;160) мм рт.ст. Только у 16,4%(18) мужчин и у 6,4%(7) женщин значение систолического АД на момент поступления составило менее 140 мм рт.ст. ($p = 0,0336$). Значение систолического АД в диапазоне 140-150 мм рт.ст. имели 12,7%(14) мужчин и 9,1%(10) женщин ($p = 0,387$). Распределение пациентов в зависимости от уровня систолического АД представлено на рис. 1.

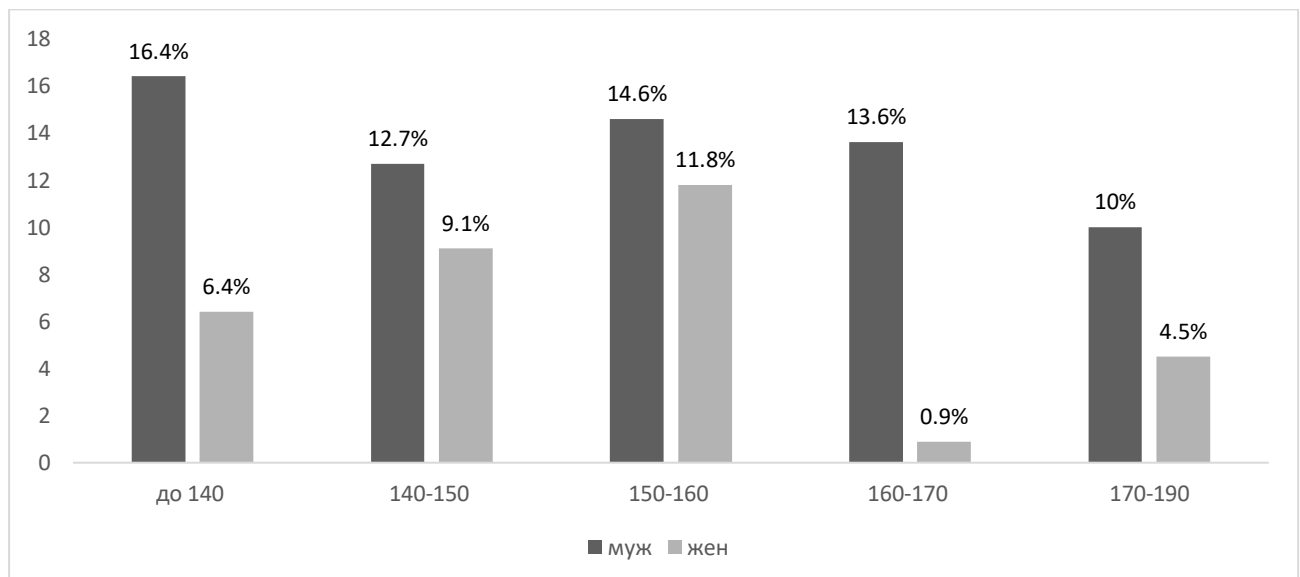


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления

Наличие факторов риска развития ОНМК было характерно для большинства обследованных больных (табл. 7). При анализе сопутствующей патологии было

установлено наличие артериальной гипертензии у 97,3%(107) больных (64,6%(71) составили мужчины и 32,7%(36) женщины; $p < 0,001$).

Таблица 7

Структура сопутствующей патологии пациентов с ишемическим инсультом

Сопутствующая патология	Всего		Мужчин		Женщин		Оценка значимости различий, Р-значение
	Абс	%*	Абс	%*	Абс	%*	
Артериальная гипертензия	107	97,3	71	64,6	36	32,7	$p < 0,001$
Сахарный диабет II типа	27	24,5	17	15,45	10	9,09	$p = 0,0568$
Наличие кардиогенного источника эмболии (фибрилляция предсердий, имплантация ЭКС, острый ИМ, ИМ с формированием пристеночного тромба)	53	48,2	36	32,7	17	15,5	$p = 0,0002$
Инфаркт миокарда в анамнезе более 6 месяцев	8	7,3	7	6,4	1	0,9	$p^* = 0,5625$
ОНМК в анамнезе	22	20	17	15,5	5	4,5	$p = 0,0003$
Церебральный атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии	43	39,1	31	28,2	12	10,9	$p < 0,001$
Сочетание двух факторов риска	60	54,5	40	36,3	20	18,2	$p < 0,001$
Сочетание трех и более факторов риска	50	45,5	34	30,9	16	14,6	$p < 0,001$

*относительно общего количества пациентов по каждой патологии

Значительное число больных 48,2% (53) имели кардиальный источник эмболии высокого риска и не принимали антикоагулянтную терапию на момент поступления в отделение (32,7% (36) мужчин и 15,5% (17) женщин; $p = 0,0002$). У 39,1% (43) пациентов был диагностирован гемодинамически значимый стеноз сонной артерии по данным УЗДГ БЦС. Сахарный диабет был отмечен в 24,54% (27) случаев. У 20% (22) обследуемых выявлено ОНМК в анамнезе, 7,3% (8) пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе (более 6 месяцев назад). При

анализе сопутствующей патологии исследуемой когорты у 54,5% (60) имело место сочетание двух факторов риска, у 45,5% (50) пациентов – наличие трех и более факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ данных, представленных в таблице, позволяет также сделать вывод о тесной связи между коронарной патологией и патологией сосудов мозга. Величина коэффициента ранговой корреляции Спирмена составляет $r = 0,4424$ ($p < 0,001$). Это обусловлено тем, что основу поражения коронарных и церебральных сосудов составляет общая причина: артериальная гипертензия и атеросклероз. Кроме этого, наличие при ишемической болезни сердца мерцательной аритмии с недостаточностью кровообращения может быть причиной эмболии сосудов мозга. В то же время, нарушения регуляторных функций головного мозга, возникающие при мозговом инсульте, могут быть одним из факторов формирования коронарной патологии. Выявленное у 78,8% (87) обследованных больных ожирение свидетельствует о его существенной роли в генезе цереброваскулярных заболеваний (коэффициент ранговой корреляции Спирмена составляет $r = 0,2933$ ($p = 0,0019$)). Согласно данным нейровизуализации (КТ и/или МРТ головного мозга) был установлен сосудистый бассейне локализации очага ишемического инсульта (табл. 8).

Таблица 8

Распределение пациентов в зависимости от локализации
ишемического очага в сосудистых бассейнах

Сосудистый бассейн	Пол	Абс.	%	Оценка значимости различий, р-значение
Правая средняя мозговая артерия	Муж.	28	25,5	$p = 0,0163$
	Жен.	14	12,7	
Левая средняя мозговая артерия	Муж.	27	24,5	$p = 0,0919$
	Жен.	17	15,5	
Вертебробазиллярный бассейн	Муж.	15	13,6	$p^* = 0,0164$
	Жен.	4	3,6	
Мультифокальный инсульт	Муж.	5	4,5	$p^* = 0,0704$
	Жен.	0	0	
Всего	Муж.	75	68,1	
	Жен.	35	31,9	
Итого		110	100,0	$p < 0,001$

В подавляющем числе наблюдений ишемический очаг был локализован в бассейне левой СМА: мужчины – 24,5% (27), женщины – 15,5% (17), тогда как на долю правой СМА и вертебробазилярного бассейна пришлось 38,2% (42) и 17,2% (19) соответственно ($p = 0,0003$). В целом полушарная локализация ишемического очага отмечена в 78,2% (86) наблюдений ($p < 0,001$), что соответствует литературным данным (Суслина З.А. и соавт., 2016).

Для количественной оценки ранних ишемических изменений на КТ головного мозга у пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии применяли шкалу ASPECTS. Распределение пациентов представлено на рис. 2.

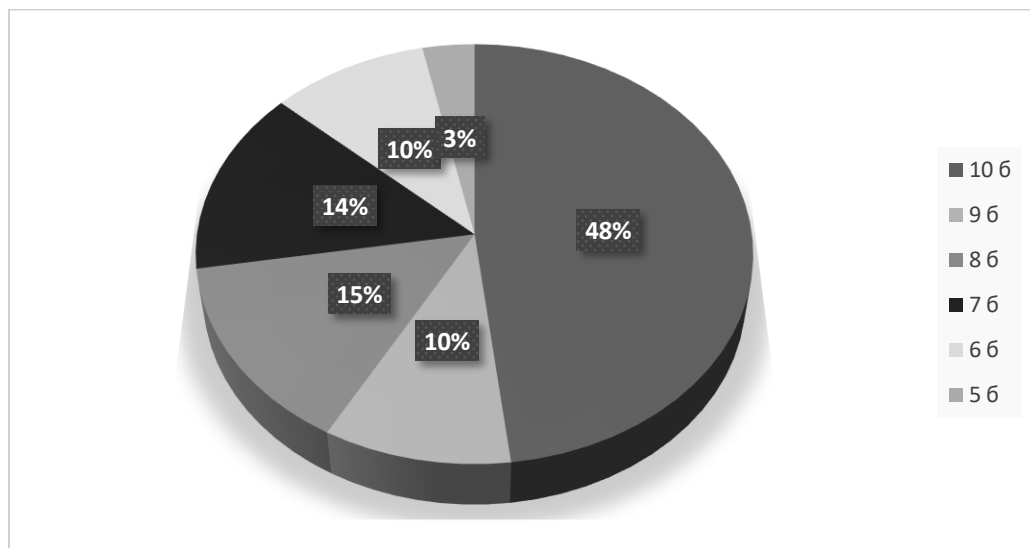


Рисунок 2. Распределение пациентов в соответствии со значением по шкале ASPECTS

В исследуемой группе ишемический инсульт в бассейне СМА был выявлен в 91 наблюдении. Среди них преобладали пациенты с 10 баллами по данной шкале 48,4% (44) пациента, что свидетельствует об отсутствии у них ранних КТ-признаков инфаркта головного мозга. Однако у 27,5% (25) пациентов балл по шкале ASPECTS составил 7 и менее, что сопряжено с высоким риском развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al., 2006).

Лабораторные показатели представлены в табл. 9. Как видно, у пациентов исследуемой группы при поступлении отмечался уровень гликемии,

превышающий референсные значения: у 62,7%(69) пациентов уровень глюкозы отмечался в диапазоне 6,0-10,0 ммоль/л, у 17,3 % - от 10,0 до 22,2 ммоль/л.

Таблица 9

Разделение пациентов в зависимости от некоторых лабораторных показателей (n=110)

Показатель	Значение	Абс.	%
Фибриноген, г/л	< 2	11	10,0
	2-4	92	83,6
	> 4	7	6,4
АЧТВ, сек	< 21	3	2,7
	21-37	94	85,5
	>37	13	11,8
Протромбин по Квику, %	< 70	8	7,3
	70-120	97	88,2
	> 120	5	4,5
МНО, ед	< 0,85	1	0,9
	0,85-1,15	91	82,7
	>1,15	18	16,4
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	< 150	13	11,8
	150-400	94	85,5
	400	3	2,7
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	57	51,8
	> 1,7	53	48,2
Глюкоза, ммоль/л	< 6,0	22	20,0
	6-10	69	62,7
	> 10	19	17,3

Кроме того, повышенный уровень триглицеридов > 1,7 ммоль/л отмечался у 48,2% (53) госпитализированных больных.

Для оценки выраженности неврологического дефицита использовали шкалу инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, значения которой представлены на рис. 3. Как видно, в исследуемой группе преобладали пациенты с неврологическим дефицитом средней степени тяжести: 5-15 баллов по шкале NIHSS отмечалось у 39,1%(43), из которых 24,5%

(27) составляли мужчины и 14,6% (16) - женщины ($p = 0,0615$). 31,8% (35) пациентов имели умеренно тяжелый инсульт с оценкой по шкале NIHSS в 16-20 баллов: 21,8% (24) составили мужчины и 10% (11) – женщины ($p = 0,0166$).

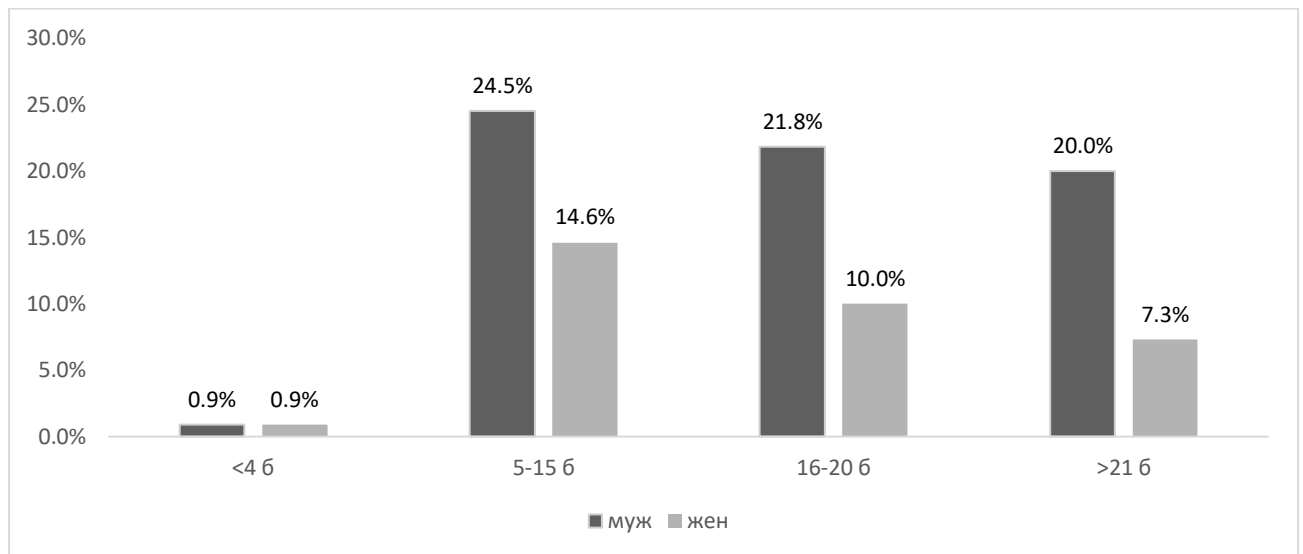


Рисунок 3. Оценка тяжести неврологических нарушений при поступлении по шкале NIHSS

У 27,3% (30) пациентов отмечался инсульт тяжелой степени с оценкой неврологического дефицита по шкале NIHSS более 21 балла. Только у 1,8% (2) пациентов обследуемой группы тяжесть неврологических проявлений по шкале NIHSS составила менее 4 баллов, что соответствует легким расстройствам, однако степень гемипареза или другой очаговой симптоматики была не ниже умеренной или выраженной, отсутствовал быстрый регресс симптоматики и, следовательно, данной группе была показана тромболитическая терапия.

Произведено распределение исследованных больных в зависимости от времени с начала возникновения симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса (табл. 10): в период от 180 до 210 минут – 24,5% (27) пациентов, от 150 до 180 минут – 19,1% (21), от 210 до 240 минут – 16,4% (18), от 120 до 150 минут – 15,5% (17), от 90 до 120 минут – 11,8% (13), от 240 до 270 минут – 19,1% (10), до 90 минут – 3,6% (4).

Таким образом, наиболее часто системная тромболитическая терапия проводилась в течение первых 120-240 минут от начала инсульта, чаще всего в интервале 180-210 минут 24,5% (27) пациентов.

Распределение пациентов в зависимости от времени проведения системного тромболизиса с момента развития симптомов инсульта

Время, мин	Абс.	%
До 90	4	3,6
90-120	13	11,8
120-150	17	15,5
150-180	21	19,1
180-210	27	24,5
210-240	18	16,4
240-270	10	9,1
Всего	110	100,0

3.2.2. Течение ишемического инсульта в основной группе после тромболитической терапии

В зависимости от исхода заболевания, все больные были разделены на две группы. В I группу (благоприятного исхода) вошло 79 пациентов, которые имели регресс очагового неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NIHSS, mRS, Ривермид. Во II группу (неблагоприятного исхода) был включен 31 пациент, среди которых у 4 отмечалось ухудшение состояния, выражавшееся в нарастании очаговой неврологической симптоматики, оцененной с применением шкалы NIHSS, а также 27 пациентов, у которых развился летальный исход.

3.2.2.1. Группа пациентов с благоприятным исходом

В группу пациентов с благоприятным исходом (I группа) вошло 79 пациентов, из них 69,6% (55) мужчин и 30,4% (24) женщин. Средний возраст больных составил 62,9 (9,5) лет.

Характеризуя I группу пациентов, можно отметить, что наиболее часто симптомы инсульта них развивались в возрасте от 60 до 70 лет – 36,7%(29) пациентов, затем в возрасте 50-60 лет – 35,4%(28), у 20,3%(16) пациентов – в возрасте от 70 до 80 лет, у 3,8%(3) – от 40 до 50 лет, у 2,5%(2) пациентов – от 80 до

90 лет, и у 1,3%(1) исследуемых – до 40 лет. Распределение больных I группы в зависимости от поло-возрастных характеристик представлено в табл. 11.

Таблица 11

Распределение пациентов I группы в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мужчины n = 55 (69,6%)		Женщины n = 24 (30,4%)		Всего n = 79 (100%)		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%	
До 40	1	1,3	0	0	1	1,3	p* = 0,6677
41-50	2	2,5	1	1,3	3	3,8	p* = 0,5985
51-60	22	27,8	6	7,6	28	35,4	p = 0,3048
61-70	22	27,8	7	8,9	29	36,7	p = 0,5891
71-80	7	8,9	9	11,4	16	20,3	p = 0,0267
81-90	1	1,3	1	1,3	2	2,5	p* = 0,8669
Всего	55	69,6	24	30,4	79	100,0	p < 0,001

Наиболее частым патогенетическим вариантом инсульта в I группе был кардиоэмболический – 48,1%(38) пациентов, из них 32,4%(27) мужчин и 13,9% (11) женщин; p=0,0002. Вторым по частоте являлся атеротромботический – 38,0%(30) пациентов, лакунарный инсульт наблюдался у 8,8%(7) пациентов, не установленной этиологии – у 3,8%(3) больных, другой установленной этиологии – у 1,3%(1).

Распределение пациентов I группы в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта представлено в табл. 12. Наиболее частой причиной кардиоэмболического инсульта была постоянная форма фибрилляции предсердий – 63,2% (24) пациента, p = 0,0218, среди более редких причин – перенесенный инфаркт миокарда менее 6 месяцев назад, аневризма межпредсердной перегородки и тромбоз ушка левого предсердия – у 7,9% (3) пациентов, p < 0,001.

Таблица 12

Распределение пациентов I группы в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта

Патогенетический подтип	Пол	Описательные статистики возраста, годы	Количество пациентов		Оценка значимости различий, р-значение
			Абс.	%	
Атеротромботический	Муж.	58,4 (6,7)	23	29,1	p = 0,0001
	Жен.	64,1 (11,0)	7	8,9	
Кардиоэмболический	Муж.	64,5 (8,0)	27	34,2	p = 0,0002
	Жен.	71,2 (7,9)	11	13,9	
Лакунарный	Муж.	57,0 (46,0; 69,5)	4	5,0	p* = 0,5
	Жен.	64,0 (62,0; 75,0)	3	3,8	
Неустановленной этиологии	Муж.	69,0	1	1,3	p* = 0,5
	Жен.	53,0 (50,0; 56,0)	2	2,5	
Другой установленной этиологии	Муж.	0	0	0	p* = 0,75
	Жен.	44,0	1	1,3	
Всего	Муж.	61,5 (8,6)	55	69,6	
	Жен.	65,9 (10,6)	24	30,4	
Итого		62,9 (9,5)	79	100,0	p < 0,001

Распределение пациентов I группы в зависимости от кардиального источника эмболии представлено в табл. 13.

Таблица 13

Распределение пациентов I группы в зависимости от кардиального источника эмболии

Кардиоэмболический ИИ		Пол	Абс.	%	Оценка значимости различий, р-значение
Фибрилляция предсердий	постоянная	муж	17	44,7	p = 0,0094
		жен	7	18,4	

	пароксизмальная	муж	3	7,9	p* = 0,2429
		жен	1	2,6	
	персистирующая	муж	4	10,5	p* = 0,2835
		жен	2	5,3	
Имплантация ЭКС		муж	0	0	p* = 0,5
		жен	1	2,6	
Острый инфаркт миокарда		муж	0	0	-
		жен	0	0	
Другие кардиальные источники эмболии		муж	3	7,9	p* = 0,5
		жен	0	0	
Всего		муж	27	71,0	-
		жен	11	29,0	

В I группе в 39,3%(31) случаев ишемический очаг был локализован в бассейне левой СМА, тогда как на долю правой СМА и ВББ пришлось 34,1%(27) и 22,8%(18) соответственно. Распределение пациентов I группы по локализации очага в сосудистом бассейне представлено на рис. 4.

Распределение пациентов по времени до проведения тромболитической терапии представлено в табл. 14.

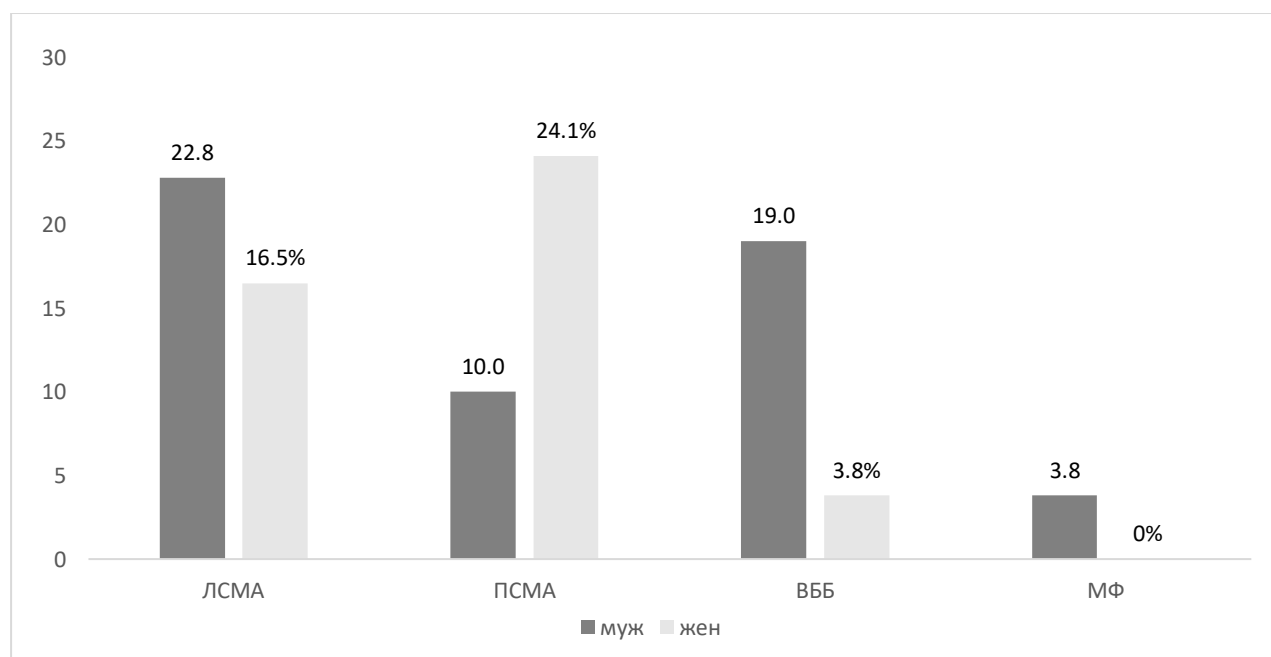


Рисунок 4. Распределение пациентов I группы в зависимости от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах

Распределение пациентов I группы по времени от момента развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса

Время в минутах	Абс.	%
До 90	4	5,1
90-120	9	11,4
121-150	12	15,2
151-180	17	21,5
181-210	20	25,3
211-240	12	15,2
241-270	5	6,3
Всего	79	100,0

В большинстве случаев – 25,3% (20) пациентов время от момента развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса составило 180-210 минут. Распределение пациентов I группы в зависимости от уровня систолического АД представлено на рис. 5.

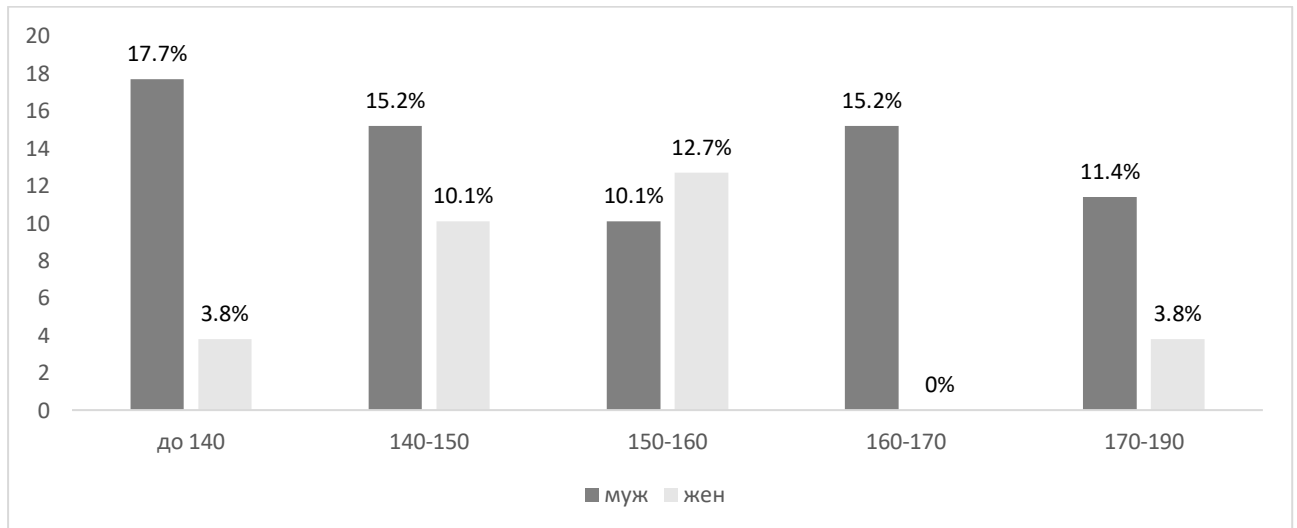


Рисунок 5. Распределение пациентов I группы в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления

Значение систолического АД в диапазоне до 140 мм рт.ст. имели 17,7% (14) мужчин и 3,8% (3) женщин, значения АД 140-150 мм рт.ст. отмечено у 15,2% (12) мужчин и у 10,1% (8) женщин. Структура сопутствующих заболеваний представлена в табл. 15.

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов I группы

Сопутствующая патология	Всего		Муж		Жен		Значимость различий, р-значение
	Абс	%	Абс	%	Абс	%	
Артериальная гипертензия	76	96,2	52	65,8	24	30,4	$p < 0,001$
Сахарный диабет II типа	17	21,5	14	17,7	3	3,8	$p^* = 0,0006$
Наличие кардиогенного источника эмболии (фибрилляция предсердий, имплантация ЭКС, острый инфаркт миокарда, ИМ с формированием пристеночного тромба)	38	48,1	27	34,2	11	13,9	$p = 0,0002$
Инфаркт миокарда в анамнезе более 6 месяцев	4	5,1	4	5,1	0	0	$p^* = 0,0143$
ОНМК в анамнезе	16	20,3	12	15,2	4	5,1	$p^* = 0,0133$
Церебральный атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии	30	38	23	29,1	7	8,9	$p = 0,0001$

Большинство пациентов I группы страдали артериальной гипертензией – 96,2% (76): 65,8 52) составили мужчины и 30,4% (24) женщины; $p < 0,001$. Число больных, имеющих кардиальный источник эмболии высокого риска, составило 48,1% (38): среди них 34,2% (27) - мужчины и 13,9% (11) - женщины; $p = 0,0002$. У 38,0% (30) пациентов был выявлен гемодинамически значимый стеноз сонной артерии, у 21,5% (17) больных был диагностирован сахарный диабет. В 20,3% (16) случаев установлено наличие ОНМК в анамнезе; 5,1% (4) пациентов имели инфаркт миокарда в анамнезе.

Распределение пациентов I группы в зависимости от значений по шкале ASPECTS представлено на рис. 6. У 77,2% (61) пациента был диагностирован ИИ в бассейне СМА. Среди них преобладали пациенты с 10 баллами по шкале ASPECTS 57,0% (35), доля пациентов с 9 баллами по данной шкале составила 15,0% (9).

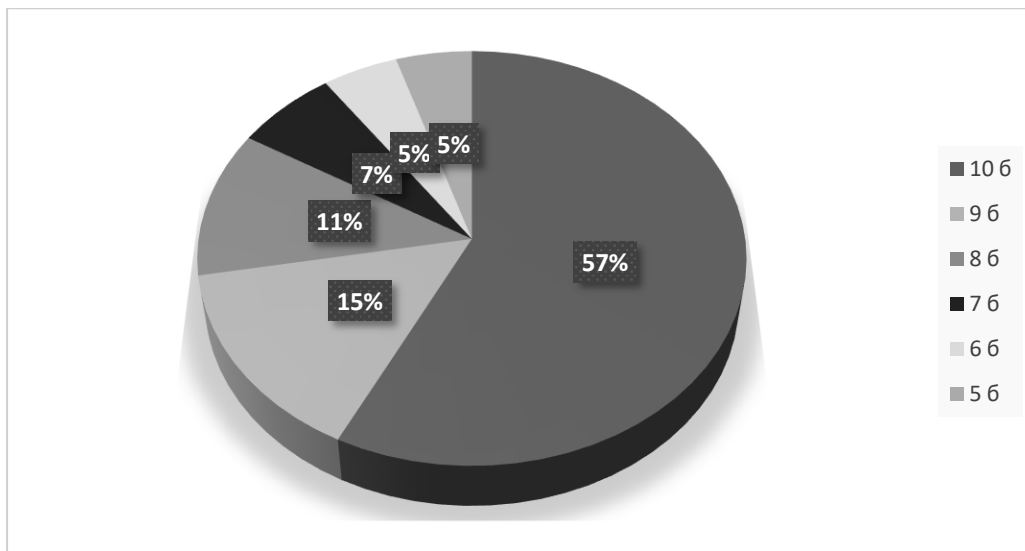


Рис. 6. Распределение пациентов I группы в зависимости от значений по шкале ASPECTS

Распределение пациентов I группы в зависимости от некоторых лабораторных показателей представлено в табл. 16. У 83,5% (66) пациентов I группы отмечались показатели АЧТВ в пределах референсных значений (21-37 с), у 2,5% (2) значение АЧТВ составило менее 21 с, а у 13,9% (11) больных АЧТВ было более 37 с. У подавляющего числа пациентов 63,3% (50) значение глюкозы крови составило 6,0-10,0 ммоль/л, гликемия свыше 10,0 ммоль/л наблюдалась у 15,2% (12) и только у 21,5% (17) пациентов значение глюкозы крови было ниже 6,0 ммоль/л.

Таблица 16

Распределение пациентов I группы в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Показатель	Значение	Абс.	%
Фибриноген, г/л	< 2	8	10,1
	2-4	64	81,0
	> 4	7	8,9
АЧТВ, сек	< 21	2	2,5
	21-37	66	83,5
	> 37	11	13,9
Протромбин по Квику, %	< 70	7	8,9
	70-120	69	87,3
	> 120	3	3,8

МНО, ед	< 0,85	0	0
	0,85-1,15	65	82,3
	> 1,15	14	17,7
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	< 150	10	12,7
	150-400	66	83,5
	> 400	3	3,8
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	46	58,2
	> 1,7	33	41,8
Глюкоза, ммоль/л	< 6,0	17	21,5
	6-10	50	63,3
	> 10	12	15,2

На рис. 7 показано, что в I группе преобладали больные с неврологическим дефицитом средней степени тяжести: 5-15 баллов по шкале NIHSS – 46,8% (37 пациентов) – 30,3% (24) мужчин и 16,5% (13) женщин ($p = 0,0105$). У 27,8% (22) пациентов отмечался умеренно тяжелый инсульт – 16-20 баллов по шкале NIHSS (21,5% (17) мужчин и 6,3% (5) женщин, $p = 0,0009$). У 22,8% (18) пациентов диагностирован инсульт тяжелой степени с оценкой по шкале NIHSS > 21 баллов. Число пациентов с легким инсультом (по шкале NIHSS менее 4 баллов) – 2 (2,6%).

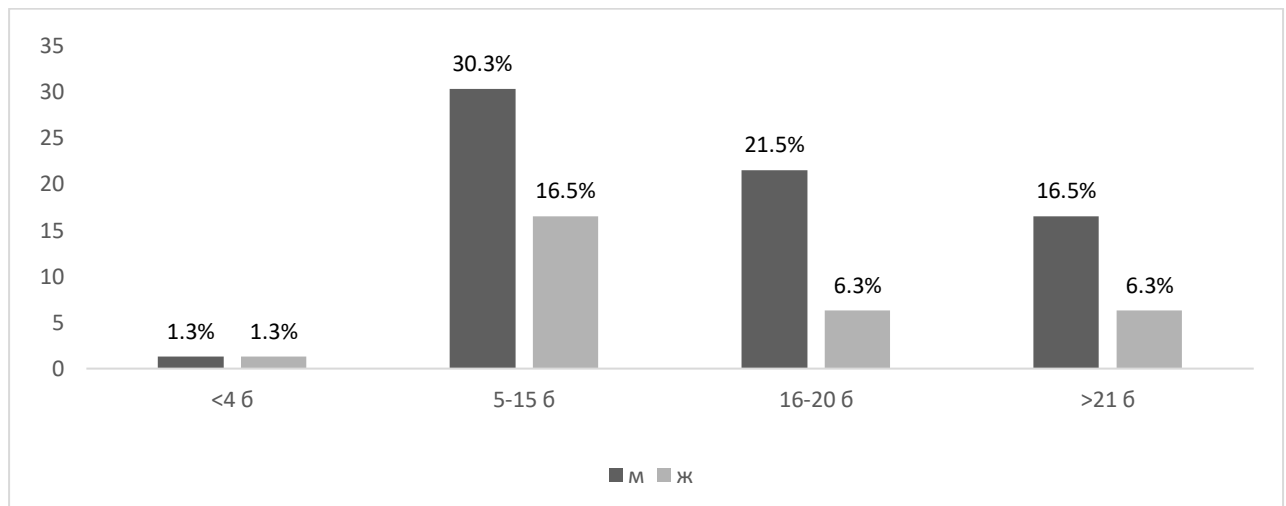


Рисунок 7. Оценка тяжести неврологических нарушений при поступлении по шкале NIHSS у пациентов I группы

3.2.2.2. Группа пациентов с неблагоприятным исходом

В группу с неблагоприятным исходом (II группа) вошло 28,2% (31) пациента, из которых у 12,9% (4) наблюдалось ухудшение состояния,

выражавшееся в нарастании очагового неврологического дефицита с увеличением балла по шкале NIHSS по сравнению со значением при поступлении, а также 87,1% (27) пациентов, у которых развился летальный исход в период со 2 по 37 день от момента госпитализации.

Из данных табл. 17 следует, что среди пациентов II группы преобладали лица 61-70 лет – 29,0% (9) и 71-80 лет – 32,3% (10) пациентов.

Таблица 17

Распределение пациентов II группы в зависимости от возраста и пола

Возраст, лет	Мужчины n = 19 (61,3%)		Женщины n = 12 (38,7%)		Всего n = 31 (100,0%)		Оценка значимости различий, р- значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 40	1	3,2	0	0	1	3,2	$p^* = 0,8137$
41-50	0	0	0	0	0	0	-
51-60	4	12,9	0	0	4	12,9	$p^* = 0,2489$
61-70	9	29,0	0	0	9	29,0	$p^* = 0,0154$
71-80	2	6,5	8	25,8	10	32,3	$p^* = 0,0042$
81-90	3	9,7	3	9,7	6	19,4	$p^* = 0,8685$
> 90	0	0	1	3,2	1	3,2	$p^* = 0,8137$
Всего	19	61,3	12	38,7	31	100,0	$p = 0,0454$

Распределение пациентов II группы в зависимости от патогенетического варианта инсульта представлено в табл. 18. У 41,9% (13) пациентов диагностирован атеротромботический подтип с прогрессивным или флуктуирующим нарастанием очаговой неврологической симптоматики в течение нескольких часов или суток. Острое развитие и максимальная выраженность в начале заболевания очагового неврологического дефицита, характерные для кардиальной эмболии, имели место у 48,4% (15) больных. Не установленной этиологии оказался инсульт у 9,7% (3) больных, у которых в качестве причины развития ОНМК конкурировали два патогенетических механизма.

Таблица 18

Распределение пациентов II группы в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта

Патогенетический подтип	Пол	Описательные статистики возраста, годы	Число пациентов, n		Оценка значимости различий, р-значение
			Абс.	%	
Атеротромботический	Муж.	61,5 (56; 65)	8	25,8	p = 0,7267
	Жен.	77 (76; 79)	5	16,1	
Кардиоэмболический	Муж.	67 (64; 79)	9	29,0	p = 0,8211
	Жен.	78 (72; 83)	6	19,4	
Лакунарный	Муж.	0	0	0	-
	Жен.	0	0	0	
Не установленной этиологии	Муж.	73 (67; 79)	2	6,5	p* = 0,6727
	Жен.	75	1	3,2	
Другой установленной этиологии	Муж.	0	0	0	-
	Жен.	0	0	0	
Всего	Муж.	65,7 (11,52)	19	61,3	
	Жен.	76,5 (73,5; 81)	12	38,7	
Итого		72,2 (68,5;79)	31	100,0	p = 0,0754

При анализе причин кардиальной эмболии у пациентов группы неблагоприятного исхода выявлялась постоянная форма фибрилляции предсердий у 73,3% (11) пациентов, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий – у 13,3% (2) пациентов, имплантация ЭКС – у 6,7% (1) больных, острый инфаркт миокарда у 6,7% (1) пациентов. Распределение пациентов II группы в зависимости от кардиального источника эмболии представлено в табл. 19.

Таблица 19

Распределение пациентов II группы в зависимости от кардиального источника эмболии

Кардиоэмболический подтип ИИ		Пол	Абс.	%
Фибрилляция предсердий	постоянная	Муж.	6	40,0
		Жен.	5	33,3

	пароксизмальная	Муж.	1	6,7
		Жен.	1	6,7
	персистирующая	Муж.	0	-
		Жен.	0	-
Имплантация ЭКС		Муж.	1	6,7
		Жен.	0	-
Острый инфаркт миокарда		Муж.	1	6,7
		Жен.	0	-
Другие кардиальные источники эмболии		Муж.	0	-
		Жен.	0	-
Всего		Муж.	9	60,0
		Жен.	6	40,0
Итого			15	100,0

На рис. 8 представлено распределение пациентов II группы в зависимости от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах.

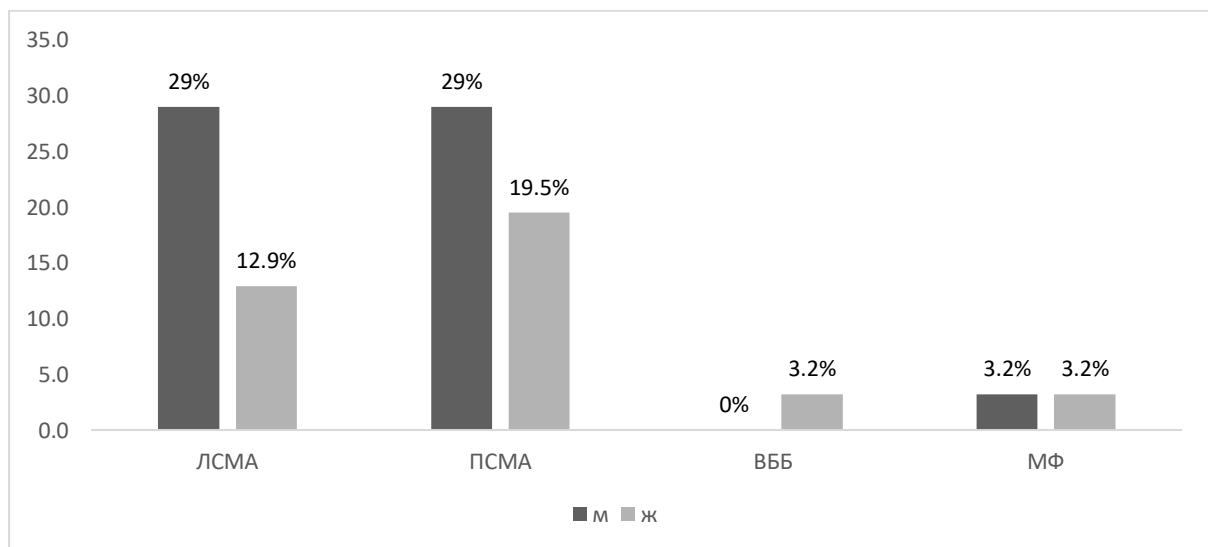


Рисунок 8. Распределение пациентов II группы в зависимости от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах

Как видно, преобладали наблюдения с локализацией ишемического инсульта в бассейне правой СМА – 48,5% (15) пациентов. Вторым по частоте отмечался инсульт в бассейне левой СМА – у 41,9% (13) больных, инсульт в вертебробазилярном бассейне был выявлен у 3,2% (1) пациентов, мультифокальный инсульт – у 6,4% (2) больных.

Распределение пациентов II группы по времени от развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса представлено в табл. 20.

Распределение пациентов II группы в зависимости от времени
до проведения системного тромболизиса

Время, минуты	Абс.	%
До 90	0	0
90-120	4	12,9
120-150	5	16,1
150-180	4	12,9
180-210	7	22,6
210-240	6	19,4
240-270	5	16,1
Всего	31	100,0

У большинства пациентов II группы время от начала заболевания до проведения тромболизиса составило 180-210 минут – 22,6% (7) пациентов, у 19,4% (6) пациентов время до проведения тромболитической терапии составило 210-240 минут. В отличие от пациентов I группы, во II группе преобладали лица с высоким уровнем АД при поступлении. Уровень АД от 150-160 мм рт.ст. имели 35,5% (11) пациентов; от 140-150 мм рт.ст. – 12,9% (4) пациентов; от 160-170 мм рт.ст. – 12,9% (4) пациентов; от 170-190 мм рт. ст. – 12,9% (4) пациентов. Распределение пациентов II группы в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления представлено на рис. 9.

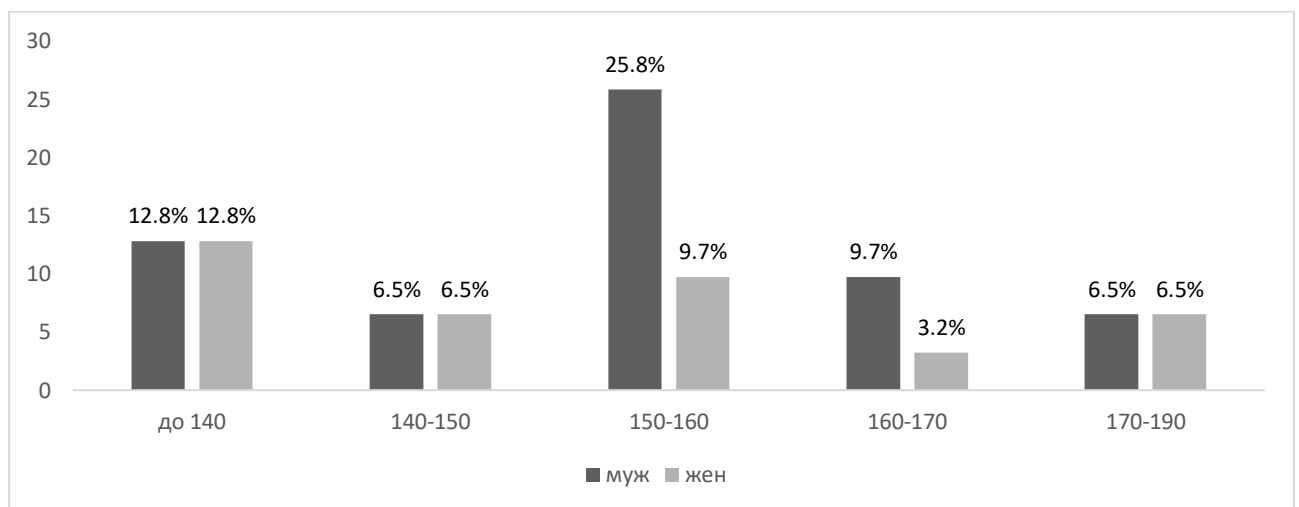


Рисунок 9. Распределение пациентов II группы в зависимости от уровня
систолического АД на момент поступления

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов II группы представлена в табл. 21. Так, у всех пациентов отмечалась артериальная гипертензия 100,0% (79); инфаркт миокарда в анамнезе 25,8% (8); наличие кардиального источника эмболии регистрировалось в 48,4% (15) наблюдений.

Атеросклеротическое поражение экстра- и интракраниальных артерий с развитием гемодинамически значимого стеноза магистральной артерии выявлено у 41,9 % (13) больных, ОНМК в анамнезе отмечено у 19,4% (6) исследуемых. Сахарным диабетом II типа страдали 32,3% (10) пациентов.

Таблица 21

Структура сопутствующих заболеваний у пациентов II группы

Сопутствующая патология	Всего		Муж		Жен		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	31	100,0	19	61,3	12	38,7	p=0,0754
Сахарный диабет II типа	10	32,3	3	9,7	7	22,6	p*=0,0894
Наличие кардиогенного источника эмболии (фибрилляция предсердий, имплантация ЭКС, острый инфаркт миокарда, ИМ с формированием пристеночного тромба)	15	48,4	9	29,0	6	19,4	p=0,233
Инфаркт миокарда в анамнезе более 6 месяцев	8	25,8	5	16,1	3	9,7	p*=0,3096
ОНМК в анамнезе	6	19,4	3	9,7	3	9,7	p*=0,7165
Церебральный атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии	13	41,9	8	25,8	5	16,1	p=0,2169

На рис. 10 II группа представлена 30 пациентами с ИИ в бассейне СМА. Среди них 30,0% (9) пациентов имели 10 баллов по шкале ASPECTS при поступлении, у 20,0% (6) человек оценка по данной шкале составила 8 баллов, у 30,0% (9) исследованных – 7 баллов, а у 20,0% (6) значение ASPECTS составило 6 баллов.

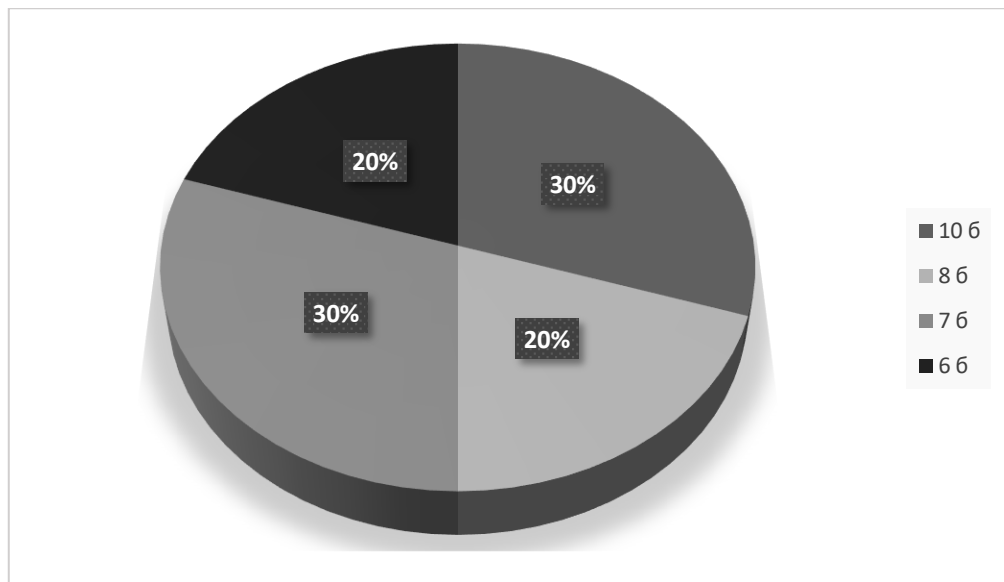


Рисунок 10. Структура пациентов II группы в зависимости от значений по шкале ASPECTS

Распределение пациентов II группы в зависимости от некоторых лабораторных показателей представлено в табл. 22. У 64,5% (20) пациентов отмечался уровень гликемии при поступлении 6,0-10,0 ммоль/л, у 19,4% (6) человек глюкоза крови была более 10,0 ммоль/л, и только у 16,1% (5) пациентов наблюдалась гликемия менее 6,0 ммоль/л.

Таблица 22

Распределение пациентов II группы в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Показатель	Значение	Абс.	%
Фибриноген, г/л	< 2	3	9,7
	2-4	24	77,4
	> 4	4	12,9
АЧТВ, сек	< 21	1	3,2
	21-37	28	90,3
	> 37	2	6,5
Протромбин по Квику, %	< 70	1	3,2
	70-120	28	90,3
	> 120	2	6,5
МНО, ед	< 0,85	1	3,2
	0,85-1,15	25	80,7
	> 1,15	5	16,1

Тромбоциты, *10 ⁹ /л	< 150	3	9,7
	150-400	28	90,3
	> 400	0	0
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	15	48,4
	> 1,7	16	51,6
Глюкоза, ммоль/л	< 6,0	5	16,1
	6-10	20	64,5
	> 10	6	19,4

В отличие от пациентов I группы, во II группе преобладали лица с умеренно тяжелым неврологическим дефицитом (16-20 баллов по шкале NIHSS) – 41,9% (13) пациентов ($p = 0,0493$) и тяжелым инсультом (более 21 балла по шкале NIHSS) – 38,7% (12) больных ($p = 0,0916$).

Неврологический дефицит средней степени тяжести выявлен у 19,4% (6) больных, легкая очаговая неврологическая симптоматика с оценкой по шкале NIHSS менее 4 баллов у пациентов данной группы отмечена не была (рис. 11).

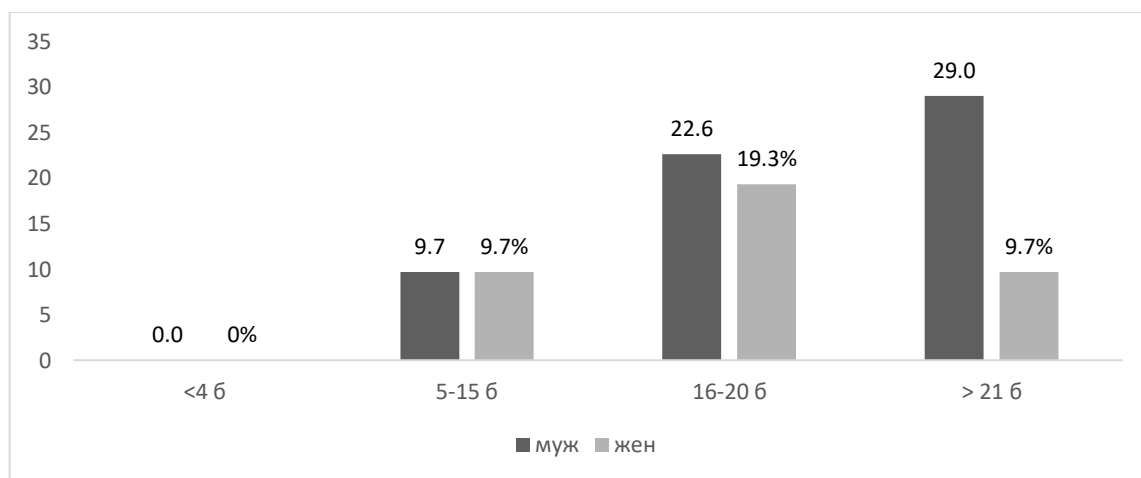


Рисунок 11. Оценка тяжести неврологических нарушений при поступлении по шкале NIHSS у пациентов II группы

При анализе причин летального исхода по результатам патологоанатомической экспертизы, проведенной у всех умерших пациентов, было установлено, что в подавляющем большинстве случаев – 74,0% (20) наблюдений непосредственной причиной смерти стал отек и вклинение головного мозга вследствие следующих причин: формирование большого очага инфаркта – 37,0% (10) пациентов; ретромбоз с развитием повторного инсульта –

у 14,8% (4) исследуемых; симптомная геморрагическая трансформация – у 22,2% (6) пациентов. Остальные 26,0% (7) пациентов погибли от других причин, в частности, 14,9% (4) пациента вследствие тромбоэмболии легочной артерии и 11,1% (3) пациента от развития острого инфаркта миокарда.

3.3. Факторы риска развития геморрагической трансформации очага ишемического инсульта

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 внутричерепных 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 тромболизиса по данным КТ головного мозга представлены в табл. 23.

Таблица 23

Типы геморрагической трансформации после ТЛТ 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

Наиболее часто в 34,8% (8) случаях отмечены сливающиеся петехиальные кровоизлияния в области ишемии, а также гематомы, занимающие более 30% объема очага поражения с выраженным масс-эффектом (4,8% - 8 пациентов). Реже наблюдались небольшие петехии в области ишемии (21,7 % - 5 больных). Наиболее редко встречались гематомы, занимающие менее 30% объема очага поражения с незначительным масс-эффектом (8,7% - 2 пациента).

Сопутствующее клиническое ухудшение позволяет разделять ГТ на асимптомную и симптомную. Было установлено, что в исследуемой группе пациентов ГТ очага ишемии чаще (10,9% (12) пациентов в общей группе пациентов и 52,2% (12) в группе с геморрагической трансформацией) не приводила к нарастанию неврологического дефицита или появлению новой неврологической симптоматики, то есть была асимптомной. У 10,0% (11) пациентов от общего числа пациентов и 47,8% (11) от числа пациентов с ГТ) геморрагическая трансформация была симптомной, то есть сопровождалась нарастанием неврологического дефицита на 4 и более балла по шкале NIHSS (рис. 12).

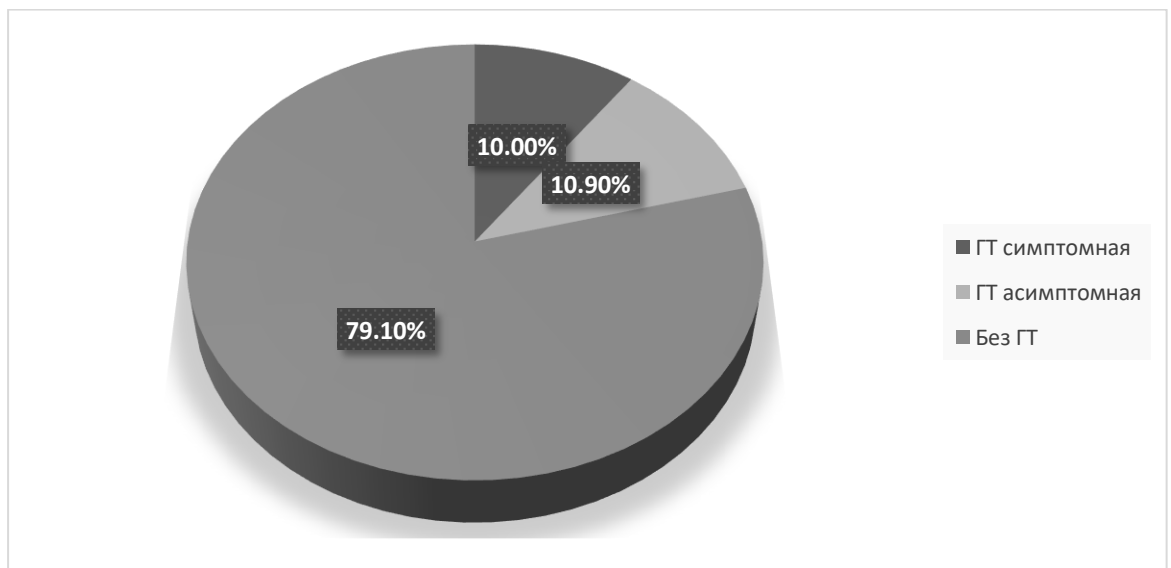


Рисунок 12. Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от развития симптомной и асимптомной геморрагической трансформации

Связь ГТ с неврологическим ухудшением не всегда очевидна, так как ухудшение состояния может произойти по причине, не имеющей отношения к геморрагической трансформации. С целью изучения предикторов развития ГТ у

пациентов после ТЛТ были проанализированы анамнестические, демографические и клинико-лабораторные показатели группы больных с симптомной ГТ (I подгруппа) в сравнении с группой пациентов с асимптомной ГТ (II подгруппа).

Из результатов, представленных в табл. 24, следует, что в I подгруппе преобладали пациенты более старшего возраста (средний возраст составил 69,5 (7,5) лет; в отличие от пациентов II подгруппы, где средний возраст больных составил 64,1 (8,93) года.

Таблица 24

Характеристика I и II подгрупп пациентов с ГТ по полу и возрасту

Группы пациентов	Описательные статистики возраста, годы	Мужчины		Женщины		Всего		Оценка значимости различий, р-значение
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
I подгруппа, (n=11)	69,5 (7,5)	6	54,6 (15,0)	5	45,4 (15,0)	11	100,0	p=0,0043
II подгруппа, (n=12)	64,1 (8,9)	10	83,3 (10,8)	2	16,7 (10,8)	12	100,0	

В подгруппе пациентов с симптомной ГТ число мужчин и женщин существенно не различалось (54,6% (6) и 45,4% (5) соответственно) в отличие от подгруппы пациентов с асимптомной ГТ, где преобладали мужчины (83,3% (10) составили мужчины и 16,7% (2) – женщины).

В табл. 25 представлено распределение пациентов в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта. Самым частым патогенетическим подтипом инсульта в обеих исследуемых подгруппах был кардиоэмболический вариант инсульта: I подгруппа – 63,6% (7), II подгруппа – 58,4% (7) случаев. Среди наиболее частых причин инсульта вследствие кардиогенной эмболии в обеих подгруппах пациентов встречалась постоянная форма фибрилляции предсердий: у 63,6% (7) пациентов, в I подгруппе и у 33,3% (4) пациентов во II подгруппе.

Атеротромботический инсульт был диагностирован у 27,3% (3) пациентов I подгруппы и у 41,7% (5) пациентов II подгруппы. Инсульт не установленной

этиологии был отмечен у 9,1% (1) пациентов I подгруппы и не встречался у исследуемых II подгруппы.

Таблица 25

Распределение пациентов I и II подгрупп в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта

Патогенетический подтип ишемического инсульта	Пол	I подгруппа		II подгруппа		Оценка значимости различий, р-значение
		Абс.	%	Абс.	%	
Атеротромботический	Муж.	2	18,2	4	33,3	p* = 0,3652
	Жен.	1	9,1	1	8,3	
Кардиоэмболический	Муж.	3	27,3	6	50,0	p* = 0,2468
	Жен.	4	36,3	1	8,4	
Лакунарный	Муж.	0	0	0	0	-
	Жен.	0	0	0	0	
Не установленной этиологии	Муж.	1	9,1	0	0	p* = 0,4783
	Жен.	0	0	0	0	
Другой установленной этиологии	Муж.	0	0	0	0	-
	Жен.	0	0	0	0	
Всего	Муж.	6	54,6	10	83,3	
	Жен.	5	45,4	2	16,7	
Итого		11	100,0	12	100,0	p = 0,1483

Примечание: p - точный критерий Фишера

Таким образом, наличие кардиогенного источника эмболии ассоциировано с большей вероятностью развития геморрагической трансформации очага инфаркта. По данным МРТ головного мозга при кардиоэмболическом инсульте в каротидном бассейне ГТ обнаруживается у 70% больных (Батищева Е.И., 2009). По данным МРТ головного мозга при кардиоэмболическом инсульте в каротидном бассейне ГТ обнаруживаются у 70% больных (Larrue V. et al., 2001). Характеристика пациентов I и II подгрупп с ГТ в зависимости от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах представлена на рис. 13.

Было установлено, что в подгруппе пациентов с симптомной ГТ преобладала локализация инсульта в бассейне правой СМА – 63,6 % (7) пациентов, в отличие от пациентов с асимптомной ГТ – 41,7% (5) пациентов.

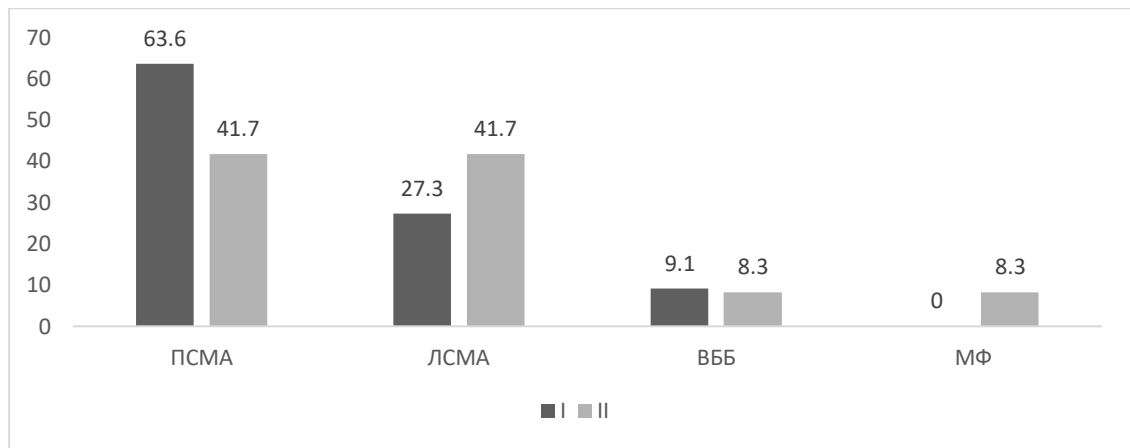


Рисунок 13. Характеристика пациентов с ГТ в зависимости от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах

Преимущественное поражение бассейна левой СМА встречалось у 27,3% (3) пациентов I подгруппы и у 41,7% (5) пациентов II подгруппы.

В табл. 26 дана характеристика подгрупп пациентов с ГТ в зависимости от времени от начала заболевания до проведения тромболитической терапии.

Таблица 26

Характеристика подгрупп пациентов с ГТ в зависимости от времени от начала заболевания до проведения тромболитической терапии

Время, минуты	I подгруппа		II подгруппа		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
До 90	0	0	0	0	-
91-120	1	9,1	1	8,3	$p^* = 0,7391$
121-150	2	18,2	2	16,7	$p^* = 0,6708$
151-180	0	0	3	25,0	$p^* = 0,1242$
181-210	3	27,3	3	25,0	$p^* = 0,6348$
211-240	2	18,1	2	16,7	$p^* = 0,6708$
241-270	3	27,3	1	8,3	$p^* = 0,2609$
Всего	11	100,0	12	100,0	

Примечание: р – точный критерий Фишера

В зависимости от времени проведения ТЛТ после начала инсульта в I подгруппе преобладали пациенты со временем от 180 до 210 минут (27,3% (3) пациентов) и от 240 до 270 минут (27,3% (3) пациентов), в отличие от пациентов II подгруппы, в которой время от начала заболевания составило 150-180 минут (25,0% (3) пациентов) и 180-210 минут (25,0% (3) пациентов).

На рис. 14 представлена характеристика подгрупп пациентов с ГТ в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления. В I подгруппе преобладали пациенты, имевшие при поступлении уровень систолического АД в пределах 150-160 мм рт.ст. (36,3% (4) пациентов) и 160-170 мм рт.ст. (27,3% (3) пациентов). В отличие от I подгруппы пациенты II подгруппы имели более высокий уровень АД при поступлении: в пределах 170-190 мм рт. ст. отмечалось у 41,7% (5) пациентов, в пределах 140-150 мм рт. ст. выявлено у 33,3% (4) пациентов.

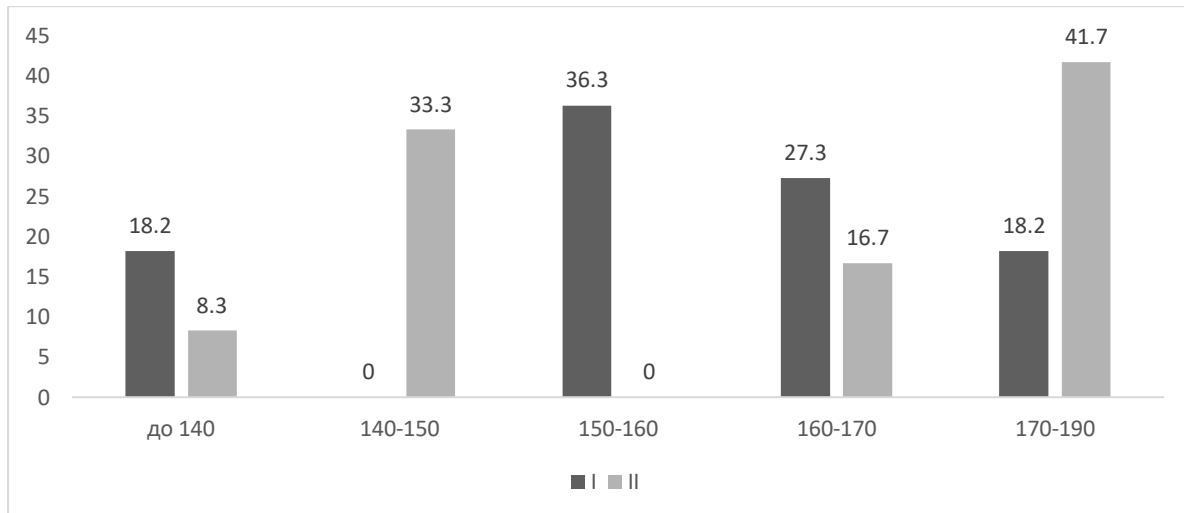


Рисунок 14. Характеристика подгрупп пациентов с ГТ в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления

Структура сопутствующих заболеваний представлена в табл. 27.

Таблица 27

Структура сопутствующих заболеваний в I и II подгруппе пациентов с ГТ

Сопутствующая патология	I подгруппа (n=11)		II подгруппа (n=12)		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	11	100,0	12	100,0	-
Сахарный диабет II типа	5	45,5	4	33,3	p* = 0,4334
Кардиогенный источник эмболии (фибрилляция предсердий, имплантация ЭКС, острый инфаркт миокарда, ИМ с формированием пристеночного тромба)	7	63,7	7	58,3	p = 0,5666

Инфаркт миокарда в анамнезе более 6 месяцев	1	9,1	1	8,3	$p^* = 0,7391$
ОНМК в анамнезе	2	18,2	1	8,3	$p^* = 0,4658$
Церебральный атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии	3	27,3	5	41,7	$p^* = 0,3889$

При анализе сопутствующих заболеваний у большинства пациентов с симптомной ГТ отмечалось наличие артериальной гипертензии – в 100,0% (11) случаев, кардиогенного источника эмболии – у 63,6% (7) исследуемых, а также сахарного диабета II типа (у 45,5% (5) пациентов). Более редко встречались церебральный атеросклероз – у 27,3% (3) пациентов, ОНМК в анамнезе – у 18,2% (2) больных и инфаркт миокарда более 6 месяцев – у 9,1% (1) пациентов. Как и у пациентов I подгруппы, во II подгруппе наиболее часто встречалась артериальная гипертензия – у 100,0% (12) пациентов, кардиогенный источник эмболии – у 58,3% (7) пациентов. Реже отмечен церебральный атеросклероз – у 41,7% (5) обследованных, ОНМК и инфаркт миокарда в анамнезе выявлены в 8,3% (1) случаев.

По результатам оценки ранних КТ-изменений с применением шкалы ASPECTS (рис. 15) в подгруппе симптомной ГТ с 6 баллами по данной шкале было выявлено 27,3% (3) пациентов, с 7 баллами – 27,3 % (3), с 10 баллами – 27,3% (3).

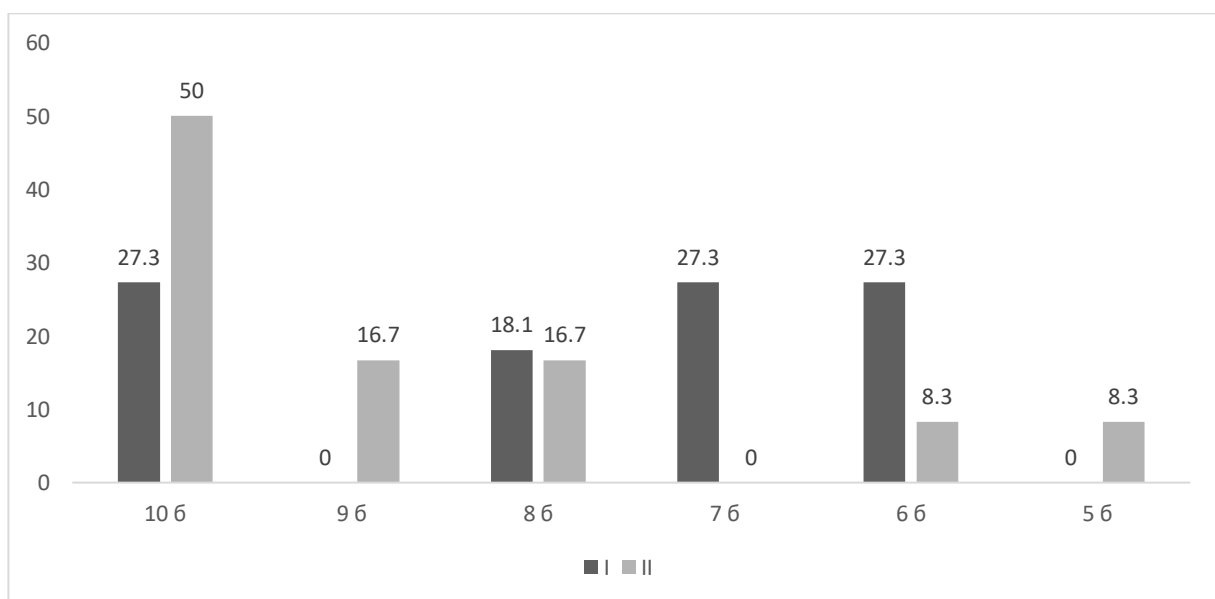


Рисунок 15. Распределение пациентов с ГТ по значениям шкалы ASPECTS

В отличие от I подгруппы, во II подгруппе в большинстве случаев встречались пациенты с 10 баллами по ASPECTS – 50,0% (6). У 16,7% (2) значения по шкале составили 9 баллов, у 16,7% (2) – 8 баллов. Реже встречались больные с 6 и 5 баллами – 8,3% (1). Как известно, гиподенсивный очаг более 1/3 бассейна СМА и другие ранние признаки ишемии головного мозга (снижение контрастной плотности чечевицеобразного ядра, островковой полосы, сглаженность борозд полушария большого мозга) являются предикторами ГТ, но обладают умеренной чувствительностью и специфичностью (Barber P.A. et al., 2000; Berger C. et al. 2001; Sussman E.S. et al., 2013; Lee Y.B. et al., 2018; Luan D. et al., 2019).

При анализе лабораторных показателей I и II подгрупп пациентов значимых отличий выявлено не было (табл. 28).

Таблица 28

Характеристика I и II подгрупп пациентов в зависимости от некоторых
лабораторных показателей

Показатель	Значение	I подгруппа		II подгруппа		Оценка значимости различий, р-значение
		Абс.	%	Абс.	%	
Фибриноген, г/л	< 2	2	18,2	1	8,4	p* = 0,4658
	2-4	8	72,7	10	83,2	P* = 0,4551
	> 4	1	9,1	1	8,4	p* = 0,7391
АЧТВ, сек	< 21	0	0	0	0	-
	21-37	10	90,9	10	83,3	p = 0,5342
	> 37	1	9,1	2	16,7	p* = 0,5342
Протромбин по Квику, %	< 70	0	0	0	0	-
	70-120	10	90,9	12	100,0	p = 0,4783
	> 120	1	9,1	0	0	p* = 0,4783
МНО, ед	< 0,85	0	0	0	0	-
	0,85-1,15	9	81,8	11	91,7	p = 0,4658
	> 1,15	2	18,2	1	8,4	p* = 0,4658
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	< 150	0	0	0	0	-
	150-400	11	100,0	12	100,0	-
	> 400	0	0	0	0	-
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	3	27,3	4	33,3	p* = 0,5555
	> 1,7	8	72,7	8	66,7	p = 0,5555
Глюкоза, ммоль/л	< 6,0	1	9,1	1	8,4	p* = 0,7391
	6-10	7	63,6	7	58,4	p = 0,5666
	> 10	3	27,3	4	33,2	p* = 0,5555

При анализе степени тяжести неврологического дефицита с применением шкалы NIHSS в подгруппе пациентов с симптомной ГТ выявлено преобладание больных с тяжелым инсультом – 45,5% (5) случаев, более редко встречались пациенты с умеренно тяжелым инсультом – 36,4% (4), далее следовали пациенты с неврологическим дефицитом средней степени тяжести – 18,2% (2) наблюдений. Среди пациентов II подгруппы в большинстве случаев встречались больные с умеренно тяжелым инсультом – в 58,3% (7) наблюдений, а также пациенты с тяжелым инсультом – 41,7% (5) больных.

Оценка выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS при поступлении пациентов I и II подгрупп в стационар представлена на рис. 16.

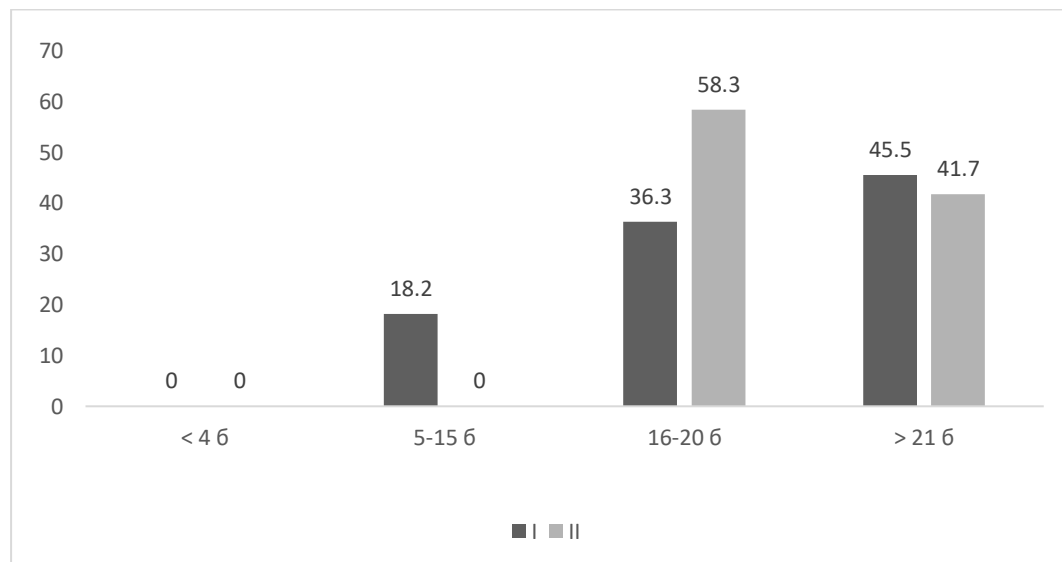


Рисунок 16. Оценка выраженности неврологических нарушений при поступлении по шкале NIHSS у пациентов I и II подгрупп

Таким образом, при анализе демографических, анамнестических и клинико-лабораторных показателей пациентов с ГТ после проведения системной тромболитической терапии 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. Так, в исследовании IST-3 наибольшая польза от проведения системного тромболизиса в сравнении с плацебо оказалась в подгруппе пациентов с высоким прогнозируемым риском симптомной ГТ (Whiteley W.N. et al., 2014). Пациенты, имеющие высокий прогнозируемый риск развития как симптомной, так и асимптомной ГТ, вероятно, будут иметь самый неблагоприятный исход (Yaghi S. et al., 2017).

3.4. Течение ишемического инсульта в группе без применения тромболитической терапии

В группу пациентов без применения тромболитической терапии (группа сравнения) вошли пациенты, получавшие только базовую комплексную терапию, которым реперфузия rt-PA не проводилась в виду наличия у них противопоказаний.

Данную группу составили 115 человек с ишемическим инсультом, среди них 60,9 (70) мужчин и 39,1 (45) женщин, средний возраст которых был 68,5 (13,4) лет. Распределение пациентов группы сравнения по полу и по возрасту представлено в табл. 29.

Таблица 29

Характеристика группы пациентов без применения тромболизиса в зависимости от пола и возраста

Возраст, лет	Мужчины n = 70 (60,9%)		Женщины n = 45 (39,1%)		Всего n = 115 (100,0%)		Оценка значимости различий, р- значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
До 40	2	2,9	2	4,4	4	3,5	$p^* = 0,511$
41-50	5	7,1	3	6,7	8	6,9	$p^* = 0,617$
51-60	12	17,1	4	8,9	16	13,9	$p^* = 0,331$
61-70	20	28,6	8	17,8	28	24,3	$p = 0,2741$
71-80	22	31,4	15	33,3	37	32,2	$p = 0,831$
81-90	9	12,9	12	26,7	21	18,3	$p = 0,1045$
Более 90	0	0	1	2,2	1	0,9	$p^* = 0,3913$
Итого	70	100,0	45	100,0	115	100,0	$p < 0,001$

Как видно, в этой клинической группе преобладали пациенты в возрасте 71-80 лет – 32,2% (37), среди них 31,4% (22) составляют мужчины и 33,3% (37) – женщины, а также пациенты в возрасте 61-70 лет – 24,3% (28). Как и в основной группе, здесь преобладали больные с кардиоэмболическим вариантом инсульта (табл. 30).

Таблица 30

Характеристика группы пациентов без тромболизиса в зависимости от патогенетического подтипа ишемического инсульта

Патогенетический подтип ишемического инсульта	Пол	Описательные статистики возраста, годы	Число пациентов, n		Оценка значимости различий, р- значение
			Абс.	%	
Атеротромботический подтип ишемического инсульта	Муж.	60,2 (12,5)	23	20,0	p = 0,3087
	Жен.	62,7 (16,4)	19	16,5	
Кардиоэмболический подтип ишемического инсульта	Муж.	76,0 (66,0; 79,0)	27	23,5	p = 0,8782
	Жен.	74,5 (8,1)	17	14,8	
Лакунарный инсульт	Муж.	64,0 (11,5)	16	13,9	p = 0,179
	Жен.	86,2 (1,9)	5	4,3	
Инсульт не установленной этиологии	Муж.	79,5 (72,0; 87,0)	2	1,7	p* = 0,6106
	Жен.	57,0 (54,0;83,0)	3	2,7	
Инсульт другой установленной этиологии	Муж.	88,5 (88,0;89,0)	2	1,7	p* = 0,6796
	Жен.	0	0	0	
Всего	Муж.	67,4 (12,5)	70	60,9	
	Жен.	70,2 (14,5)	45	39,1	
Итого		68,5 (13,4)	115	100,0	p < 0,001

Вторым по частоте был атеротромботический подтип инсульта, при этом 20,0% (23) составили мужчины со средним возрастом 60,2 (12,5) и 16,5% (19) женщины в возрасте 60,2 (12,5) лет.

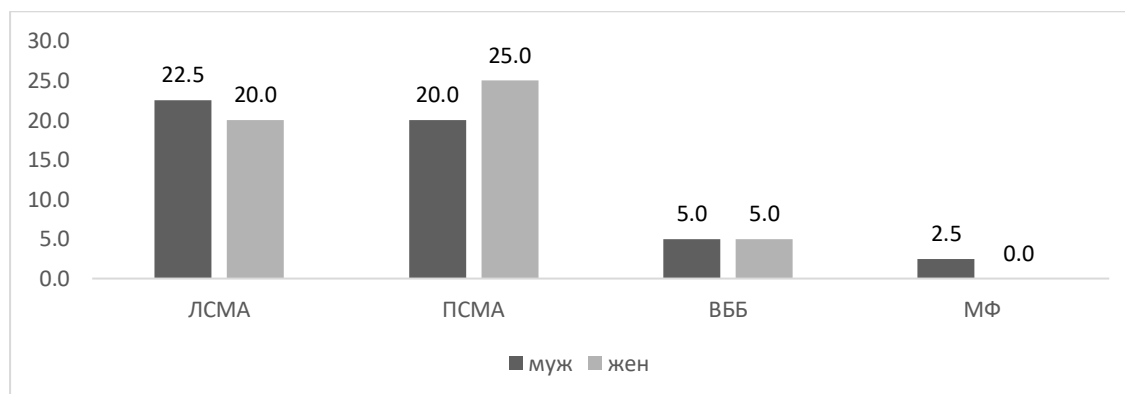
Как следует из табл. 31, в группе пациентов, получавших только базовую терапию ИИ, основной причиной кардиоэмболического инсульта явилась постоянная форма фибрилляции предсердий – 25,0% (11) у мужчин и 18,2% (8) у женщин. Далее по частоте следует пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (15,9% (7) – мужчины и 9,1% (4) – женщины).

Таблица 31

**Распределение пациентов группы сравнения
в зависимости от кардиального источника эмболии**

Кардиоэмболический подтип ИИ		Пол	Абс.	%	Оценка значимости различий, р-значение
Фибрилляция предсердий	Постоянная	Муж.	11	25,0	p = 0,9208
		Жен.	8	18,2	
	Пароксизмальная	Муж.	7	15,9	p* = 0,8581
		Жен.	4	9,1	
	Персистирующая	Муж.	4	9,1	p* = 0,4325
		Жен.	5	11,4	
Имплантация ЭКС		Муж.	3	6,8	p* = 0,4182
		Жен.	0	0	
Острый инфаркт миокарда		Муж.	0	0	-
		Жен.	0	0	
Другие кардиальные источники эмболии		Муж.	2	4,5	p* = 0,6852
		Жен.	0	0	
Всего			44	100,0	p < 0,001

В группе сравнения преобладали пациенты с ишемическим инсультом в бассейне правой СМА – 45,0% (51) наблюдений; у 42,5% (49) пациентов был диагностирован инсульт в бассейне левой СМА. В более редких случаях встречался инсульт в вертебробазилярном бассейне – 10,0% (12) и в 2,5% (3) определялся мультифокальный ишемический инсульт, как это видно на рис. 17.



**Рисунок 17. Структура группы пациентов группы сравнения в зависимости
от локализации ишемического очага в сосудистых бассейнах**

У большинства пациентов – 22,6% (26) этой группы время от начала заболевания до проведения базового лечения составило 180-210 минут. У 19,1% (22) пациентов время до начала лечения составило 150-180 минут, у 15,7% (18) – 120-150 минут. Характеристика группы пациентов сравнения в зависимости от времени от начала заболевания до проведения базовой терапии представлена в табл. 32.

Таблица 32

Характеристика группы пациентов без реперфузионного лечения в зависимости от времени от начала заболевания до проведения базовой терапии

Время, минуты	Абс.	%
До 90	0	0
91-120	15	13,0
121-150	18	15,7
151-180	22	19,1
181-210	26	22,6
211-240	17	14,8
241-270	17	14,8
Всего	115	100,0

В исследуемой группе преобладали пациенты с высоким уровнем систолического АД на момент поступления: значения АД 150-160 мм рт.ст. имели 37,5% (43) обследуемых, 140-150 мм рт.ст. – 32,5% (37), 160-170 мм рт.ст. – 12,5% (14) наблюдений, 170-190 мм рт.ст. – 7,5% (9) случаев (рис. 18).

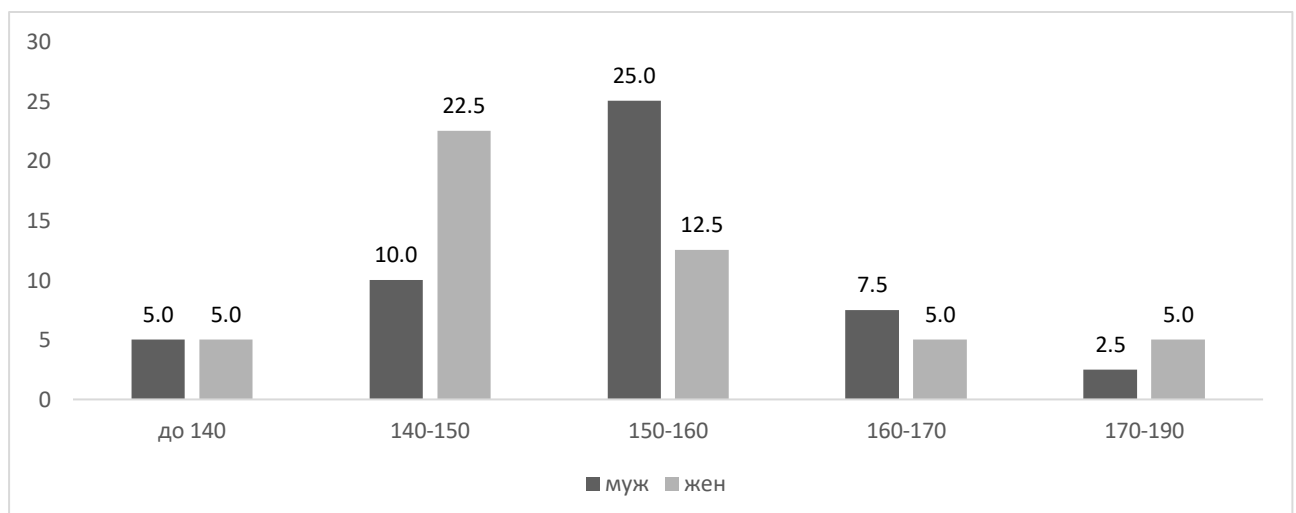


Рисунок 18. Характеристика группы пациентов группы сравнения в зависимости от уровня систолического АД на момент поступления

В табл. 33 представлен анализ сопутствующих заболеваний у пациентов данной группы.

Таблица 33

Сопутствующие заболевания у пациентов группы сравнения

Сопутствующие заболевания	Всего		Мужчины		Женщины		Оценка значимости различий, р-значение
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Артериальная гипертензия	115	100,0	70	60,9	45	39,1	p = 0,001
Сахарный диабет II типа	41	35,6	25	21,7	16	13,9	p = 0,8555
Кардиогенный источник эмболии (фибрилл. предсердий, имплантация ЭКС, острый ИМ, ИМ с форм. пристеночного тромба)	44	38,3	27	23,5	17	14,8	p = 0,6508
Инфаркт миокарда в анамнезе более 6 месяцев	25	21,7	15	13,0	10	8,7	p = 0,9198
ОНМК в анамнезе	23	20,0	15	13,0	8	7,0	p = 0,6329
Церебральный атеросклероз с гемодинамически значимым стенозом сонной артерии	42	36,5	23	20,0	19	16,5	p = 0,3087

Отмечается преобладание таких заболеваний, как артериальная гипертензия – в 100,0% (115) – у 60,9% (70) мужчин и 39,1% (45) женщин; сахарный диабет 2 типа – у 35,6% (41) пациентов, церебральный атеросклероз с развитием гемодинамически значимого стеноза сонной артерии – у 36,5% (42) всех больных.

Объем ишемического повреждения головного мозга оценивали с помощью шкалы ASPECTS. Результаты пациентов группы сравнения представлены на рис. 19. Отмечается преобладание больных с 10 баллами по данной шкале в 30,0% (30) случаев. У 27,5% (28) пациентов значение по шкале ASPECTS составило 7 баллов, у 25,0% (25) исследуемых – 8 баллов, 17,5% (17) пациентов имели 6 баллов по шкале ASPECTS.

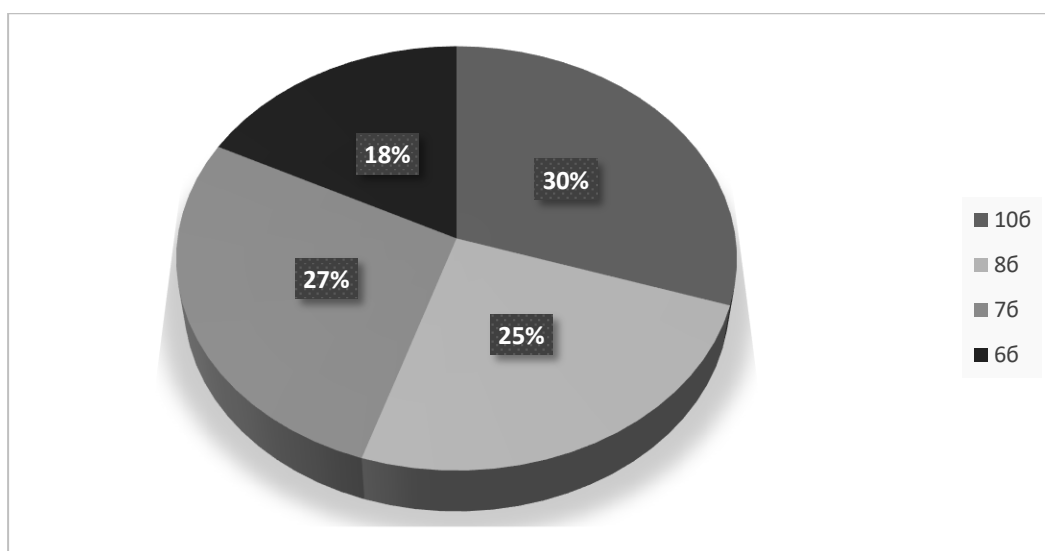


Рисунок 19. Распределение пациентов группы сравнения в зависимости от значений по шкале ASPECTS

При анализе лабораторных данных было выявлено повышение уровня глюкозы крови при поступлении в пределах 6,0-10,0 ммоль/л у 60,9% (70) больных, при этом 24,3% (28) имели уровень гликемии свыше 10,0 ммоль/л. Доля пациентов, имевших повышение уровня триглицеридов свыше 1,7 ммоль/л, составила 57,4% (66), в 42,6% (49) случаев отмечался уровень триглицеридов в пределах целевых значений, как это видно из данных табл. 34.

Таблица 34

Характеристика пациентов группы сравнения в зависимости от некоторых лабораторных показателей

Показатель	Значение	Абс.	%
Фибриноген, г/л	< 2	17	14,8
	2-4	80	69,6
	> 4	18	15,6
АЧТВ, сек	< 21	12	10,4
	21-37	89	77,4
	> 37	14	12,2
Протромбин по Квику, %	< 70	12	10,4
	70-120	88	76,5
	> 120	15	13,1
МНО, ед	< 0,85	17	14,8
	0,85-1,15	75	65,2
	> 1,15	23	20,0
Тромбоциты,	< 150	16	13,9

*10 ⁹ /л	150-400	88	76,5
	> 400	11	9,6
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	49	42,6
	> 1,7	66	57,4
Глюкоза, ммоль/л	< 6,0	17	14,8
	6-10	70	60,9
	>10	28	24,3

По оценке неврологического статуса при поступлении в стационар в данной группе пациентов преобладали наблюдения с умеренно тяжелым инсультом (16-20 баллов по шкале NIHSS) в 45,0% (52) случаев, далее следовали пациенты с тяжелым инсультом (> 21 балла по шкале NIHSS) – 37,5% (43) больных. У 17,5% (20) исследуемых балл по данной шкале был от 5 до 15 баллов. Пациентов с легким инсультом (< 4 баллов по шкале NIHSS) в данной группе не было (рис. 20).

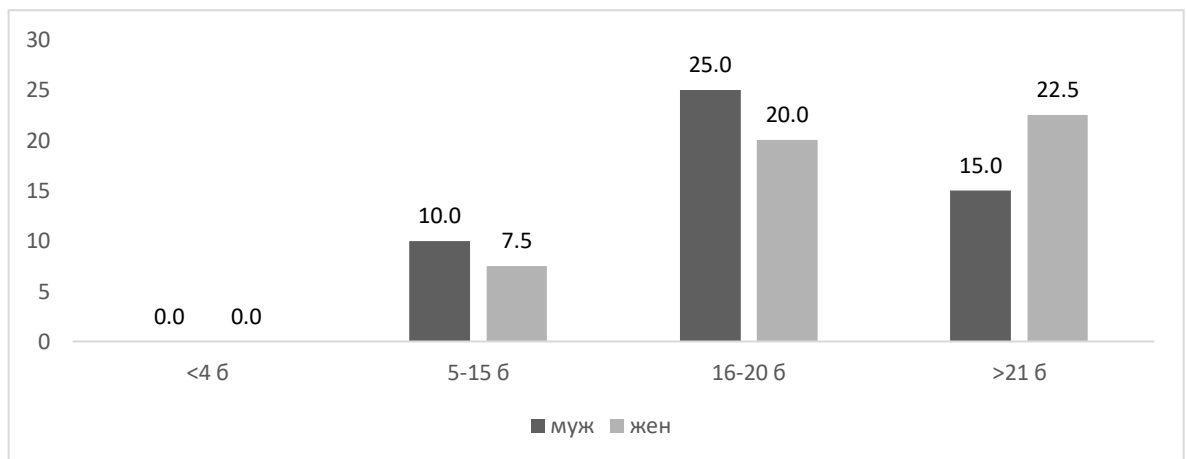


Рисунок 20. Оценка тяжести неврологических нарушений по шкале NIHSS в группе сравнения при поступлении

Таким образом, в группе сравнения отмечено преобладание пациентов в возрасте от 71 до 80 лет, из них 32,2% (37) – с кардиоэмболическим подтипом ИИ, с локализацией инсульта в бассейне правой СМА в 45,0% (51) случаев, с длительным периодом от начала заболевания до назначения лечения (180-210 минут) – 22,6% (26), с высоким уровнем АД при поступлении (150-160 мм рт.ст.) – 37,5% (43), с наличием сопутствующих заболеваний и гипертриглицеридемии свыше 1,7 ммоль/л – 57,4% (66), оценкой по шкале ASPECTS в 10 баллов – 30% (30), с высоким уровнем глюкозы крови при поступлении (6-10 ммоль/л) – 60,9% (70), наличием умеренно тяжелого неврологического дефицита при поступлении (16-20 баллов по шкале) – 45,0% (52).

По результатам проведенного сравнительного анализа двух групп пациентов можно сделать вывод, что исследуемые группы были сопоставимы по следующим показателям: по возрасту – в основной группе средний возраст на момент заболевания составил 65,0 (10,6) лет, в группе сравнения – 68,5 (13,4) лет ($p = 0,06$); по времени от возникновения симптомов заболевания до проведения лечения – в основной группе данный показатель составил 169,6 (50,0) минут, в группе сравнения – 183,5 (48,0) минут ($p = ,065$). Группы пациентов были не сопоставимы по значению шкалы NIHSS при поступлении: в основной группе балл по данной шкале составил 17,0 (12,0; 21,0) баллов, в группе сравнения – 20,0 (17,0; 22,0) баллов ($p < 0,001$); значению по шкале ASPECTS на этапе госпитализации: в основной группе данный показатель составил 10,0 (8,0; 10,0) баллов, в группе сравнения – 8,0 (7,0; 10,0) баллов ($p < 0,001$); уровню систолического АД при поступлении: в основной группе значение АД было 150,0 (140,0; 160,0) мм рт. ст., в группе сравнения – 152,0 (145,0; 159,0) мм рт. ст. ($p = 0,024$).

При оценке исходов заболевания у пациентов двух групп значимых различий не наблюдалось. Благоприятный исход на фоне терапии наступил у 71,8% (79) основной группы и у 63,5% (73) пациентов группы сравнения. Ухудшение состояния, сопровождающееся нарастанием очаговой неврологической симптоматики, возникло в 3,7% (4) случаях в основной группе и у 4,3% (5) пациентов группы сравнения, а летальный исход развился у 24,5% (27) пациентов основной группы, и у 32,2% (37) пациентов группы сравнения ($p = 0,4065$). Таким образом, можно сделать вывод, что исход заболевания у пациентов с ишемическим инсультом в большей степени зависит от правильного выбора тактики лечения и незамедлительного начала терапии.

Резюме

Исследовано 225 пациентов, госпитализированных в остром периоде ИИ в неврологическое отделение ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина. У 110 пациентов была проведена системная тромболитическая терапия (основная группа) и 115 получали только базисную терапию ишемического инсульта (группа сравнения). При сравнительном анализе двух групп оценивались исходы ИИ после лечения

(благоприятный исход – при регрессе очагового неврологического дефицита, неблагоприятный исход – при развитии летального исхода или нарастании очаговой неврологической симптоматики).

Благоприятный исход наступил у 71,8% (79) больных основной группы и у 63,5% (73) пациентов группы сравнения. Исходя из проанализированных данных, можно констатировать, что результаты не зависели от таких параметров, как возраст и пол пациента, исходная тяжесть инсульта по шкале NIHSS, патогенетический подтип инсульта, исходные значения АД, длительность симптомов заболевания до проведения тромболизиса, наличие коморбидных состояний, наличие косвенных признаков ИИ по шкале ASPECTS, уровня гликемии и других лабораторных показателей. Таким образом, проведенный анализ продемонстрировал значимость системного тромболизиса в отношении улучшения исходов у пациентов, находящихся в остром периоде ишемического инсульта.

Реперфузионная терапия является время зависимым методом лечения ишемического инсульта. Но эффективность ТЛТ определяется не только временным фактором. Для оценки значимости отдельных предикторов в прогнозировании исходов терапии был проведен анализ группы ТЛТ. Пациенты были распределены на две группы в зависимости от исхода проведенной терапии. В I группу (благоприятного исхода) вошло 79 пациентов, которые имели регресс очагового неврологического дефицита, оцененного с использованием шкал NIHSS, mRS, Ривермид. Во II группу (неблагоприятного исхода) был включен 31 пациент, среди которых у 4 отмечалось ухудшение состояния, выразившееся в нарастании очаговой неврологической симптоматики, и 27 пациентов, у которых наступил летальный исход.

В результате исследования получены данные, позволяющие прогнозировать исход системного тромболизиса на основании факторов, определяемых на этапе госпитализации пациента, и тем самым своевременно принимать решение о необходимости проведения ТЛТ. Выбор анализируемых факторов основан на результатах изучения литературных данных.

Ключевым фактором, определяющим эффективность системного тромболизиса, является возраст. Средний возраст пациентов группы неблагоприятного исхода на момент развития симптомов инсульта был значительно выше и составил 70,0 лет в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где средний возраст составил 62,9 года. Полученные результаты полностью соответствуют данным литературных источников, где указывается, что системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет, однако этот факт не должен ограничивать проведение ТЛТ в более старших возрастных группах (Hacke W. et al., 2008; Sandercock P. et al., 2012; Emberson J. et al., 2014).

Следующим важным критерием эффективного тромболизиса является отсутствие ранних признаков ишемии на КТ головного мозга. Для объективизации данного критерия применяется шкала ASPECTS, учитывающая такие ранние признаки ишемии мозга, как утрату контраста между серым и белым веществом, гиподенсивные изменения вещества головного мозга и признаки набухания вещества мозга (Barber P.A. et al., 2000). В группе пациентов с неблагоприятным исходом среднее значение по указанной шкале составило 7,9 баллов в отличие от пациентов в группе благоприятного исхода, где данный показатель составил 8,9 балла. По данным литературных источников установлено, что при значении по данной шкале менее 7 баллов возрастает риск развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (Dzialowski I., et al., 2006).

Следующим наиболее существенным фактором, обуславливающим благоприятный исход при проведении системной ТЛТ, является выраженность очаговой неврологической симптоматики по шкале NIHSS. Пациенты в группе неблагоприятного исхода имели среднюю оценку по шкале NIHSS в 19,5 баллов, в отличие от пациентов в группе благоприятного исхода, где среднее значение составило 15 баллов. В группе пациентов с неблагоприятным исходом преобладали лица с умеренно тяжелым неврологическим дефицитом (16-20 баллов по шкале NIHSS) – 41,9%, в отличие от группы пациентов с благоприятным исходом, в которой большинство составляли больные с неврологическим дефицитом средней

степени тяжести (5-15 баллов по шкале NIHSS) – 46,8% пациентов. Полученные данные соотносятся с проведенными ранее исследованиями, в которых установлено, что возможность лучшего функционального восстановления выше у больных со значением по данной шкале менее 10 баллов в связи с более низкой частотой развития геморрагических осложнений (Emberson J. et al., 2014).

Помимо перечисленных факторов, существенное значение, определяющее эффективность тромболизиса, имеет время от начала заболевания до введения rt-PA. В группе пациентов с неблагоприятным исходом средняя длительность симптомов инсульта до проведения ТЛТ составила 181 минуту, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель был меньше и составил 165 минут, то есть более раннее проведение системной тромболитической терапии обуславливает его большую безопасность и эффективность. Полученные данные соответствуют результатам объединенного анализа исследований, в которых было доказано, что отношение шансов благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания составило 2,81. В тех же случаях, когда rt-PA вводился в период от 90 до 180 минут отношение шансов составило 1,55 (Hacke W. et al., 2004).

Проведенный анализ выявил, что в группе пациентов неблагоприятного исхода средний уровень глюкозы на момент поступления составил 8,7 ммоль/л в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель крови был на уровне 8,1 ммоль/л. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее воздействие на эндотелий сосудов, и это, в свою очередь, препятствует процессу восстановления нейронов даже при условии полной реканализации после ТЛТ (Luanet D. et al., 2019).

Таким образом, результаты комплексной оценки данных исследования пациентов с ишемическим инсультом при поступлении в специализированное отделение для больных с ОНМК могут использоваться для прогнозирования исхода показанной тромболитической терапии.

ГЛАВА 4

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

4.1. Факторы, влияющие на исход при проведении системного тромболизиса

Существующие на данный момент клинические предикторы не позволяют в полной мере прогнозировать исход ишемического инсульта при проведении системного тромболизиса. С целью повышения эффективности системного тромболизиса при ИИ была разработана математическая модель для улучшения системы помощи принятия врачебного решения при проведении ТЛТ на основе выявления прогностически значимых факторов.

Кластерный анализ проведен с целью разделения множества показателей на однородные группы (кластеры). На первом этапе была проведена формализация всех анализируемых показателей пациентов с использованием классификаторов (кластерный анализ). Анализ показал, что наиболее значимым в этой классификационной категории является возраст пациента на момент проведения тромболизиса. На рис. 21 представлен классификатор исходов тромболитической терапии ишемического инсульта в зависимости от возраста пациента.

Анализ установил, что значимой возрастной «границей» для пациентов с инсультом является возраст 64 года. Пациенты до и после 64 лет распределились по группам в равной пропорции – 49,1% и 50,9% соответственно ($p = 0,002$). Исходя из возраста пациента, можно ожидать исход инсульта при проведении тромболитической терапии. Качество ожидания исхода оценивается в 71,8%. Результаты ожидания исходов системного тромболизиса в зависимости от возраста представлены в табл. 35.

Однако ориентироваться только на возраст пациента при ожидании исхода системного тромболизиса, по нашему мнению, недостаточно. Поэтому с целью группировки массива обрабатываемых данных по всем клинико-лабораторным, нейровизуализационным показателям нами был использован двухэтапный кластерный анализ.

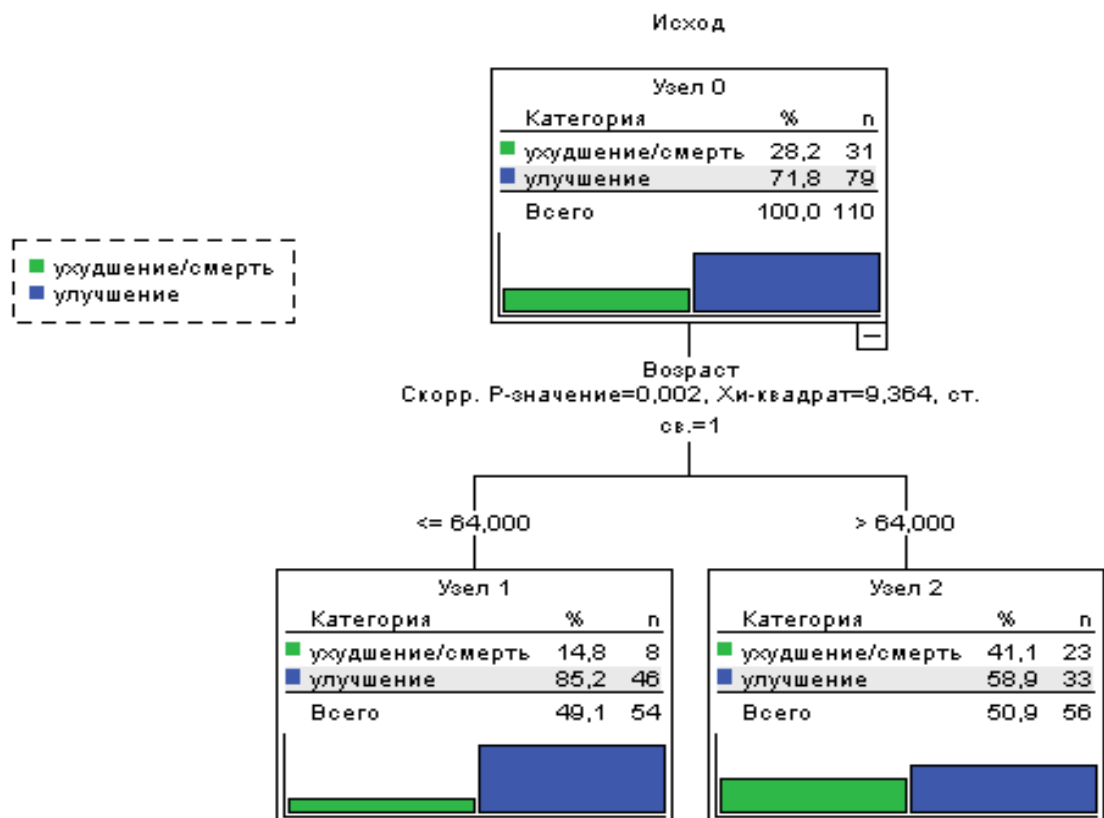


Рисунок 21. Классификатор исходов тромболитической терапии ишемического инсульта в зависимости от возраста

Таблица 35

Классификация ожидания исходов тромболитической терапии в зависимости от возраста

Исход	Ожидаемое		
	Ухудшение / смерть	Улучшение	Процент корректных
Ухудшение/смерть	0	31	0,0
Улучшение	0	79	100,0%
Общий процент	0,0%	100%	71,8%

Примечание: метод построения CHAID. Зависимая переменная: исход

В качестве переменных использовали такие показатели, как возраст пациента, время от начала заболевания до проведения тромболизиса, объем ишемического повреждения головного мозга по шкале ASPECTS, уровень глюкозы крови при поступлении, наличие в анамнезе инфаркта миокарда или ОНМК, наличие сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, артериальная

гипертензия, фибрилляция предсердий), оценку неврологического дефицита с применением шкал NIHSS, Рэнкин, Ривермид.

4.2. Результаты кластерного анализа

В результате проведенного анализа было получено 4 кластера (рис. 22, табл. 36):

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

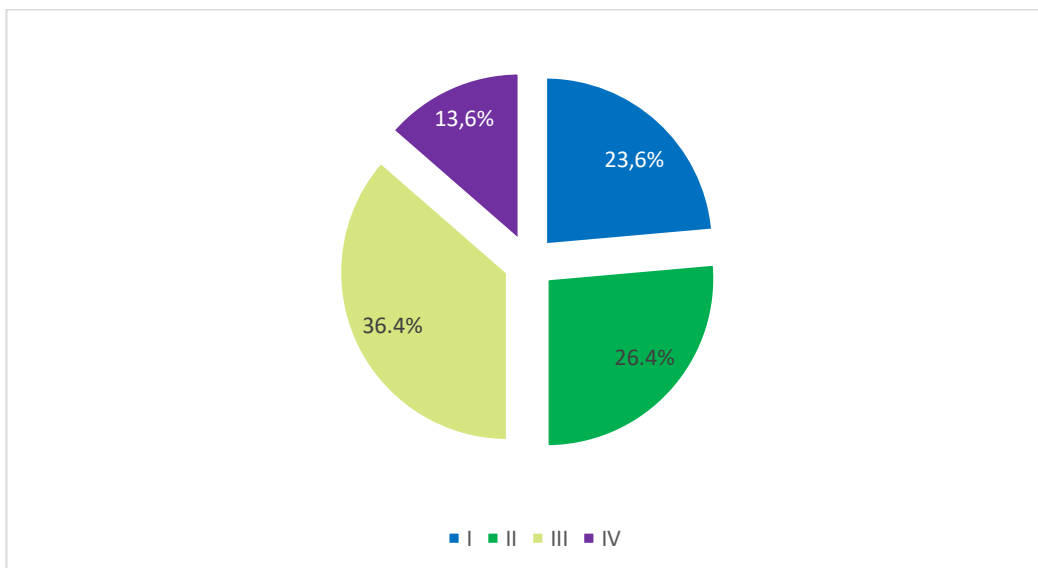


Рис. 22. Распределение анализируемых пациентов по кластерам

Таблица 36

Распределение анализируемых пациентов по кластерным группам

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

Распределение пациентов по возрасту в каждом кластере представлено на рис. 23. Первый кластер включает пациентов, у которых симптомы инсульта

возникли в возрасте 56-70 лет. Средний возраст на момент развития симптомов ОНМК составил 62,96 (13,379) лет.

Одновременные 95% доверительные интервалы для средних значений

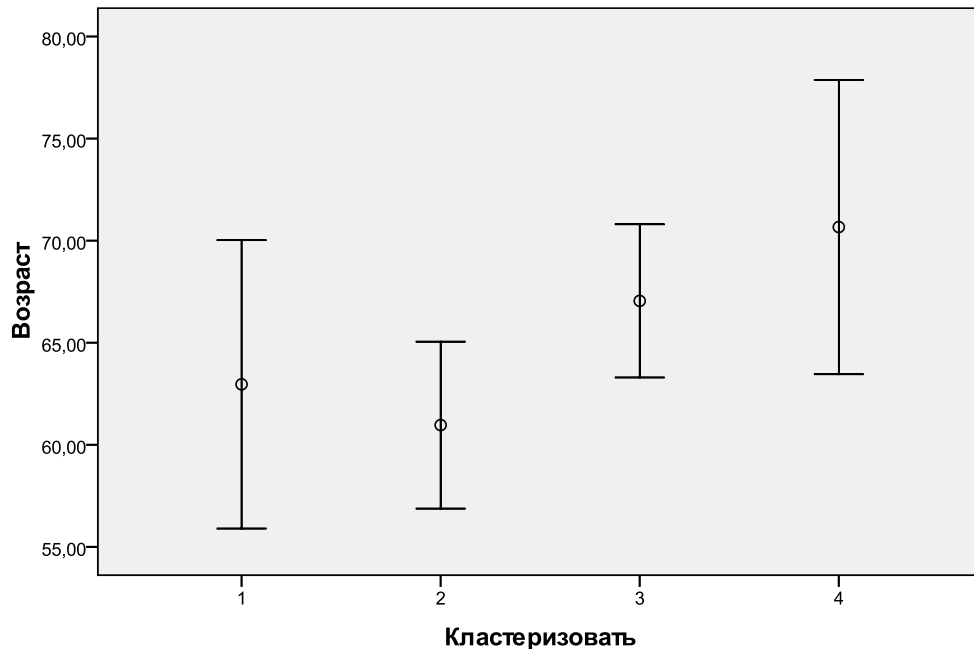


Рисунок 23. Результаты распределения пациентов по возрасту в каждом кластере

Данная кластерная группа характеризовалась самым коротким временем от начала заболевания до проведения ТЛТ (рис. 24), которое составило 158,65 (45,64) минут.

Средний уровень глюкозы на момент поступления у пациентов первой кластерной группы отличался самыми низкими значениями и составил 6,79(1,46) ммоль/л. Результаты распределения пациентов на кластеры в зависимости от уровня глюкозы при поступлении представлены на рис. 25.

У большинства пациентов анализируемой группы отсутствовал сахарный диабет – 92,3% пациентов, инфаркт миокарда в анамнезе и фибрилляция предсердий не выявлены ни в одном наблюдении, однако все пациенты имели гипертоническую болезнь, а в одном случае в анамнезе было выявлено ОНМК. Кроме этого, в первом кластере преобладали пациенты, имевшие значение по шкале ASPECTS 10 и 8 баллов – 46,15% и 30,77% соответственно.

Одновременные 95% доверительные интервалы для средних значений

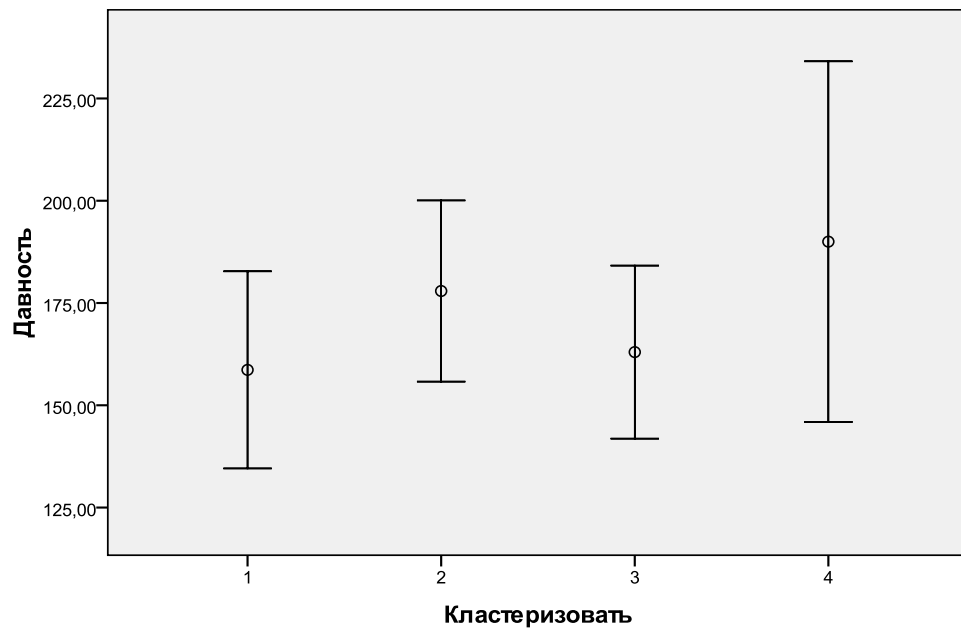


Рис. 24. Результаты распределения пациентов по времени от начала заболевания до проведения ТЛТ в каждом кластере

Одновременные 95% доверительные интервалы для средних значений

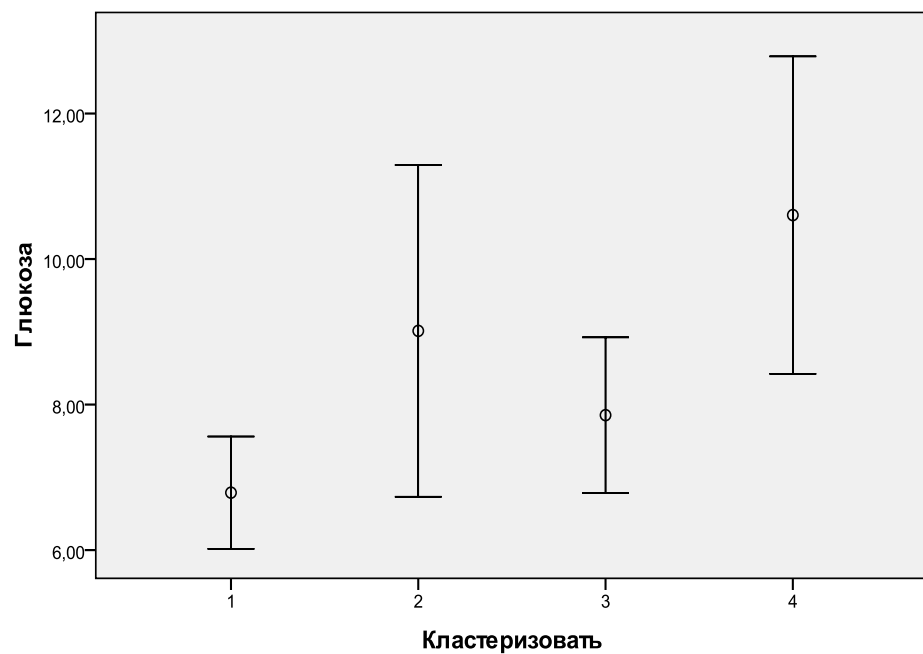


Рис. 25. Показатели уровня глюкозы крови в каждом кластере

Очаговый неврологический дефицит, оцененный с помощью шкалы NIHSS, был представлен в большинстве своем пациентами с умеренно тяжелым инсультом

(16-20 баллов) – 10 пациентов (38,5%), а также пациентами с тяжелым инсультом (>21 балла) – 10 пациентов (38,5%)., как это показано на рис. 26.

Процент внутри кластера NIHSS

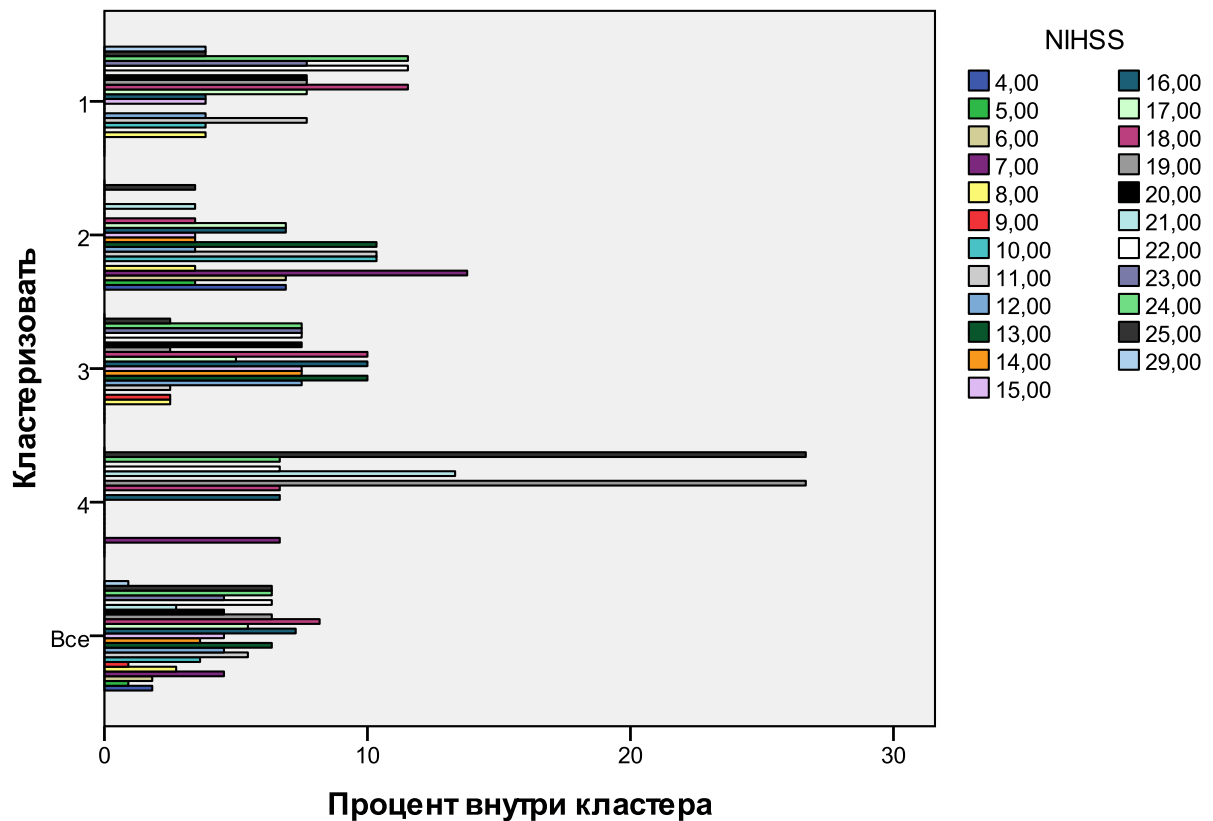


Рисунок 26. Значения шкалы NIHSS при поступлении в каждом кластере

Кроме этого, всем пациентам при поступлении исследовали уровень функциональной зависимости с применением шкал Рэнкин и Ривермид. В первом кластере преобладали пациенты с 4 и 5 баллами по шкале Рэнкин (73,1% и 26,9% соответственно), что говорит о наличии у них выраженной функциональной зависимости. Помимо этого, у пациентов первого кластера отмечался достаточно высокий уровень функциональной зависимости по шкале Ривермид: 0 баллов – в 23,1% случаях и 1 балл – у 73,1% пациентов. Анализ исхода заболевания показал, что у 23,1% пациентов данного кластера наступил летальный исход, у 76,9% пациентов произошло улучшение состояния.

Учитывая полученные результаты статистической обработки данных, первый кластер можно охарактеризовать как группу высокого риска

неблагоприятного исхода с выраженным неврологическим дефицитом и высоким уровнем функциональной зависимости при поступлении.

Второй кластер включал в себя пациентов самого молодого возраста (57-65 лет): среднее значение возраста пациентов на момент заболевания составило 60,97 (8,24) лет. Среднее значение времени от начала заболевания до проведения тромболизиса у пациентов данной группы составило 177,93 (44,67) минуты. У пациентов второго кластера срединный уровень глюкозы на момент поступления был 7,22(6,19; 8,8) ммоль/л. Особенностью данной группы явилось отсутствие или незначительная выраженность косвенных признаков ишемических изменений по КТ головного мозга при поступлении. Значение по шкале ASPECTS в 10 баллов выявлено у 79,3%; 9 баллов – у 13,8% пациентов (рис. 27).

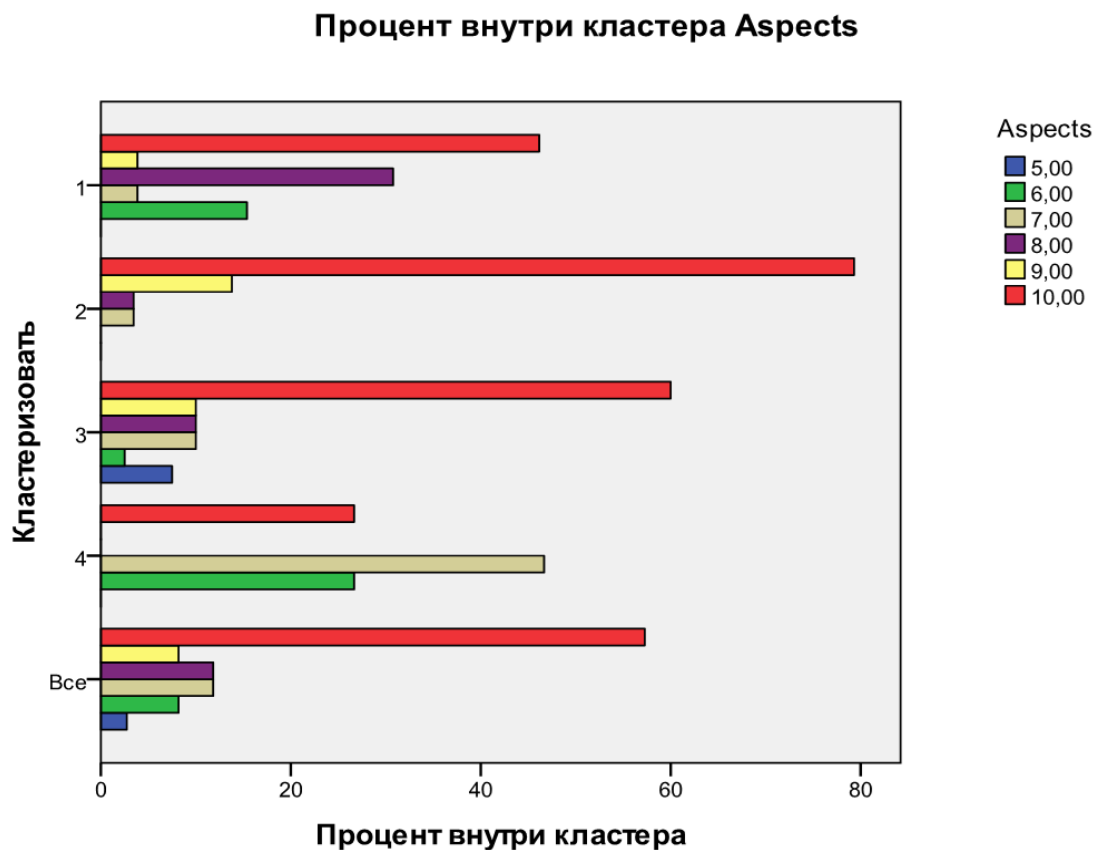


Рисунок 27. Показатели по шкале ASPECTS в каждом кластере

В отношении сопутствующих заболеваний у 31,0% пациентов выявлен сахарный диабет, у 89,7% - артериальная гипертензия, у 3,4% - инфаркт миокарда в анамнезе. Перенесенное ОНМК имели 13,79% больных, фибрилляция предсердий отмечена в 24,1% случаях. Кроме этого, отличием данной кластерной

группы явился самый низкий балл по шкале NIHSS при поступлении. В подавляющем большинстве больные имели значение по NIHSS от 5 до 15 баллов – 69% пациентов, далее следовали значения 16-20 баллов – 17,2%, менее 4 баллов выявлено у 6,9% больных и только у 6,9% исследуемых отмечался инсульт тяжелой степени (более 21 балла по NIHSS). При оценке по шкале Рэнкин пациенты данной группы распределились следующим образом: 4 балла – 82,6%; 3 балла – 17,2% наблюдаемых, что в свою очередь отражает достаточно высокий уровень функциональной независимости пациентов второго кластера (рис. 28).

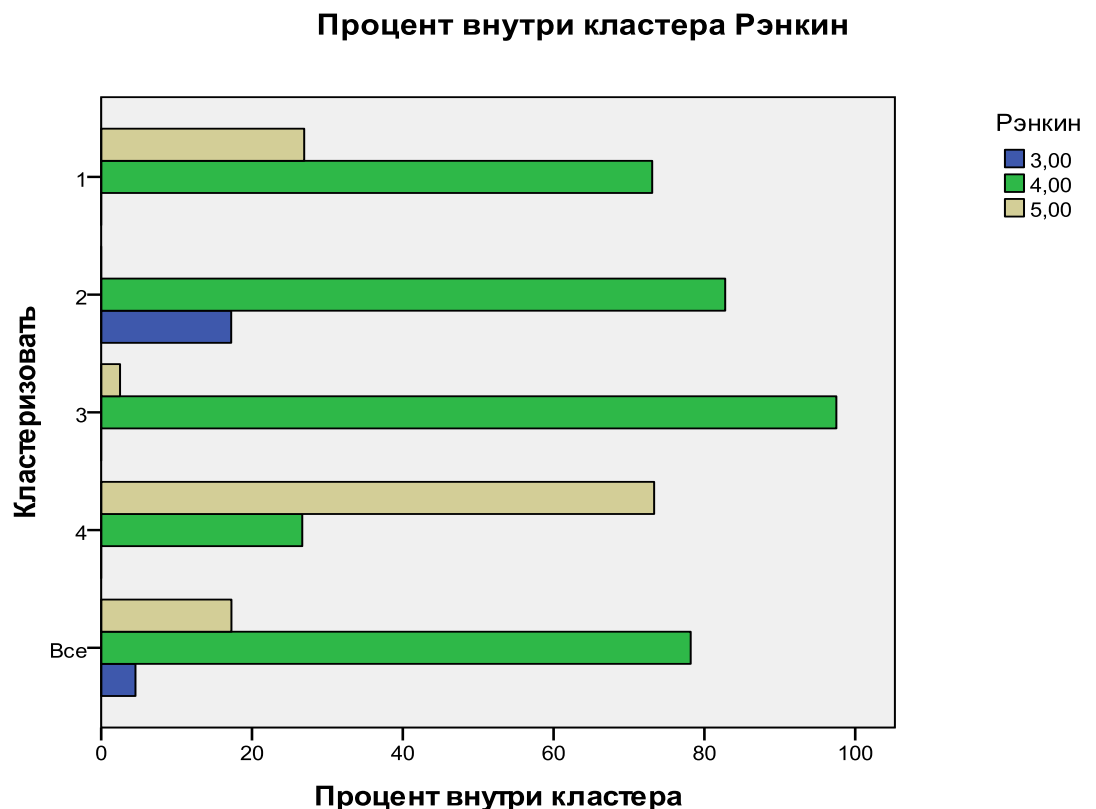


Рисунок 28. Значения шкалы Рэнкин при поступлении в каждом кластере

При исследовании по шкале Ривермид (рис. 29) было установлено, что значение по данной шкале, оцененное в 2 и 3 балла, имели 37,9% и 34,5% пациентов второго кластера, что, безусловно, является самым высоким значением среди всех кластерных групп и подтверждает высокий уровень функциональной независимости второй кластерной группы, но наибольший интерес здесь обусловлен отсутствием в этом кластере пациентов с летальным исходом или с ухудшением состояния.

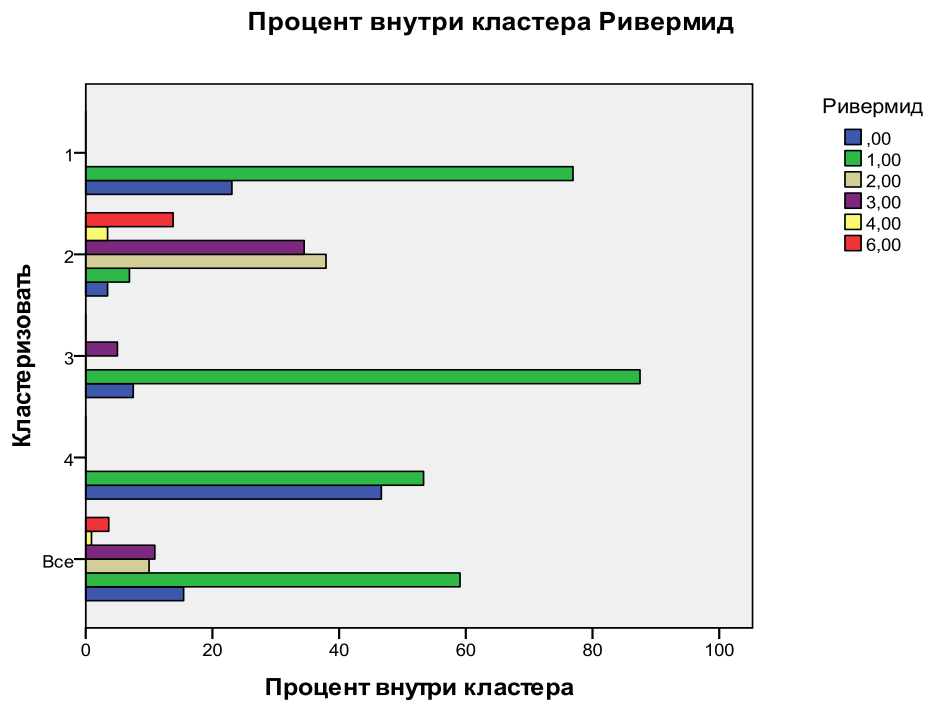


Рисунок 29. Распределение пациентов на кластеры в зависимости от значений по шкале Ривермид при поступлении

Таким образом, второй кластер представлен пациентами, характеризующимися самым молодым возрастом, отсутствием косвенных признаков ишемических изменений по шкале ASPECTS, отсутствием выраженного неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении, а также более высоким уровнем функциональной независимости по шкалам Рэнкин и Ривермид при поступлении. По совокупности перечисленных факторов данный кластер можно охарактеризовать как группу благоприятного исхода с самым эффективным результатом проведенного системного тромболизиса.

В третью кластерную группу вошли пациенты в возрасте 64-71 года со средним возрастом на момент заболевания 67,05(9,06) лет. Среднее время от начала заболевания до ТЛТ составило 163 (51,08) минуты, среднее значение глюкозы крови при поступлении – 7,9(2,58) ммоль/л. При анализе по шкале ASPECTS: 10 баллов – у 60,0%, 9 баллов – у 10,0%, 8 баллов – у 10,0%, 7 баллов – у 10,0%, 6 баллов – у 2,5%, 5 баллов – у 7,5% больных. Перенесенный инфаркта миокарда отмечен у 45,0% больных (рис. 30), фибрилляция предсердий – у 75,0% пациентов (рис. 31).

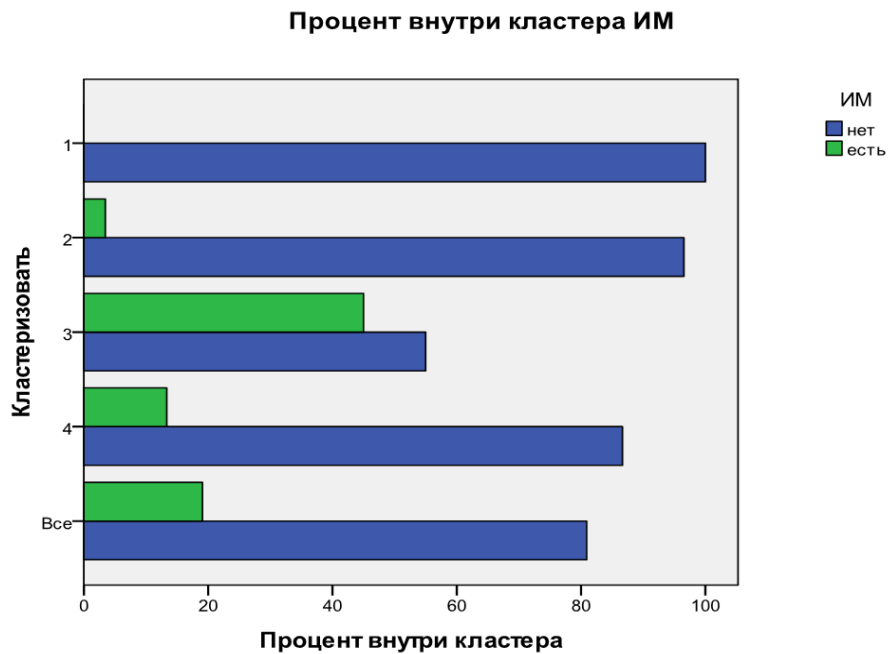


Рисунок 30. Распределение пациентов в зависимости от наличия ИМ в анамнезе

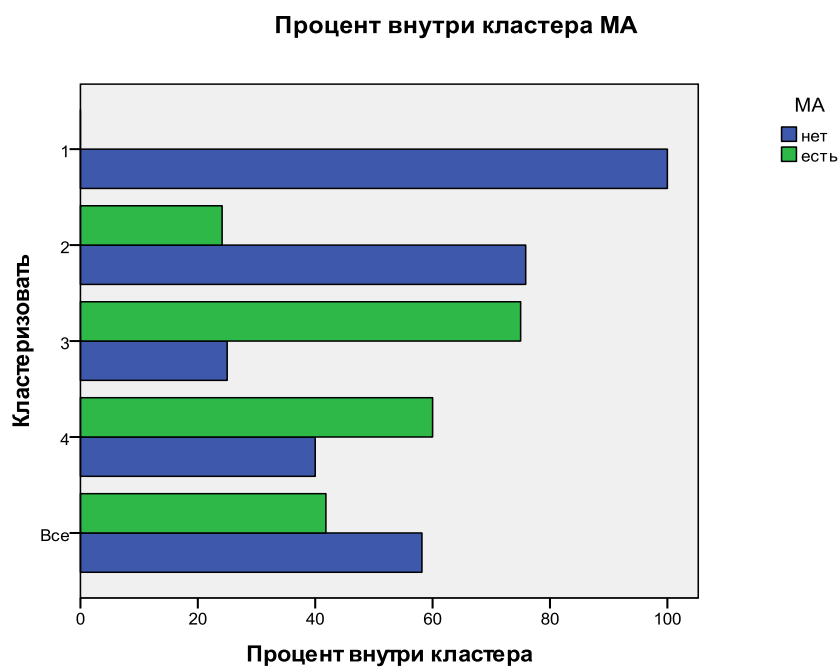


Рисунок 31. Распределение больных в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

В структуру сопутствующих заболеваний пациентов третьего кластера входил сахарный диабет – у 15% больных, артериальная гипертензия – у 100% пациентов, ОНМК в анамнезе – в 27,5% случаях (рис. 32).

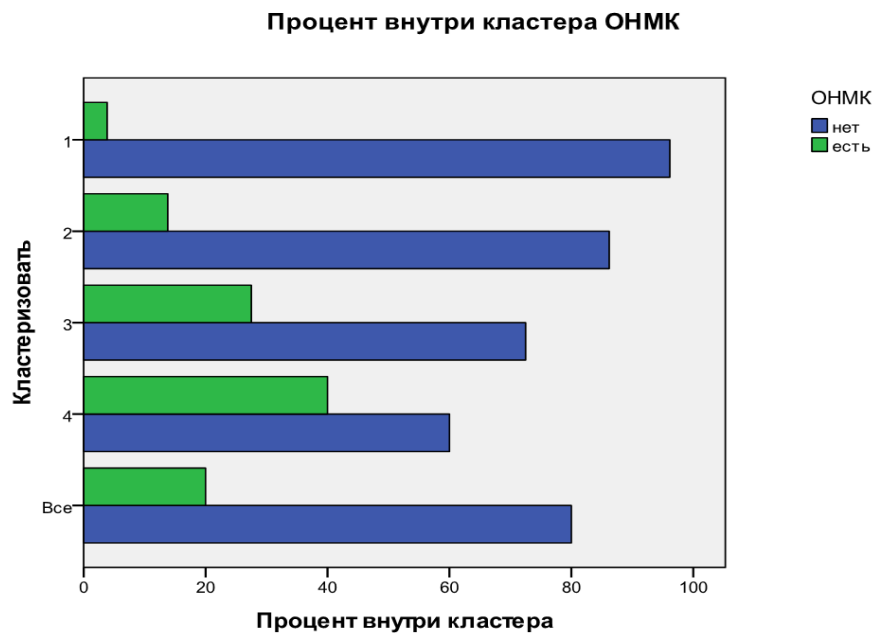


Рисунок 32. Распределение пациентов в зависимости от ОНМК в анамнезе

Представленные данные свидетельствуют о наличии у пациентов третьего кластера наибольшей коморбидности, выражающейся в сочетании двух и более сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В зависимости от значений по шкале NIHSS распределение шло следующим образом: от 5-15 баллов – 40,0% пациентов, 16-20 баллов – 35,0% исследуемых, более 21 балла – у 25,0% больных. Большинство пациентов данной группы имели значение по шкале Рэнкин в 4 балла – 97,5% и в 5 баллов – 2,5%. По шкале Ривермид 1 балл имели 87,5% больных, что свидетельствует о наличии у них высокого уровня функциональной зависимости. Анализ исходов заболевания показал, что у 20,0% больных наступил летальный исход, а у 5% возникло ухудшение состояния. Следовательно, данный кластер представлен пациентами, имевшими самое большое число сопутствующих заболеваний, поэтому мы охарактеризовали его, как группу высокого риска неблагоприятного исхода с высокой степенью коморбидности.

Четвертую кластерную группу составили пациенты, имевшие наибольший возраст на момент заболевания – от 64 до 76, в среднем 70,67(9,75) лет, а также наибольшую длительность времени до проведения тромболитической терапии – 190 минут (59,6) минут.

Также отличием данной группы явился самый высокий уровень глюкозы крови при поступлении – в среднем 10,6 (2,95) ммоль/л. При этом у большинства пациентов – 46,67% значение по шкале ASPECTS составило 7 баллов, а у 26,67% – 6 баллов, что свидетельствует о наличии у них значительного объема ранних ишемических изменений на КТ головного мозга. При анализе сопутствующих заболеваний выявлено наличие сахарного диабета – в 66,7% случаях, артериальной гипертензии – у 100,0% пациентов, инфаркта миокарда в анамнезе – у 13,3% обследованных, перенесенного ОНМК – у 40,0%, фибрилляции предсердий – в 60% наблюдений. Представленные факторы говорят о наличии у пациентов четвертой кластерной группы группы высокой степени коморбидности в отношении анализируемых сердечно-сосудистых заболеваний. Важным отличием также явилось преобладание пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом при поступлении, оцененным по шкале NIHSS в 53,3% случаях более 21 балла, а у 40,0% пациентов значение по данной шкале составило 16-20 баллов. При оценке по шкале Рэнкин установлено преобладание пациентов с 5 баллами (73,3%) и 4 баллами (26,7%), что говорит о высоком уровне функциональной зависимости. При исследовании по индексу мобильности Ривермид отмечено преобладание пациентов с 0 баллами (46,7%) и 1 баллом (53,3%), что также подтверждает высокую степень функциональной зависимости. Анализ исходов заболевания у пациентов данной группы показал самую высокую летальность среди всех кластеров – 86,7%, 6,6% больных имели ухудшение состояния, и лишь у 6,6% пациентов наблюдалось улучшение состояния. Таким образом, четвертый кластер представлен пациентами с высоким риском летального исхода, обусловленным такими факторами, как возраст, длительный период с момента заболевания до проведения тромболизиса, высокие значения гликемии при поступлении, наличие значимого объема ишемических изменений по КТ головного мозга, высокий уровень коморбидности, выраженный неврологический и функциональный дефицит при поступлении. Четвертый кластер обозначен нами как группа летального исхода.

4.3. Результаты ROC-анализа

Для определения диагностической ценности результатов проведенного исследования по выявлению наиболее значимых предикторов, влияющих на исход заболевания при проведении ТЛТ, был использован ROC-анализ. В качестве оценки параметров логистической регрессии использовались следующие показатели: возраст пациентов, время от начала заболевания до проведения ТЛТ, значение по шкале ASPECTS, уровень глюкозы крови при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний (сахарного диабета, инфаркта миокарда в анамнезе, перенесенного ОНМК, фибрилляции предсердий), значение по шкалам NIHSS, Рэнкин и Ривермид при поступлении (табл. 37).

Таблица 37

Оценка параметров логистической регрессии с учетом анализируемых факторов

Параметры	Константа перед переменной	Стандартная ошибка	Критерий Вальда (W)	Уровень значимости	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя	Верхняя
Возраст	-0,050	0,040	1,619	0,203	0,880	1,028
Время от начала заболевания	-0,024	0,012	3,903	0,048	0,954	1,000
ASPECTS	0,299	,268	1,248	0,264	0,798	2,281
Уровень глюкозы	0,028	0,241	0,014	0,907	0,642	1,649
Сахарный диабет	1,158	1,605	0,521	0,471	0,137	74,001
Арт.гипертензия	-18,273	21937,233	0,000	0,999	0,000	.
ИМ	18,798	6698,877	0,000	0,998	0,000	.
ОНМК	0,432	1,332	0,105	0,746	0,113	20,978
Фибр.предсердий	0,295	0,878	0,113	0,737	0,240	7,517
NIHSS	0,060	0,118	0,256	0,613	0,843	1,337
Рэнкин	-1,349	1,154	1,366	0,243	0,027	2,492
Ривермид	1,736	0,973	3,187	0,074	0,844	38,188
Свободный член	27,216	21937,233	0,000	0,999		

По величине критерия Вальда (W) и уровню значимости судили о значимости критерия для его включения в бинарную логистическую регрессию. Низкое значение W и высокое значение уровня значимости (p) явилось основанием для исключения из математической модели на первом этапе следующих факторов:

уровень глюкозы, наличие артериальной гипертензии, наличие перенесенного ИМ и ОНМК в анамнезе, значение по шкале NIHSS при поступлении (табл. 38).

Таблица 38

Оценка параметров логистической регрессии с учетом исключенных факторов на первом этапе

Параметры	Константа перед переменной	Стандартная ошибка	Критерий Вальда (W)	Уровень значимости	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя	Верхняя
Возраст	-0,071	0,030	5,462	0,019	0,878	0,989
Время от начала заболевания	-0,005	0,006	0,596	0,440	0,983	1,007
Aspects	0,395	0,171	5,324	0,021	1,061	2,075
Сахарный диабет	-0,489	0,699	0,490	0,484	0,156	2,413
Фибр.предсердий	-0,867	0,659	1,730	0,188	0,116	1,529
Рэнкин	-1,825	0,783	5,434	0,020	0,035	0,748
Ривермид	1,278	0,608	4,419	0,036	1,090	11,827
Константа	9,798	4,205	5,428	0,020		

На втором этапе из логистической регрессии исключены такие факторы, как время от начала заболевания до проведения ТЛТ, сахарный диабет (табл. 39).

Таблица 39

Параметры логистической регрессии с учетом исключенных на втором этапе факторов

Параметры	Константа перед переменной	Стандартная ошибка	Критерий Вальда (W)	Уровень значимости	95% ДИ для EXP(B)	
					Нижняя	Верхняя
Возраст (X ₁)	-0,066	0,029	5,072	0,024	0,884	0,991
Aspects (X ₂)	0,460	0,182	6,351	0,012	1,108	2,261
Рэнкин (X ₃)	-2,120	0,799	7,044	0,008	0,250	0,574
Ривермид (X ₄)	1,676	0,711	5,558	0,018	1,327	21,576
NIHSS (X ₅)	0,093	0,085	1,542	0,0214	0,948	1,270
Константа	6,997	1,186	2,795	0,095		

Далее проведена оценка результатов построения бинарной логистической регрессии (табл. 40). Процент ожидания исхода заболевания по бинарной логистической регрессии составляет 81,8%.

Построение бинарной логистической регрессии

	Ожидаемые		
	Исход		Процент корректных
	Ухудшение / смерть	Улучшение	
Ухудшение / смерть	17	14	54,8
Улучшение	6	73	92,4
Общий процент			81,8

Логистическая регрессия применена с целью прогнозирования вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. На первом этапе введена зависимая переменная Y , которая может принимать одно из двух значений – ухудшение состояния (0) или улучшение состояния (1), и множество независимых переменных (предикторов) – $X_1, X_2, \dots, X_n$, на основе значений которых вычисляется вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной (приложение 10).

На следующем этапе были определены значения функции $Z(x)$ по следующей формуле: $Z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$

где α - свободный член уравнения,

X_1 –возраст пациента;

X_2 –балл по шкале Aspects;

X_3 – балл по шкале Рэнкин;

X_4 – балл по шкалеРивермид;

X_5 – балл по шкале NIHSS

Используя описанные параметры, проводим 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, $e \approx 2,7182818284$.

Для определения диагностической ценности результатов исследования по прогнозированию эффективности системной тромболитической терапии ишемического инсульта на этапе госпитализации пациентов был использован ROC-анализ (рис. 33).

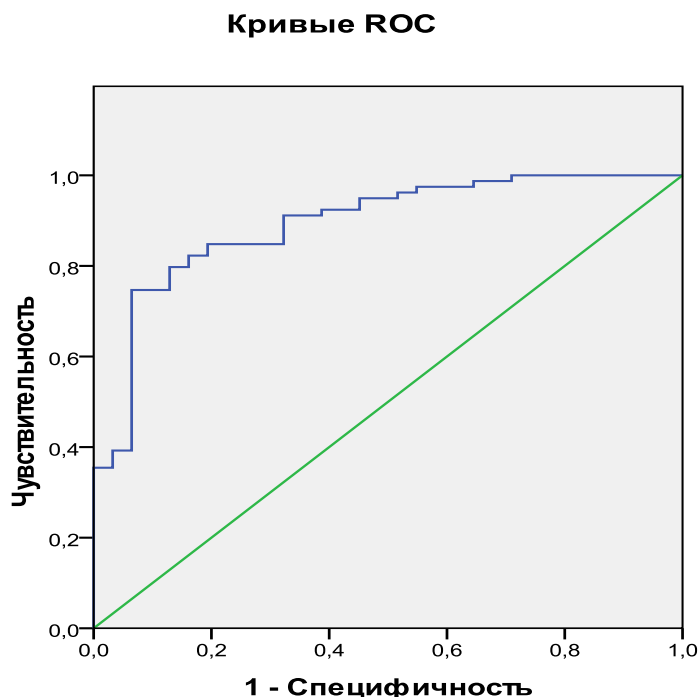


Рисунок 33. Оценка качества прогностической модели с использованием ROC-анализа

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 (приложение 11). Оценка площади под кривой составила значение 0,889, что соответствует очень хорошему качеству математической модели, созданной для прогнозирования исходов тромболитической терапии (табл. 41).

Таблица 41

Оценка площади под кривой

Площадь (AUC)	Стандартная ошибка	Уровень значимости (p)	95% Доверительный интервал	
			нижняя граница	верхняя граница
0,893	0,034	0,000	0,827	0,959

Для оценки оптимального порога отсечения был выбран критерий «Максимальной суммарной чувствительности и специфичности».

В результате расчетов чувствительность (Se) составила 0,7470, а специфичность (Sp) – 0,9350, при пороге отсечения при $Se+Sp=1,6820$.

Порог отсечения установлен при значении P, рассчитанном по бинарной логистической модели:

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

Следовательно, порог отсечения при прогностическом значении вероятности составил 0,7834.

Таким образом, применяя данную математическую модель на практике, можно прогнозировать исход заболевания у пациентов с ишемическим инсультом до проведения системной тромболитической терапии, на этапе принятия врачебного решения при поступлении пациента в профилизируемое сосудистое отделение.

В качестве примера приводится клиническое наблюдение.

Пациент М., 54 года доставлен бригадой скорой медицинской помощи в Региональный сосудистый центр СОКБ с жалобами на нарушение речи, слабость в правой руке и ноге. Учитывая выраженные речевые нарушения, анамнез заболевания был собран со слов родственников. Данные жалобы у пациента возникли 1,5 часа назад. В анамнезе гипертоническая болезнь в течение 2-х лет (гипотензивную терапию регулярно не получал).

Объективно при поступлении: состояние средней степени тяжести, стабильное. Нормостенического телосложения, масса тела 75 кг. В легких дыхание везикулярное, частота дыхательных движений – 19 в минуту, хрипов нет. Гемодинамика стабильная, АД 140 и 80 мм рт.ст., частота сердечных сокращений – 95 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот мягкий, при пальпации безболезненный.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Менингеальных знаков нет. Глазные щели D=S, зрачки симметричны, фотореакция зрачков сохранена. Движения глазных яблок в полном объеме. Нистагма нет. Центральный парез VII, XII черепных нервов справа. Глотание не нарушено. Правосторонняя гемипарезия на все виды чувствительности. Мышечный тонус умеренно повышен в правых конечностях по пирамидному типу. Сила мышц в конечностях: в левых – достаточная, в правых снижена (в руке – 2 балла, в ноге – 3 балла). Сухожильные рефлексы с рук и ног живые, D > S, положительный симптом

Бабинского справа. Грубая сенсо-моторная афазия. По шкале NIHSS – 18 баллов, по шкале Рэнкин – 4 балла, по Ривермид – 1 балл.

Была выполнена компьютерная томография головного мозга, на которой определялись косвенные признаки ОНМК по ишемическому типу в бассейне левой СМА, значение по шкале ASPECTS – 8 баллов. По данным УЗДГ БЦС: признаки атеросклероза БЦС, гемодинамически значимый стеноз ОСА слева 60%. На ЭКГ: синусовый ритм, нормальное положение электрической оси сердца. Биохимический и общеклинический анализы крови в пределах нормы. Больной был экстренно госпитализирован в неврологическое отделение для больных с ОНМК в блок интенсивной терапии. Учитывая наличие показаний, пациенту требовалось решить вопрос о необходимости проведения системного тромболизиса.

С целью прогнозирования исхода заболевания до проведения системной тромболитической терапии нами была применена математическая модель.

Параметры для применения модели:

X1 – возраст пациента – 54 года

X2 – балл по шкале Aspect – 8 баллов

X3 – балл по шкале Рэнкин при поступлении – 4 балла

X4 – балл по шкале Ривермид – 1 балла

X5 – балл по шкале NIHSS – 18 баллов

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

После введения параметров пациента, получаем значение $P = 0,8790$

Значение порога отсечения, рассчитанного по бинарной логистической модели, составляет 0,7834. Следовательно, вероятность улучшения состояния пациента после тромболизиса высокая, поэтому было принято решение о проведении системной тромболитической терапии rt-PA (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг.

Через 30 минут после введения актилизе у пациента отмечен частичный регресс очаговой неврологической симптоматики, выражавшийся в увеличении силы мышц в правых конечностях (в руке до 3-х баллов, в ноге до 4-х баллов). Через сутки пациенту выполнено КТ головного мозга, по данным которой выявлен ишемический инсульт в бассейне левой СМА размерами 25x38x17мм. Пациенту дополнительно проведено: эхокардиография и суточное мониторирование ЭКГ для исключения возможной кардиальной причины инсульта. По данным обследований нарушений внутрисердечной гемодинамики не было выявлено, и пациенту был поставлен клинический диагноз: Ишемический атеротромботический инсульт в бассейне левой СМА. Учитывая стабилизацию состояния, пациент был переведен в отделение, где проводился комплекс реабилитационных мероприятий и программа вторичной профилактики ОНМК. Состояние больного постепенно улучшалось. Через 14 дней пациент был выписан домой в удовлетворительном состоянии. На момент выписки в неврологическом

статусе у больного сохранялась легкая асимметрия нижней лицевой мускулатуры справа, легкий правосторонний гемипарез (до 4-х баллов в правых конечностях), элементы моторной афазии. По шкале NIHSS – 4 балла, по шкале Рэнкин – 2 балла, по шкале Ривермид – 14 балла.

Приведенный клинический пример использования математической модели у пациента с ишемическим инсультом показывает возможность проведения оценки вероятности исхода заболевания до начала тромболитической терапии и тем самым помогает принять решение о необходимости тромболизиса, особенно в тех ситуациях, когда вопрос о его проведении остается спорным. Использование предложенной математической модели, таким образом, способствует принятию врачебного решения относительно целесообразности тромболитической терапии путем прогнозирования ее исхода, что в конечном счете ведет к повышению качества реабилитационных мероприятий у пациентов с ишемическим инсультом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективность внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте была неоднократно продемонстрирована в ряде крупных клинических исследований и представлена результатами метаанализов (Домашенко М.А., Максимова М.Ю. и соавт., 2012; Шамалов Н.А. и соавт., 2014; Hacke W. et al., 2008). Несмотря на это, недостаточная частота проведения тромболизиса при инфаркте мозга до настоящего времени является одной из актуальнейших проблем. Среднее значение данного показателя в сосудистых центрах России составляет порядка 3,3%, при этом в западных странах данный показатель существенно выше и достигает 10% (Скворцова В.И. и соавт., 2018).

Наряду с такими объективными причинами, как позднее поступление в стационар и наличие противопоказаний к системному тромболизису, низкая частота проведения тромболитической терапии сопряжена и с субъективными причинами, такими как неопределенная позиция врача в принятии решения о необходимости проведения данного вида лечения (Dirks M. et al., 2007; Eissa A. et al., 2012). Подтверждением этому является несоответствие между долей пациентов, доставленных в период терапевтического окна, и частотой проведения системного тромболизиса. И данное несоответствие обнаруживается при анализе регистра инсульта во многих странах (Скворцова В.И. и соавт., 2018; Dirks M. et al., 2007).

Использование прогностических компьютеризированных шкал помогает врачу принять решение о необходимости проведения тромболитической терапии в спорных ситуациях. Но несмотря на разработанные в данный момент шкалы для оценки исходов и прогнозирования развития осложнений при проведении системной ТЛТ (DRAGON, SEDAN, SITS, SPAN-100, GRASPS), применение их в силу ряда причин затруднено (Ntaios G. et al., 2015).

С этой целью проведено исследование группы пациентов с ишемическим инсультом, у которых на этапе госпитализации были выявлены факторы, позволяющие прогнозировать исход заболевания на фоне тромболитической терапии, а также разработана математическая модель для совершенствования

системы помощи принятия врачебного решения у пациентов с инсультом. Помимо этого, проведен анализ структуры ОНМК, а также проанализированы показатели летальности и частота проведения процедур системного тромболизиса у пациентов, госпитализированных в ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» в неврологическое отделение для больных с ОНМК. Всего за 2016 г. было госпитализировано 1358 пациентов с ОНМК, большую часть из которых составили пациенты с ишемическим инсультом – 1029 (75,8%). В 2019 г. число госпитализированных пациентов с ОНМК увеличилось по сравнению с 2018 г. на 212 больных, и основной прирост произошел за счет увеличения количества больных с ишемическим инсультом – 150 пациентов.

Пациенты с ОНМК как с геморрагическим, так и с ишемическим инсультом характеризуются наличием тяжелого инвалидизирующего неврологического дефицита и высокой степенью летальности. Проанализирована больничная летальность в группе пациентов с инсультом, госпитализированных в неврологическое отделение СОКБ в период с 2011 по 2021 годы. Установлено, что в 2019 г. произошел прирост больничной летальности от ОНМК на 1,57% в сравнении с 2018 г. Тем не менее, целевой показатель летальности в больнице был достигнут и составлял 12,47% (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%). Рост больничной летальности от ОНМК обусловлен, в первую очередь, тяжестью состояния госпитализированных пациентов и поздней госпитализацией больных, что исключает возможность проведения системной тромболитической терапии в пределах «терапевтического окна».

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%. Доля процедур ТЛТ при ишемическом инсульте в 2019 г. составила 57 (4,7%), что на 19 процедур (1,1%) больше, чем в 2018 г., где данный показатель составил 38 процедур (3,6%).

Учитывая важность и актуальность данной проблемы, было проведено исследование у 225 пациентов, госпитализированных в остром периоде ишемического инсульта в неврологическое отделение СОКБ им. В.Д. Середавина. У 110 из них была проведена тромболитическая терапия в рамках «терапевтического окна». Группу сравнения составили 115 пациентов, которые получали только стандартную терапию ишемического инсульта. Группы пациентов были сопоставимыми по полу, возрасту, характеру инсульта, степени выраженности неврологической симптоматики, размеру и локализации очага ишемии по данным КТ головного мозга.

В зависимости от исхода заболевания больные, получившие ТЛТ, были ранжированы на две группы: I группа – благоприятного исхода, включившая 79 пациентов, у которых отмечен регресс очагового неврологического дефицита по шкалам NIHSS, mRS, Ривермид; II группа – неблагоприятного исхода, включившая 31 пациента, среди которых у 27 пациентов наступил летальный исход, а у 4 пациентов отмечалось ухудшение состояния, выразившееся в нарастании очагового неврологического дефицита.

Установлены следующие факторы, оказывающие наибольшее влияние на исход тромболитической терапии:

1. Возраст пациентов. Анализ течения заболевания позволил установить, что средний возраст пациентов группы неблагоприятного исхода на момент развития симптомов инсульта был значительно больше и составил 70 лет, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где средний возраст составил 62,9(9,5) лет. Полученные результаты соотносятся с данными литературных источников, где подчеркивается, что риск неблагоприятного исхода при ТЛТ увеличивается с возрастом (Курашвили Л.В. и соавт., 2003; Богатырева М.Д., Клочихина О.А., Стаховская Л.В., 2013; Simon J.E. et al., 2004; Antizini A. et al., 2008; Putaala J. et al., 2009). Выявленная тенденция обусловлена тем, что с возрастом повышается количество сопутствующих заболеваний, таких как нарушения ритма сердца, цереброваскулярные заболевания, артериальная гипертензия и, как следствие, возникает более частое развитие осложнений и увеличение смертности, в то время

как в более молодом возрасте данные заболевания встречаются реже.

2. Время от развития симптомов инсульта до проведения системного тромболизиса. В группе пациентов с неблагоприятным исходом средняя длительность симптомов инсульта до проведения ТЛТ составила 181 минуту, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель был меньше и составил 165 минут. Установлено, что более раннее проведение системного тромболизиса сопряжено с его большей безопасностью и эффективностью. Полученные данные полностью соответствуют результатам объединенного анализа исследований, в которых было показано, что отношение шансов благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания было 2,81, в тех же случаях, когда rt-PA вводился в период от 90 до 180 минут, отношение шансов составило 1,55. При дальнейшем увеличении времени от начала заболевания до введения тромболитика вероятность благоприятного исхода снижалась, при этом частота такого осложнения, как геморрагическая трансформация, увеличивалась (Hacke W. et al., 2004). Длительность экспозиции симптомов заболевания влияет на увеличение размеров очага ишемии головного мозга и формирования тяжелого прогрессирующего неврологического дефицита. В экспериментальных моделях установлено, что объем необратимых изменений в ткани мозга быстро увеличивается с течением времени после начала заболевания, при этом до момента восстановления реперфузии ежеминутно погибает порядка двух миллионов нейронов (Meng X. et al., 2004).

3. Степень тяжести неврологического дефицита. В исследуемой популяции пациентов с ишемическим инсультом немаловажным является фактор степени выраженности неврологической симптоматики на момент госпитализации пациентов, оцененной с помощью шкалы NIHSS. Пациенты в группе неблагоприятного исхода имели среднюю оценку по шкале NIHSS при поступлении в 19,5 баллов, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где среднее значение составило 15 баллов. В группе пациентов с неблагоприятным исходом преобладали лица с умеренно тяжелым неврологическим дефицитом (16-20 баллов по шкале NIHSS) – 41,9% ($p = 0,0693$), в отличие от группы пациентов с

благоприятным исходом, в которой большинство составляли больные с неврологическим дефицитом средней степени тяжести (5-15 баллов по шкале NIHSS) – 46,8(5,6) пациентов. Полученные данные подтвердили ранее проведенные исследования, согласно которым вероятность лучшего функционального восстановления выше у пациентов со значением по шкале NIHSS менее 10 баллов (Adams H.P. et al., 2007).

4. Оценка ранних КТ-признаков ишемии мозга с применением шкалы ASPECTS. В группе пациентов с неблагоприятным исходом среднее значение по указанной шкале составило 7,9 баллов, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель был 8,9 балла. В литературе имеются данные, что значение по шкале ASPECTS менее 7 баллов сопряжено с неблагоприятным прогнозом вследствие высокого риска развития симптомных внутримозговых кровоизлияний (Dzialowsky I. et al., 2006).

5. Уровень глюкозы крови при поступлении. В результате проведенного анализа выявлено, что в группе пациентов неблагоприятного исхода средний уровень глюкозы на момент поступления составил 8,7 ммоль/л, в отличие от пациентов группы благоприятного исхода, где данный показатель был на уровне 8,1 ммоль/л. Значимость данного показателя определяется тем, что гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий сосудов и сопровождается достижением собственной фибринолитической активности крови, а это в свою очередь затрудняет процесс восстановления жизнедеятельности нейронов даже при условии полной реканализации после ТЛТ (Luan D. et al., 2019).

С целью повышения эффективности системного тромболизиса и для прогнозирования исходов у пациентов с ишемическим инсультом была разработана математическая модель прогнозирования исходов тромболитической терапии.

На первом этапе создания модели нами применен кластерный анализ для формализации всех анализируемых показателей на однородные группы – кластеры. В процессе кластерного анализа удалось установить, что наиболее значимым показателем в оценке исходов системного тромболизиса, является

возраст пациента. При этом «границей» между двумя пациентскими группами является возраст 64 лет. Таким образом, учитывая возраст пациента, можно предсказать исход заболевания, и качество предсказания оценивается в 71,8%. Тем не менее, ориентироваться только на возраст пациента недостаточно, поэтому далее был применен двухэтапный кластерный анализ. Для анализа использовались такие факторы, как возраст пациента на момент проведения реперфузионного лечения, значение по шкале ASPECTS, время от начала заболевания до проведения тромболизиса, уровень гликемии при поступлении, наличие сопутствующих заболеваний, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS, а также уровень функциональной независимости по шкале Рэнкин и индексу мобильности Ривермид. В процессе анализа были сформированы 4 кластера: первый – группа пациентов с выраженным неврологическим дефицитом при поступлении, второй – группа благоприятного исхода, третий – группа пациентов с высокой степенью коморбидности, четвертый – группа летального исхода.

Особенностью первого кластера, который представлен 26 пациентами (23,6%), явилась выраженность очагового неврологического дефицита при поступлении. У 38,5% пациентов данного кластера оценка по шкале NIHSS при поступлении составила более 21 балла, что соответствует тяжелому инсульту, и у 38,5% пациентов значение по данной шкале составило 16-20 баллов, что свидетельствует об умеренно тяжелых клинических проявлениях инсульта.

Второй кластер был представлен пациентами самого молодого возраста. В данной группе среднее значение возраста пациентов на момент заболевания составило – 60,97 лет (SD– 8,24). Кроме этого, в данном кластере у большинства пациентов (79,3%) значение по шкале ASPECTS составило 10 баллов, что говорит об отсутствии у них ишемических изменений по КТ головного мозга. Следующей важной особенностью данной группы является отсутствие выраженного неврологического дефицита при поступлении: у большинства пациентов (69,0%) значение по шкале NIHSS составило от 5 до 15 баллов. Помимо этого, данный кластер характеризовался самым высоким уровнем функциональной независимости пациентов при поступлении: по шкале Рэнкин – 82,6% пациентов

имели значение 4 балла, по индексу Ривермид у 37,9% пациентов выявлено 2 балла и у 34,5% пациентов – 3 балла. Но наибольшее значение данной группы – отсутствие в ней больных с летальным исходом. Таким образом, по совокупности перечисленных критериев данный кластер можно охарактеризовать как группу благоприятного исхода на фоне проведения ТЛТ.

Особенностью третьего кластера явилось наличие у большинства больных сочетания двух и более сопутствующих заболеваний: фибрилляции предсердий – в 75% случаях, перенесенный инфаркта миокарда – у 45% обследованных, сахарный диабет – у 15% больных, артериальная гипертензия – у 100% пациентов, ОНМК в анамнезе – в 27,5% случаях. Следовательно, данный кластер можно охарактеризовать как группу пациентов с высокой степенью коморбидности.

Четвертый кластер представлен пациентами с наибольшим возрастом на момент заболевания – 70,67 лет (SD– 9,75). Кроме этого, у пациентов данной группы отмечался самый большой период до проведения системного тромболизиса – 190 минут (SD– 59,6). Следующей важной особенностью данного кластера было наличие самого высокого уровня гликемии при поступлении – 10,6 ммоль/л (SD – 2,95). При этом большая часть пациентов (46,67%) имела значение по шкале ASPECTS 7 баллов, что соответствует наличию у них значимых ранних ишемических изменений на КТ головного мозга. Другой отличительной особенностью данного кластера было преобладание в ней пациентов с выраженным неврологическим дефицитом при поступлении: в 53,3% случаев значение по NIHSS составило более 21 балла. Помимо перечисленных факторов, данный кластер представлен пациентами с высоким уровнем функциональной зависимости: по шкале Рэнкин у 73,3% пациентов – 5 баллов, по индексу Ривермид у 53,33% - 1 балл. Главная же особенность данной кластерной группы состояла в самой высокой летальности пациентов – 86,66%, в связи с чем перечисленные выше факторы можно расценить как предикторы неблагоприятного исхода системного тромболизиса.

С целью определения диагностической ценности результатов представленного исследования и для выявления наиболее важных факторов,

определяющих исход заболевания при проведении системного тромболизиса, был использован ROC-анализ. Логистической регрессии подверглись следующие показатели: возраст пациентов, 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 исключения на втором этапе из логистической регрессии ряда факторов, были получены следующие наиболее значимые параметры: возраст, значение по шкале ASPECTS, значение по шкале Рэнкин, значение по индексу Ривермид, значение по шкале NIHSS.

После оценки результатов построения бинарной логистической регрессии установлено, что процент предсказания исхода ТЛТ составляет 81,8%.

Используя описанные выше показатели, была проведена оценка 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, $e \approx 2,7182818284$.

Далее для определения диагностической ценности результатов исследования был использован ROC-анализ, по результатам которого можно сказать, что разработанная модель обладает хорошей чувствительностью и специфичностью и, следовательно, может применяться в практической работе.

Помимо графика ROC-кривой, была использована характеристика площади под кривой ROC AUC – Area under ROC, которая составила 0,889, что соответствует очень хорошему качеству математической модели, необходимому для прогнозирования исходов системного тромболизиса при ишемическом инсульте. С целью оценки оптимального порога отсечения был выбран критерий «Максимальной суммарной чувствительности и специфичности». Порог отсечения при прогностическом значении вероятности имел значение 0,7834.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Математическая модель была апробирована у пациентов с ишемическим инсультом. Применение математической модели позволяет прогнозировать исход заболевания, выполнять тромболитическую терапию с высокой эффективностью, осуществлять персонифицированный подход к пациенту. Все это показывает необходимость использования модели у пациентов в сосудистых центрах и первичных сосудистых отделениях. Кроме этого, модель может найти применение в базе медицинских информационных систем («БАРС»), а также в приложениях для мобильных устройств, что позволило бы в кратчайшие 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 Самары и Самарской области.

Таким образом, полученные данные подтверждают целесообразность интегрирования математической модели в реализацию системы принятия врачебного решения о необходимости проведения системного тромболизиса на основе объективной комплексной оценки результатов исследования у пациентов в остром периоде ишемического инсульта.

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% ($p = 0,002$). 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(4,8), 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антитромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танамян, М. А. Домашенко. – Москва, 2009. – 224 с.
2. Батищева, Е. И. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клинико-радиологические варианты, факторы риска, влияние на ранний клинический исход: специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискания ученой степени доктора медицинских наук / Батищева Елена Ивановна. – Москва, 2009. – 46 с.
3. Богатырева, М. Д. Эпидемиология инсульта в Ставропольском крае / М. Д. Богатырева, О. А. Ключихина, Л. В. Стаховская // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 91–92.
4. Бокерия, Л. А. Результаты стентирования внутренних сонных артерий с изолированным атеросклеротическим стенозом / Л. А. Бокерия, К. В. Петросян, Б. З. Махалдиани [и др.] // Анналы хирургии. – 2018. – № 23 – С. 14–19.
5. Верещагин, Н. В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н. В. Верещагин // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С. 19–20.
6. Верещагин, Н. В. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Н. В. Верещагин, М. А. Пирадов, З. А. Суслина. – Москва : Интермедика, 2002. – 208 с.
7. Верещагин, Н. В. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы / Н. В. Верещагин, Ю. Я. Варакин // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2001. – № 1, прил. Инсульт. – С. 34–40.
8. Виберс, Д. О. Инсульт : клиническое руководство : пер. с англ. 2-е изд. испр. и доп. / Д. О. Виберс, В. Фейгин, Р. Д. Браун. – Москва : Бином, 2005. – 608 с.
9. Виленский, Б. С. Инсульт – современное состояние проблемы / Б. С. Виленский // Неврологический журнал. – 2008. – Т. 13, № 2. – С. 4–10.

10. Виленский, Б. С. Прогнозирование исходов инсульта неправомерно / Б. С. Виленский // Неврологический журнал. – 2008. – Т. 13, № 1. – С. 52–53.
11. Виленский, Б. С. Современная тактика борьбы с инсультом / Б. С. Виленский. – Санкт-Петербург : Фолиант, 2005. – 288 с.
12. Виноградова, Т. Е. Эпидемиология и хирургическая профилактика ишемического инсульта : специальность 14.00.44 «Сердечно–сосудистая хирургия», специальность 14.00.13 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Виноградова Татьяна Евгеньевна ; Новосибирский науч.-исслед. институт патологии кровообращения МЗ РФ. – Новосибирск, 2006. – 36 с.
13. Возможности мультимодальной нейровизуализации для оптимизации тромболитической терапии при ишемическом мозговом инсульте / М. М. Одинак, И. А. Вознюк, С. Н. Янишевский [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 9–15.
14. Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области / Е. В. Праздничкова, А. М. Алашеев, А. А. Белкин [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 33–36.
15. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболиза при лечении ишемического инсульта у пациентов с окклюзией артерий крупного калибра / В. И. Скворцова, Г. Н. Голухов, Ю. Д. Волынский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 32–40.
16. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход / Д. Р. Хасанова, М. Н. Калинин, М. М. Ибатуллин [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2019. – № 13(2). – С. 47–59.
17. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. – Москва : Высшая школа, 2003. – 479 с.

18. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – Москва : Медицина, 2001. – 328 с.
19. Гусев, Е. И. Неврология и нейрохирургия / Е. И. Гусев, А. Н. Коновалов, В. И. Скворцова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 608 с. : ил.
20. Гусев, Е. И. Проблема инсульта в России / Е. И. Гусев // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 9. – С. 3–5.
21. Гусев, Е. И. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 8. – С. 1–11.
22. Гусев, Е. И. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, В. В. Крылов // Неврологический вестник. – 2007. – Т. XXXIX, вып. 1. – С. 128–133.
23. Демин, Т. В. Опыт применения внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте / Т. В. Демин, М. В. Сайхунов, Д. Р. Хасанова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2010. – № 1. – С. 42–46.
24. Динамика восстановления когнитивного дефицита у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта / С. В. Котов, В. А. Борисова, Е. В. Слюнькова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 11. – С. 26–32.
25. Дыхательная недостаточность в остром периоде церебрального инсульта: факторы риска и механизмы развития / А. Г. Чучалин, Е. И. Гусев, М. Ю. Мартынов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 7. – С. 7–16.
26. Инсульт : руководство для врачей / ред. Л. В. Стаховская, С. В. Котов. – Москва : МИА, 2014. – 400 с.
27. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под. ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

28. Кадыков, А. С. Ранняя реабилитация больных, перенесших инсульт. Роль медикаментозной терапии / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова // Нервные болезни. – 2014. – Т. 1. – С. 22–25.
29. Кадыков, А. С. Сосудистые заболевания головного мозга / А. С. Кадыков, Н. В. Шахпаронова. – Москва : Миклош, 2010. – 190 с.
30. Кардиогенный и ангиогенный церебральный эмболический инсульт (физиологические механизмы и клинические проявления) / Ю. Л. Шевченко, М. М. Одинак, А. Н. Кузнецов [и др]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 272 с.
31. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / [В. В. Алферова, А. А. Белкин, И. А. Вознюк и др.] ; под редакцией проф. Л. В. Стаховской ; Национальная ассоциация по борьбе с инсультом и др. – Москва : [б. и.], 2017. – 196 с.
32. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Всероссийское общество неврологов. – Москва, 2015. – 26 с.
33. Курашвили, Л. В. Современное представление о перекисном окислении липидов и антиоксидантной системе при патологических состояниях: методическое пособие / Л. В. Курашвили, А. Косой, И. Р. Захарова. – Пенза: Институт усовершенствование врачей МЗ РФ, 2003. – 32 с.
34. Ланг, Т. А. Как описывать статистику в медицине / Т. А. Ланг, М. Сесик. – Москва, 2011. – 480 с.
35. Леонов, В. П. Требования и рекомендации по описанию и использованию статистического анализа в исследованиях / В. П. Леонов // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – № 1. – С. 72–76.
36. Максименя, Г. Г. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для проведения тромболизиса / Г. Г. Максименя, А. Д. Карман // Военная медицина. – 2015. – № 2. – С. 114–121.

37. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. А. Лоскутников [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 53–58.
38. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика / З. А. Суслина, Т. С. Гулевская, М. Ю. Максимова [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 536 с.
39. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте / Хосе М. Вальдуэза [и др.] ; под общ. ред. В. Г. Лелюка, Л. В. Губского ; пер. с англ. [И. М. Класс, А. В. Алымов]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2012. – 605 с. : ил.
40. Неотложные состояния в неврологии : тр. Всерос. рабочего совещ. неврологов России / под ред. Н.В. Верещагина [и др.]. – Орел ; Москва : Фавор, 2002. – 426 с. : ил.
41. Новикова, Л. Б. Реперфузионная терапия ишемического инсульта / Л. Б. Новикова, А. П. Акопян, К. М. Шарапова, Э. М. Колчина // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. – №19. – С. 12–16.
42. Опыт системного тромболизиса в лечении пациентов с ишемическим инсультом / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. А. Лоскутников [и др.] // Актуальные вопросы неврологии. – 2012. – № 4. – С. 2–6.
43. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – № 12(3). – С. 5–12.
44. Парфенов, В. А. Вторичная профилактика церебрального инфаркта / В. А. Парфенов // Клиническая геронтология. – 2005. – Т. 11, № 8. – С. 3–8.
45. Парфенов, В. А. Ишемический инсульт / В. А. Парфенов, Д. Р. Хасанова. – Москва : МИА, 2012. – 298 с.
46. Парфенов, В. А. Четырнадцатая Европейская конференция по инсульту / В. А. Парфенов // Неврологический журнал. – 2005. – Т. 10, № 6. – С. 53–58.

47. Патология сонных артерий и проблема ишемического инсульта (клинические, ультразвуковые и гемодинамические аспекты) / под ред. Д. Н. Джибладзе. – Москва, 2002. – 169 с.
48. Петри, А. Наглядная медицинская статистика / А. Петри, К. Сэбин ; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – Москва : ГОЭТАР-Медиа, 2010. – 168 с.
49. Пизова, Н. В. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения в молодом возрасте: диагностика и лечение / Н. В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2012. – № 4. – С. 34–38.
50. Пирадов, М. А. Кардионеврология / М. А. Пирадов, А. В. Фонякин. – Москва : Диалог, 2008. – 380 с.
51. Пирадов, М. А. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта / М. А. Пирадов, М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова // Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии / под ред. М. А. Пирадова, С. Н. Иллариошкина, М. М. Танашян. – Москва : АТМО, 2015. – Т. 2. – С. 9–45.
52. Покровский, А. В. Ишемический инсульт можно предупредить / А. В. Покровский, В. А. Кияшко // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 12. – С. 691.
53. Покровский, А. В. Оперативное лечение при атеросклеротическом стенозе внутренней сонной артерии как профилактика ишемического инсульта / А. В. Покровский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Прил. Инсульт. – С. 32–33.
54. Покровский, А. В. Профилактика ишемического инсульта: хирургия магистральных артерий головы / А. В. Покровский, С. М. Темиряев // Труды I Национального конгресса «Кардионеврология». – Москва, 2008. – С. 27–30.
55. Покровский, А. В. Сравнительный анализ отделенных результатов каротидной эндартерэктомии в зависимости от методики операции / А. В. Покровский, Г. И. Кунцевич, Д. Ф. Белоярцев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 93–99.

56. Проблема инсульта в Российской Федерации / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, В. В. Киликовский [и др.] // Качество жизни. – 2006. – № 2(13). – С. 10–14.
57. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва : Медиа Сфера, 2006. – 305 с.
58. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов, К. В. Анисимов [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2010. – Т. 110, № 12-2, спец. вып. Инсульт. – С. 17–22.
59. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области / Е. В. Праздничкова, А. М. Алашеев, А. А. Белкин [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 9(123). – С. 76–80.
60. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова, Г. Н. Голухов, Л. В. Губский [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2006. – Т. 106, № 12. – С. 24–31.
61. Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. А. Лоскутников [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2008. – № 2. – С. 5–12.
62. Скворцова, В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы / В. И. Скворцова // Неврологический журнал. – 2001. – Т. 6, № 3. – С. 4–9.
63. Скворцова, В. И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сб. метод. рекомендаций, программ, алгоритмов / В. И. Скворцова. – Москва : Литтерра, 2008. – 194 с.
64. Скворцова, В. И. Современные подходы к ведению больных со стенозами сонных артерий / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов // Consilium medicum. – 2009. – № 8. – С. 11–14.

65. Скворцова, В. И. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов // *Consilium medicum*. – 2010. – № 13. – С. 19–22.
66. Скворцова, В. И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, Н. Ю. Айриян // *Consilium medicum*. – 2005. – № 1, прил. – С. 10–12.
67. Скворцова, В. И. Эпидемиология церебрального инсульта в РФ / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская // Материалы Всероссийской науч.-практич. конф. «Нарушения мозгового кровообращения». – Иркутск, 2011. – С. 7–15.
68. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сб. метод. рек. / под ред. В. И. Скворцовой ; Минздравсоцразвития РФ, ГОУ «РГМУ», НИИ инсульта. – Москва : Литтерра, 2008. – 192 с.
69. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // *Профилактическая медицина*. – 2018. – № 21(1). – С. 4–10.
70. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений / А. С. Жалялов, А. Н. Баландина, А. Д. Купраш [и др.] // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. – 2017. – Т. 16, № 1. – С. 69–82.
71. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская, В. Г. Лелюк [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции. Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями. – Ярославль, 2011. – С. 13–33.
72. Суслина, З. А. Инсульт: оценка проблемы (15 лет спустя) / З. А. Суслина, М. А. Пирадов, М. А. Домашенко // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2014. – Т. 114, № 11. – С. 5–13.

73. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антитромботическая терапия / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова. – Москва, 2005. – 248 с.
74. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: принципы лечения в острейшем периоде / З. А. Суслина // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – Т. 1. – С. 14–18.
75. Суслина, З. А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь / З. А. Суслина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – Спец. вып. Инсульт. – С. 36–37.
76. Суслина, З. А. Клинико-эпидемиологические исследования – перспективное направление изучения церебральной патологии (сообщение первое) / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2009. – Т. 3, № 3. – С. 4–11.
77. Суслина, З. А. Лечение ишемического инсульта / З. А. Суслина // Лечение нервных болезней. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 3–8.
78. Суслина, З. А. Профилактика нарушений мозгового кровообращения / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин // Очерки ангионеврологии / под ред. З. А. Суслиной. – Москва : Атмосфера, 2005. – 368 с.
79. Суслина, З. А. Сосудистые заболевания головного мозга. Этиология. Патогенетические механизмы. Профилактика / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – Москва : МЕДпресс-информ, 2009. – 356 с.
80. Суслина, З. А. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 22–28.
81. Танащян, М. М. Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения / М. М. Танащян // Атмосфера. Нервные болезни. – 2004. – № 1. – С. 26–32.
82. Танащян, М. М. Цереброваскулярные заболевания и персонифицированная профилактика / М. М. Танащян, А. А. Раскуражев, А. А. Корнилова // Профилактическая медицина. – 2021. – № 24(2). – С. 76–81.

83. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом / Н. А. Шамалов, К. В. Анисимов, М. А. Кустова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 3. – С. 61–68.
84. Федин, А. И. Интенсивная терапия ишемического инсульта. Руководство для врачей / А. И. Федин, А. И. Румянцева. – Москва : Медицинская книга, 2004. – 284 с. : ил.
85. Хейсс, В. Д. Исследование пенумбры как основной мишени при терапии ишемического инсульта / В. Д. Хейсс // Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 9, прил. Инсульт. – С. 11–14.
86. Чанг, Д. Б. Поздние инсульты у больных после каротидной эндартерэктомии / Д. Б. Чанг, Т. А. Стейк // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С. 410–414.
87. Шамалов, Н. А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России / Н. А. Шамалов // Фарматека. – 2015. – № 9. – С. 14–19.
88. Шток, В. Н. Фармакотерапия в неврологии : практическое руководство / В. Н. Шток. – 3-е изд., стер. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2003. – 301 с.
89. Шурдумова, М. Х. Исследование иммунновоспалительных маркеров развития атеротромботического ишемического инсульта и механизмов реализации ишемического повреждения головного мозга : специальность 14.01.11 «Нервные болезни» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Шурдумова Марина Хасановна. – Москва, 2011. – 23 с.
90. Ямагучи, Т. Современное состояние проблемы острого ишемического инсульта в Японии: результаты общенационального госпитального исследования 1999-2000 / Т. Ямагучи // Журналу неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2003. – Т. 103, № 9, прил. Инсульт. – С. 72–74.

91. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49. – P. e46–e110.
92. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke / O. A. Berkhemer, P. S. Fransen, D. Beumer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(1). – P. 11–20.
93. A simple risk index and thrombolytic treatment response in acute ischemic stroke / B. Obviagele, M. J. Reeves, M. Nasiri [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 848–854.
94. American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / W. J. Powers, C. P. Derdeyn, J. Biller [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(3). – P. 3020–3035.
95. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke / H. Ay, K. L. Furie, A. Singhal [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2005. – Vol. 58(5). – P. 688–697.
96. Association between hemorrhagic transformation after endovascular therapy and poststroke seizures / A. Thevathasan, J. Naylor, L. Churilov [et al.] // *Epilepsia*. – 2018. – Vol. 59. – P. 403–409.
97. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials / W. Hacke, G. Donnan, C. Fieschi [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 363. – P. 768–774.
98. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry / I. Dzialowski, J. H. Pexman, P. A. Barber [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 75–79.
99. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous? / C. Lei, B. Wu, M. Liu [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 23. – P. 2767–2772.

100. Barber, P. A. Magnetic Resonance Imaging of Ischemia Viability Thresholds and the Neurovascular Unit / P. A. Barber // *Sensors*. – 2013. – Vol. 13. – P. 6981–7003.
101. Changes in European Label and Guideline Adherence After Updated Recommendations for Stroke Thrombolysis: Results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry / N. Anani, M. V. Mazya, O. Bill [et al.] // *Circ. Cardiovasc Qual Outcomes*. – 2015. – Oct., vol. 8(6 Suppl 3). – P. S155–S162.
102. Characterizing the diffusion/perfusion mismatch in experimental focal cerebral ischemia / X. Meng, M. Fisher, Q. Shen [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2004. – Feb., vol. 55(2). – P. 207–212.
103. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke / O. Y. Bang, J. L. Saver, S. J. Kim [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2235–2239.
104. CT angiography source images predict final infarct extent in patients with basilar artery occlusion / V. Puetz, P. N. Sylaja, M. D. Hill [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2009. – Vol. 30. – P. 1877–1883.
105. Diffusion and perfusion weighted MRI response to thrombolysis in stroke / M. W. Parsons, P. A. Barber, J. Chalk [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2002. – Vol. 51. – P. 28–37.
106. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative / G. C. Fonarow, X. Zhao, E. E. Smith [et al.] // *JAMA*. – 2014. – Vol. 311. – P. 1632–1640.
107. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset / A. J. Furlan, D. Eyding, G. W. Albers [et al.] ; DEDAS Investigators // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1227–1231.
108. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study / M. Paciaroni, G. Agnelli, F. Corea [et al.] // *Stroke*. – 2008. – Vol. 39. – P. 2249–2256.

109. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials / J. Emberson, K. R. Lees, P. Lyden [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 1929–1235.
110. Efficacy and Safety of Intravenous Thrombolysis in Patients with Unknown Onset Stroke: A Meta-Analysis / D. Luan, Y. Zhang, Q. Yang [et al.]. – Text : electronic // *Behav. Neurol.* – 2019. – Sep. 3, vol. 2019. – 5406923. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31565095/> (date of access: 09.12.2022).
111. Eissa, A. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke / A. Eissa, I. Krass, B. V. Bajorek // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2012. – Vol. 37(4). – P. 399–409.
112. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection / B. C. Campbell, P. J. Mitchell, T. J. Kleinig [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(11). – P. 1009–1018.
113. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials / M. Goyal, B. K. Menon, W. H. van Zwam [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 387. – P. 1723–1731.
114. Engelter, S. T. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 80 versus 80 years of age – a systematic review across cohort studies / S. T. Engelter, L. H. Bonati, P. A. Lyrer // *Age Ageing*. – 2006. – Vol. 35. – P. 572–580.
115. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized trial / S. M. Davis, G. A. Donnan, M. W. Parsons [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2008. – Apr., vol. 7(4). – P. 299–309.
116. Extent of early ischemic changes on computed tomography (ct) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II / I. Dzialowski, M. D. Hill, S. B. Coutts [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 973–978.

117. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke / P. Amarenco, P. C. Lavallée, L. Monteiro Tavares [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 378. – P. 2182–2190.
118. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction / V. Terruso, M. D'Amelio, N. Di Benedetto [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2009. – Vol. 33. – P. 261–265.
119. Guidelines for the Early Management of Adults with Ischemic Stroke: A Guideline from the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists / H. P. Adams, G. Jr. del Zoppo, M. J. Alberts [et al.] // *Stroke.* – 2007. – Vol. 38. – P. 1655–1711.
120. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association / E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Jr. Adams [et al.] ; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology // *Stroke.* – 2013. – Mar., vol. 44(3). – P. 870–947.
121. 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 / W. J. Powers, A. A. Rabinstein, T. Ackerson [et al.] // *Stroke.* – 2019. – Dec., vol. 50(12). – P. e344–e418.
122. Hemorrhage in the Interventional Management of Stroke study / IMS Study Investigators // *Stroke.* – 2006. – Mar., vol. 37(3). – P. 847–851.
123. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans / G. C. Jickling, D. Liu, B. Stamova [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2014. – vol. 34. – P. 185–199.

124. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic? / C. Berger, M. Fiorelli, T. Steiner [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1330–1335.
125. Hypoattenuation on CT angiographic source images predicts risk of intracerebral hemorrhage and outcome after intra-arterial reperfusion therapy / L. H. Schwamm, E. S. Rosenthal, C. J. Swap [et al.] // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1798–1803.
126. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion/diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, doubleblind, placebo-controlled study / W. Hacke, A. J. Furlan, Y. Al-Rawi [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8(2). – P. 141–150.
127. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous / J. H. Park, Y. Ko, W. J. Kim [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 421–426.
128. Is intravenous recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) safe for use in patients over 80 years old with acute ischaemic stroke? The Calgary experience / J. E. Simon, D. L. Sandler, J. H. Pexman [et al.] // *Age Ageing*. – 2004. – Vol. 33(2). – P. 143–149.
129. IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial / P. Sandercock, J. M. Wardlaw, R. L. Lindley [et al.] // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379(9834). – P. 2352–2363.
130. Johnston, S. C. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling / S. C. Johnston, S. Mendis, C. D. Mathers // *Lancet Neurol.* – 2009. – Vol. 8(4). – P. 345–354.
131. Kaur, H. Drug therapy in stroke: from preclinical to clinical studies / H. Kaur, A. Prakash, B. Medhi // *Pharmacology*. – 2013. – Vol. 92(5-6). – P. 324–334.
132. Kim, A. S. Temporal and geographic trends in the global stroke epidemic / A. S. Kim, S. C. Johnston // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(6 Suppl 1). – P. 123–125.

133. Laminin chain expression suggests that laminin-10 is a major isoform in the mouse hippocampus and is degraded by the tissue plasminogen activator/plasmin protease cascade during excitotoxic injury / J. A. Indyk, Z. L. Chen, S. E. Tsirka [et al.] // *Neuroscience*. – 2003. – Vol. 116. – P. 359–371.
134. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute Stroke / T. Neumann-Haefelin, S. Hoelig, J. Berkefeld [et al.] // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2463–2466.
135. Lewandowski, C. Lessons learned from multicenter randomized clinical trials with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke / C. Lewandowski, S. Lotfipour // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – May-Aug., vol. 11(3-4). – P. 125–136.
136. Lo, E. H. tPA and proteolysis in the neurovascular unit / E. H. Lo, J. P. Broderick, M. A. Moskowitz // *Stroke*. – 2004. – Vol. 35(2). – P. 354–356.
137. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study / G. W. Albers, V. N. Thijs, L. Wechsler // *Ann. Neurol.* – 2006. – Nov., vol. 60(5). – P. 508–517.
138. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients. A meta-analysis / E. A. Mistry, A. M. Mistry, M. O. Nakawah [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. 2450–2456.
139. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2009. – Vol. 27(5). – P. 502–508.
140. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? / G. Ntaios, V. Papavasileiou, P. Michel [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46(3). – P. 899–908.
141. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: The DRAGON score / D. Strbian, A. Meretoja, F. J. Ahlhelm [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78(6). – P. 427–432.

142. Predictors and impact of hemorrhagic transformations after endovascular thrombectomy in patients with acute large vessel occlusions / Y. B. Lee, W. Yoon, Y. Y. Lee [et al.] // *J. Neurointerv. Surg.* – 2018. – Vol. 11. – P. 469–473.
143. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis / C. S. Kidwell, J. L. Saver, J. Carneado [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 717–724.
144. Promoting Acute Thrombolysis for Ischaemic Stroke (PRACTISE) / M. Dirks, L. W. Niessen, R. Huijsman [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2007. – May, vol. 2(2). – P. 151–159.
145. Puetz, V. Extent of hypoattenuation on ct-angiography source images predicts functional outcome in patients with basilar artery occlusion / V. Puetz, P. N. Sylaja, S. B. Coutts [et al.] // *Stroke.* – 2008. – Vol. 39(9). – P. 2485–2490.
146. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke / M. Goyal, A. M. Demchuk, B. K. Menon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(11). – P. 1019–1030.
147. Reperfusion after severe local perfusion deficit precedes hemorrhagic transformation: an MRI study in acute stroke patients / J. Fiehler, C. Remmele, T. Kucinski [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2005. – Vol. 19. – P. 117–124.
148. Risk assessment of hemorrhagic transformation of acute middle cerebral artery stroke using multimodal CT / K. Lin, W. E. Zink, A. J. Tsiouris [et al.] // *J. Neuroimaging.* – 2012. – Vol. 22. – P. 160–166.
149. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies / W. N. Whiteley, K. B. Slot, P. Fernandes [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 2904–2909.
150. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) / V. Larrue, R. R. von Kummer, A. Muller [et al.] // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 438–441.

151. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis / W. N. Whiteley, J. Emberson, K. R. Lees [et al.] / *Lancet Neurol.* – 2016. – Vol. 15 (9). – P. 925–933.
152. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator / B. K. Menon, J. L. Saver, S. Prabhakaran [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43(9). – P. 2293–2299.
153. Rothwell, P. M. Recent advances in management of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes / P. M. Rothwell, A. Buchan, S. C. Johnston // *Lancet Neurol.* – 2006. – Vol. 5. – P. 323–331.
154. SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITSISTR / N. Ahmed, N. Wahlgren, M. Grond [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2010. – Sep., vol. 9(9). – P. 866–874.
155. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), Incorporating Measurement of Carotid Plaque Burden: A New Validated Tool for the Classification of Ischemic Stroke Subtypes / C. Bogiatzi, T. Wannarong, A. Ian McLeod [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2014. – Vol. 42. – P. 243–251.
156. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke / J. L. Saver, M. Goyal, A. Bonafe [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2015. – Vol. 372(24). – P. 2285–2295.
157. Streptokinase in acute ischemic stroke: an individual patient data meta-analysis : The Thrombolysis in Acute Stroke Pooling Project / C. Cornu, F. Boutitie, L. Candelise [et al.] // *Stroke.* – 2000. – Jul., vol. 31(7). – P. 1555–1560.
158. Sussman, E. S. Hemorrhagic transformation: a review of the rate of hemorrhage in the major clinical trials of acute ischemic stroke / E. S. Sussman, E. S. Jr. Connolly. – Text : electronic // *Front. Neurol.* – 2013. – Jun. 10, vol. 4. – 69. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23772220/> (date of access: 09.12.2022).
159. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: The SEDAN Score / D. Strbian, S. Engelter, P. Michel [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2012. – Vol. 71(5). – P. 634–641.

160. Szikszai, Z. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value / Z. Szikszai, I. Fekete, S. G. Imre // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2003. – Vol. 28. – P. 51–57.
161. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial / W. N. Whiteley, D. Thompson, G. Murray [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45. – P. 1000–1006.
162. The ASCOD Phenotyping of Ischemic Stroke (Updated ASCO Phenotyping) / P. Amarenco, J. Bogousslavsky, L. R. Caplan [et al.] // Cerebrovasc. Dis. – 2013. – Vol. 36(1). – P. 1–5.
163. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A phase II MRI – based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase / W. Hacke, G. Albers, Y. Al-Rawi [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 66–73.
164. The Stroke-Thrombolytic Predictive Instrument: A Predictive Instrument for Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke / D. M. Kent, H. P. Selker, R. Ruthazer [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37(12). – P. 2957–2962.
165. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke / T. G. Jovin, A. Chamorro, E. Cobo [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2296–2306.
166. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke / J. Putaala, T. M. Metso, A. J. Metso [et al.] // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 2085–2091.
167. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring STudy (SITS-MOST). / Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F [et al.] // Stroke. – 2008. – Vol. 3316–3322.
168. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 359(13). – P. 1317–1329.

169. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion / C. A. Molina, J. Alvarez-Sabin, J. Montaner [et al.] // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 1551–1556.
170. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials / K. R. Lees, E. Bluhmki, R. von Kummer [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375. – P. 1695–1703.
171. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke / E. A. Mistry, A. M. Mistry, M. O. Nakawah [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1079–1084.
172. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association / S. Yaghi, J. Z. Willey, B. Cucchiara [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48. – P. e343–e361.
173. Two tales: hemorrhagic transformation but not parenchymal hemorrhage after thrombolysis is related to severity and duration of ischemia: MRI study of acute stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator within 6 hours / G. Thomalla, J. Sobesky, M. Kohrmann [et al.] // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 313–318.
174. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score / P. A. Barber, A. M. Demchuk, J. Zhang [et al.] // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1670–1674.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Шкала DRAGON (от 0 до 10 баллов) для предикции трехмесячных исходов после проведения тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

Признак	Баллы
Гиперденсивность мозговой артерии или ранние КТ-признаки ишемии на момент поступления (Dense):	
нет	0
один из двух	1
оба	2
Функциональные нарушения до развития текущего инсульта по мШР > 1 (mRS):	
нет	0
да	1
Возраст (Age):	
<65 лет	0
65–79 лет	1
80 лет и старше	2
Гликемия на момент поступления (Glucose):	
≤8 ммоль/л	0
>8 ммоль/л	1
Время от начала заболевания до начала лечения (Onset to treatment time):	
≤90 мин	0
>90 мин	1
Количество баллов по шкале инсульта NIH на момент поступления:	
0–4	0
5–9	1
10–15	2
>15	3

Приложение 2. Шкала SEDAN (от 0 до 6 баллов) для оценки риска развития симптомных геморрагических трансформаций после проведения тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом

Признак	Баллы
Гликемия на момент поступления (Sugar):	
≤8 ммоль/л	0
8,1–12 ммоль/л	1
>12 ммоль/л	2

Ранние КТ-признаки ишемии по данным КТ на момент поступления (Early): Нет Да	0 1
Гиперденсивность мозговой артерии на момент поступления (Dense): Нет Да	0 1
Возраст (Age): ≤75 лет >75 лет	0 1
Количество баллов по шкале инсульта NIH на момент поступления: 0–9 ≥10	0 1

Приложение 3. Шкала GRASPS для прогнозирования риска развития симптомной геморрагической трансформации

Признак	Баллы
Возраст (Age): ≤60 лет 61–70 лет 71–80 лет > 80 лет	8 11 15 17
Пол (Sex): Мужской Женский	4 0
Систолическое АД на момент поступления (Pressure): <120 мм рт.ст. 120–149 мм рт.ст. 150–179 мм рт.ст. ≥180 мм рт.ст.	10 14 18 21

Баллы по шкале инсульта NIH на момент поступления (Severity):	
0–5	25
6–10	27
11–15	34
16–20	40
>20	42

Приложение 4. Риск развития симптомной геморрагической трансформации по шкале GRASPS

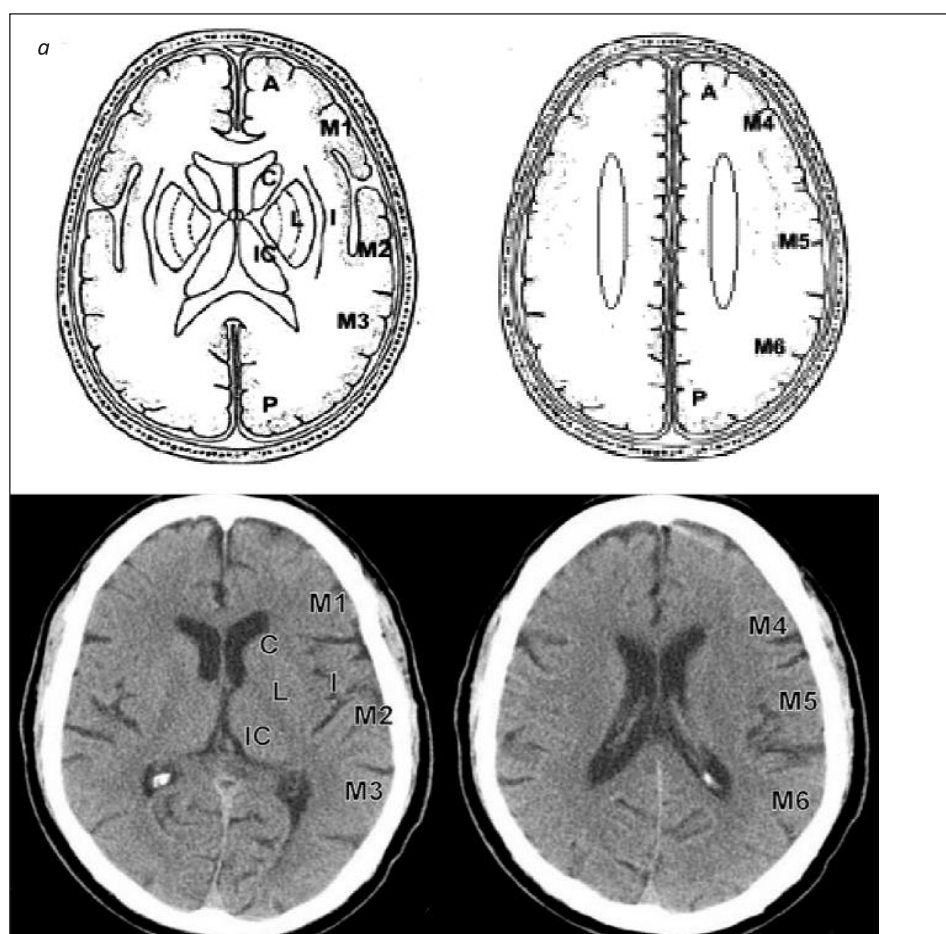
GRASPS, баллы	Риск развития СГТ, %
45–73	1–5
74–82	6–10
83–87	10–15
88–92	15–20
93–95	20–25
96–98	25–30
≥99	>30

Приложение 5. Критерии определения патогенетического подтипа ишемического инсульта TOAST

Признаки	Патогенетический подтип			
	Атеротромботический	Кардио-эмболический	Лакунарный	Другой установленной этиологии
<u>Клиника</u> Поражение коры или мозжечка	+	+	-	+/-
<u>Клиника</u> Лакунарный синдром	-	-	+	+/-

<u>Нейровизуализация (КТ/МРТ)</u> Кортикальный, мозжечковый или подкорковый инфаркт более 1,5 см в диаметре	+	+	-	+/-
<u>Нейровизуализация (КТ/МРТ)</u> Подкорковый инфаркт или инфаркт ствола мозга менее 1,5 см в диаметре	-	-	+/-	+/-
<u>Обследование</u> Стеноз крупной церебральной артерии	+	-	-	-
<u>Обследование</u> Кардиальный источник эмболии	-	+	-	-
<u>Обследование</u> Другие причины	-	-	-	+

Приложение 6. Шкала ASPECTS



Шкала Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): а–схема; б–компьютерная томограмма. Оцениваемые участки: С–хвостатое ядро (Caudate); L–чечевицеобразное ядро (Lentiform nucleus); IC–внутренняя капсула (Internal capsule); I–островковая доля (Insular cortex); M1–передняя СМА – кора; M2–СМА–кора латеральное островка; M3 – задняя СМА – кора; M4 – передняя СМА – территория СМА роstralнее M1; M5–боковая СМА–территории СМА роstralнее M2; M6–задняя СМА–территория роstralнее M3. Участки M1–M3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки M4–M6 – на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями

Приложение 7. Шкала инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)

№	Признак	Варианты	Баллы	Дата	Дата
1a	Уровень сознания (в т.ч. правильность ответов и выполнения инструкций)	Ясное Оглушение (сонливость) Сопор Кома	0 1 2 3		
1b	Задайте два вопроса(какой текущий месяц и сколько больному лет)	Оба ответа верные 1 ответ верный 2 ответа неверные	0 1 2		
1c	Попросите закрыть/открыть глаза и пожать-расслабить руку	Обе просьбы выполнены правильно 1 просьба выполнена правильно 2 просьбы выполнены неправильно	0 1 2		
2	Глазодвигательные расстройства (предложите проследить за пальцем)	Нет Легкий парез (нет фиксированной девиации взора) Грубый парез (фиксированная девиация взора)	0 1 2		
3	Зрительные расстройства (оценка полей зрения)	Нет Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двусторонняя гемианопсия	0 1 2 3		
4	Парез лицевой мускулатуры	Нет Еле заметный Умеренный Грубый (паралич)	0 1 2 3		

5	Движения в левой руке* (поднять руку на угол 45^0 и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
6	Движения в правой руке* (поднять руку на угол 45^0 и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
7	Движения в левой ноге* (поднять ногу на угол 30^0 и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
8	Движения в правой ноге* (поднять ногу на угол 30^0 и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
9	Атаксия в конечностях* (проведите ПНП и ПКП)	Нет Атаксия в 1 конечности Атаксия в 2 конечностях	0 1 2		
10	Чувствительность (учитывается только по гемитипу)	Неизменная Частичные выпадения Грубые выпадения	0 1 2		
11	Агнозия (проверяется одновременно на обеих сторонах)	Нет агнозии Частичная агнозия Полная агнозия	0 1 2		
12	Дизартрия	Нормальная артикуляция Умеренная или средняя дизартрия Речь неразборчивая или совсем непонятная	0 1 2		
13	Афазия	Нет афазии Умеренная или средняя афазия Грубая афазия Мутизм	0 1 2 3		
	Общая оценка		0-42		

* Если не поддается тестированию из-за иного неврологического дефицита (парез) вместо балла ставят – «Н», если признак не определяется по иной причине вместо балла ставится – «Х»

Приложение 8. Шкала Рэнкин

Оценка	Дата	Дата
0 нет симптомов		
1 Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни -способен выполнять все основные повседневные обязанности		
2 Лёгкое нарушение жизнедеятельности- неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, однако справляется с собственными делами без посторонней помощи		
3 Умеренное нарушение жизнедеятельности - потребность в некоторой помощи, но ходит без посторонней помощи		
4 Выраженное нарушение жизнедеятельности - неспособен ходить без посторонней помощи, неспособен справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи		
5 Грубое нарушение жизнедеятельности - прикован к постели, недержание кала и мочи, потребность в постоянной помощи персонала		

Приложение 9. Индекс мобильности Ривермид (Rivermead Mobility Index)

№	Параметр	Вопрос	Дата	Дата
1	Повороты в кровати	Можете ли Вы повернуться со спины на бок без посторонней помощи?		
2	Переход из положения лежа в положение сидя	Можете ли Вы самостоятельно из положения лежа сесть на край постели?		

3	Удержание равновесия в положении сидя	Можете ли Вы сидеть без поддержки на краю постели в течение 10 секунд?		
4	Переход из положения сидя в положение стоя	Можете ли Вы самостоятельно или с опорой на руки встать и стоять в течение 15 секунд?		
5	Возможность стоять без поддержки	Можете ли Вы стоять в течение 10 секунд без поддержки?		
6	Перемещение на стул и обратно	Можете ли Вы без посторонней помощи пересестись с кровати на стул и обратно?		
7	Ходьба с поддержкой	Можете ли Вы пройти 10 метров, используя при необходимости вспомогательные средства (без посторонней помощи)?		
8	Подъем по лестнице	Можете ли Вы подняться по лестнице на один пролет без посторонней помощи?		
9	Ходьба за пределами квартиры (по ровной поверхности)	Вы можете ходить за пределами квартиры, по тротуару без посторонней помощи?		
10	Ходьба по комнате без применения вспомогательных средств	Можете ли Вы пройти 10 метров в пределах квартиры без костыля, ортеза и без посторонней помощи?		
11	Поднятие предметов с пола	Можете ли Вы поднять упавший предмет с пола, если для этого необходимо пройти 5 метров и вернуться назад?		
12	Ходьба за пределами квартиры (по неровной поверхности)	Можете ли Вы без посторонней помощи ходить за пределами квартиры по неровной поверхности (трава, гравий, снег)?		
13	Прием ванны	Можете ли Вы принять душ или ванную без посторонней помощи?		
14	Подъем и спуск на 4 ступени	Можете ли Вы подняться или спуститься на 4 ступеньки, не опираясь на перила, но при необходимости, используя вспомогательные средства?		
15	Быстрая ходьба, бег	Можете ли Вы пробежать 10 метров за 4 секунды не прихрамывая?		
	Общая оценка	0 – нет, 1 - да		

Приложение 10. Оценка параметров логистической регрессии.

Логистическая регрессия применяется для прогнозирования вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводится зависимая переменная Y , которая может принимать одно из двух значений — ухудшение состояния (0) и улучшение состояния (1), и множество независимых переменных (предикторов) — $X_1, X_2, \dots, X_n$, на основе значений которых вычисляется вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Если Y принимает значения $>0,5$, то полагают, что $Y=1$ (улучшение состояния). Если значения $\leq 0,5$, то $Y=0$ (ухудшение состояния). Оценка вероятности наступления события оценивается по формуле:

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

где

$$Z = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n$$

или

$$P(Y/X) = \frac{e^{(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n)}}{1 + e^{(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n)}}$$

где

$X_1, X_2 \dots X_n$ - значений независимых переменных;

$b_0, b_1, b_2 \dots b_n$ - параметры (коэффициенты) регрессии.

Оценка коэффициентов логистической регрессии ($b_0, b_1, b_2 \dots b_n$) осуществлялась методом максимального правдоподобия, который предполагает, что в качестве оценки неизвестного параметра Θ , выбирается то его значение, при котором достигается максимум функции правдоподобия, т.е.:

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmax} L(\theta, x_1, x_2 \dots x_n)$$

Проверка значимости коэффициентов логистической регрессии ($b_0, b_1, b_2 \dots b_n$) проводилось при помощи теста Вальда, использующей распределение χ^2 :

$$W = (\hat{b} - b_0)^2 / D(\hat{b})$$

где b – оценка параметра, полученного методом максимального правдоподобия; b_0 – предполагаемое значение параметра; $D(\hat{b})$ дисперсия оценки.

На первом этапе были определены значения функции $Z(x)$ по следующей формуле:

$$Z = \alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_4 X_4$$

где α – 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

Используя описанные параметры проводим 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, $e \approx 2,7182818284$.

Приложение 11. Оценка качества математической модели с применением графика ROC-кривой и ROC AUC (Area under ROC).

ROC-кривая показывает зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьируя который, возможно получить то или иное разбиение на два класса.

Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value), которая является наиболее адекватной точкой отсечения одной диагностируемой группы от другой. Как правило, этой точкой является точка, ближе всего

расположенная к верхнему левому углу графика или максимально удаленная от диагональной прямой линии. Для идеального классификатора график ROC- кривой проходит через верхний левый угол, где доля истинно положительных случаев составляет 1,0, или 100% (идеальная чувствительность), а доля ложноположительных примеров равна нулю. Поэтому, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели. Наоборот, чем меньше изгиб кривой и чем ближе она расположена к диагональной прямой, тем менее эффективна модель. Диагональная линия соответствует «бесполезному» классификатору, т.е. полной неразличимости двух классов.

Кроме графика ROC-кривой, для оценки качества модели используется характеристика площади под кривой ROC AUC (Area under ROC). Чем больше показатель AUC, тем лучшей прогностической силой обладает модель. Вся площадь в рамках осей графика равна 1, а площадь под кривой – в долях.

Чем выше значение площади под ROC-кривой, тем лучше качество модели:

- 0,9–1,0 – отличное;
- 0,8–0,9 – очень хорошее
- 0,6–0,7 – среднее
- 0,5–0,6 – неудовлетворительное

Показатель AUC предназначен скорее для сравнительного анализа нескольких моделей и не содержит никакой информации о чувствительности и специфичности модели.

При анализе качества диагностического теста чаще оперируют не абсолютными показателями, а относительными – долями, выраженными в процентах, которые транслируются в такие определения, как чувствительность и специфичность метода. Однако на практике добиться этого невозможно, более того, невозможно одновременно повысить и чувствительность, и специфичность модели. Компромисс находится с помощью порога отсечения, т.к. пороговое значение определяется соотношением чувствительности и специфичности. В этих случаях принято говорить о задаче нахождения оптимального порога отсечения (optimal cut-off value).