

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ПРАЗДНИЧКОВА

Елена Васильевна

**ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

14.01.11 — Нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д-р мед. наук, доцент
Лариса Ивановна ВОЛКОВА

Екатеринбург–2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. РОЛЬ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИСХОДЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	11
1.1. Основные принципы организации помощи и проведения системной тромболитической терапии больным с ишемическим инсультом.....	11
1.2. Факторы прогнозирования исхода тромболитической терапии.....	19
1.2.1. Роль демографических факторов в исходе тромболитической терапии.....	20
1.2.2. Анамнестические факторы.....	22
1.2.3. Фоновые заболевания и состояния.....	23
1.2.4. Роль клинико-анамнестических особенностей развития ишемического инсульта для эффективности тромболитической терапии.....	29
1.2.5. Влияние временных факторов в оказании помощи больным в острый период ишемического инсульта.....	31
1.2.6. Роль лабораторных данных и результатов диагностических исследований в исходе инсульта после тромболитической терапии.....	33
1.3. Влияние клинических, в том числе, тромболизис-ассоциированных осложнений острого периода ишемического инсульта на неблагоприятный исход системной тромболитической терапии.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
2.1. Описание исследования.....	40
2.2. Характеристика методов исследования.....	42
2.3. Общая характеристика исследуемых групп.....	44

Глава 3.	АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА.....	48
	3.1. Общие сведения в группах сравнения. Социально-демографические показатели.....	48
	3.2. Данные анамнеза жизни. Сопутствующая патология.....	50
	3.3. Сведения из анамнеза заболевания.....	52
	3.4. Клинические особенности и тяжесть ишемического инсульта до тромболитической терапии.....	53
	3.5. Лабораторные и инструментальные данные до проведения тромболитической терапии.....	62
	3.6. Временные характеристики оказания специализированной медицинской помощи больному ишемическим инсультом.....	71
Глава 4.	ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	81
	4.1. Варианты неблагоприятного клинического исхода системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте.....	81
	4.1.1. Демографические данные.....	82
	4.1.2. Сопутствующая патология и анамнез жизни.....	83
	4.1.3. Клинические особенности и тяжесть ишемического инсульта до тромболитической терапии.....	85
	4.1.4. Гемодинамические показатели при поступлении.....	88
	4.1.5. Лабораторные показатели.....	88
	4.1.6. Пораженный сосудистый бассейн.....	90
	4.1.7. Временные характеристики проведения тромболитической терапии.....	91
	4.2. Факторы риска развития геморрагической трансформации очага инфаркта.....	92
	4.2.1. Половозрастной состав групп с ГТ+ и ГТ-.....	94
	4.2.2. Сопутствующая патология и анамнез жизни при ГТ+ и ГТ-.....	95
	4.2.3. Анамнез заболевания и клинические особенности инсульта при ГТ+ и ГТ-.....	96

4.2.4.Гемодинамические показатели и лабораторные показатели при ГТ очага ишемии.....	98
4.2.5.Пораженный сосудистый бассейн у пациентов с ГТ+ и ГТ-.....	100
4.2.6.Временные характеристики при лечении инсульта у пациентов с ГТ+ и ГТ-	101
Глава 5. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА ИСХОДОВ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ.....	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	106
ВЫВОДЫ.....	116
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	117
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	120
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

В структуре смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации церебральный инсульт занимает второе место после инфаркта миокарда и составляет 175 на 100 тыс. населения в год. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи при уходе за собой; 20% не могут самостоятельно передвигаться; и лишь 8% могут вернуться к прежней работе [2, 34]. Самым эффективным и безопасным методом терапии ишемического инсульта является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой, проводимая в первые 4,5 часа от начала инсульта согласно протоколу реперфузионной терапии [25], утвержденному Всероссийским научным обществом неврологов. Несмотря на значительные ограничения при отборе пациентов на ТЛТ, существующие показания не позволяют обеспечить максимально высокий уровень эффективности реперфузионной терапии. Важной научно-исследовательской задачей является изучение факторов, достоверно влияющих на неблагоприятный результат ТЛТ, в том числе, летальный исход и развитие геморрагической трансформации. Многочисленные литературные данные чаще всего включали анализ госпитальных показателей, при этом догоспитальные факторы наиболее важны для раннего прогнозирования исхода ТЛТ. Большинство исследований не были систематизированы на основе многоцентровой популяции, включающей пациентов первичных сосудистых отделений.

Цель исследования

На основании клинико-лабораторного исследования установить факторы, влияющие на неблагоприятный исход системной тромболитической терапии при

ишемическом инсульте, и разработать шкалу прогнозирования исходов реперфузионной терапии.

Задачи исследования

1. Выявить влияние социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных факторов на неэффективность системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте.
2. Оценить значение клинико-лабораторных показателей на вероятность развития геморрагической трансформации очага инфаркта после ТЛТ.
3. Проанализировать факторы, влияющие на развитие летального исхода после ТЛТ при ишемическом инсульте.
4. Разработать прогностическую шкалу исходов ТЛТ для оптимизации реперфузионной терапии ишемического инсульта.

Научная новизна

Впервые был проведен комплексный анализ влияния социально-демографических, анамнестических, клинических факторов догоспитального этапа и периода подготовки к ТЛТ при ишемическом инсульте на наступление неблагоприятного исхода заболевания (недостижение целевого показателя уменьшения неврологического дефицита на 4 и более баллов по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS), а также на развитие летального исхода и геморрагической трансформации очага ишемии.

Впервые проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения ряда параметров, определяющих развитие неблагоприятного исхода ТЛТ: уровень систолического давления более 158 мм рт. ст., время до начала тромболизиса от момента появления первых симптомов инсульта 199 минут.

Впервые было изучено влияние возраста на особенности исходов ТЛТ. Установлено, что возраст пациента более 71 года сопровождается достоверно худшим исходом ТЛТ; а более 62 лет является достоверно критическим для

повышения вероятности развития геморрагической трансформации очага инфаркта.

На основании анализа «сигнальных» факторов, сочетание которых позволяет прогнозировать риск неэффективности тромболитической терапии, вероятность развития летального исхода и геморрагической трансформации, впервые был разработан прогностический показатель, учитывающий удельный «вес» основных показателей. Расчет по шкале исходов ТЛТ может быть выполнен при поступлении пациента, не требует дополнительных методов обследования, включает данные анамнеза, объективного осмотра и результаты лабораторных исследований, используемые в рутинной практике при определении показаний и противопоказаний к ТЛТ.

Практическая значимость

1. Результаты проведенного исследования позволили установить факторы, достоверно влияющие на исход системной тромболитической терапии: временной интервал между первыми симптомами инсульта и проведением реперфузионной терапии, показатели систолического и диастолического АД и уровень гликемии при поступлении, учет которых повысит эффективность терапии ишемического инсульта.

2. Доказательства достоверного влияния времени развития инсульта в утренние часы с 6 до 9 часов на неблагоприятный исход тромболитической терапии, требуют проведения профилактических мер и детальной коррекции показателей гемодинамики и гемореологии на этапе госпитализации для достижения высокой эффективности ТЛТ.

3. Разработанная шкала раннего прогноза исходов ТЛТ является дополнительным инструментом, способствующим принятию обоснованного решения о целесообразности и безопасности проведения реперфузионной процедуры у пациентов пожилого возраста, при наличии гипергликемии и длительной экспозиции симптомов инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранними прогностическими факторами риска неэффективности тромболитической терапии являются начало инсульта в утренние часы (период с 6 до 9 утра), большой временной интервал от появления первых симптомов инсульта до поступления в стационар и до проведения реперфузионной терапии, исходно высокие цифры систолического и диастолического АД, уровня глюкозы крови и криптогенный характер инсульта.

2. Предикторами развития летального исхода и геморрагической трансформации после тромболитической терапии являются пожилой возраст пациентов, выраженная степень функциональных нарушений вследствие инсульта и гипергликемия на момент поступления в стационар; риск геморрагической трансформации очага ишемии возрастает при фибрилляции предсердий и ассоциированным с ней кардиоэмболическим инсультом с множественными очагами ишемии, предшествующими острому периоду повторного инсульта.

3. Прогностическая шкала исходов тромболитической терапии может быть применена на этапе поступления пациента в первичное сосудистое отделение, что позволит определить группу риска и оптимизировать отбор пациентов для ТЛТ с целью профилактики неблагоприятных исходов реперфузионной терапии.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были представлены на следующих научно-практических конференциях: XXI World Congress of Neurology (г. Вена, Австрия, сентябрь 2013 г.), III Российском Международном Конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Национальная ассоциация по борьбе с инсультом (НАБИ), г. Казань, октябрь 2014 г.); Итоговой конференции по результатам работы Регионального сосудистого центра, первичных сосудистых отделений, неврологических отделений Свердловской области и города Екатеринбурга за 2015 год (г. Екатеринбург, апрель 2015 г.); Конференции Свердловского областного общества неврологов «Ангионеврология» (г.

Екатеринбург, сентябрь 2015 г.); коллегиях Министерства здравоохранения Свердловской области по вопросам организации медицинской помощи больным неврологического и кардиологического профилей (г. Екатеринбург, 2016, 2017 гг.); заседании Свердловского областного общества неврологов «Сосудистые заболевания головного мозга» (г. Екатеринбург, сентябрь 2018 г.); Итоговой конференции по результатам работы Регионального сосудистого центра, первичных сосудистых отделений Свердловской области и города Екатеринбурга за 2019 год (г. Екатеринбург, апрель 2019 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику первичных сосудистых отделений ГАУЗ СО «Городская больница город Каменск-Уральский», ГАУЗ СО «Городская больница город Асбест», ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» с 01.03.2019 г. Анализ установленных в результате работы факторов риска неэффективности системной тромболитической терапии позволяет прогнозировать исход тромболизиса у больных с ишемическим инсультом на этапе поступления в приемное отделение. Рекомендовано при поступлении пациента обращать внимание на уровень гликемии, временные параметры поступления пациента с ишемическим инсультом.

Прогностическая шкала ранних исходов ТЛТ используется в клинической практике и является дополнительным инструментом, определяющим назначение ТЛТ в спорных случаях, что является экономически обоснованным.

Личный вклад автора

Цели и задачи лично сформулированы автором в процессе работы в Региональном сосудистом центре, произведен анализ литературных источников, обработка историй болезни пациентов, получивших тромболитическую терапию в первичных сосудистых отделениях, проведена статистическая обработка полученных данных. Автором разработана прогностическая шкала исходов

системной тромболитической терапии, позволяющая прогнозировать тяжелые осложнения ТЛТ.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 10 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 — в международных журналах, входящих в базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 141 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 143 источника, из них 35 — отечественных авторов, 108 — зарубежных и приложения. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 37 таблицами.

Глава 1.

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ. РОЛЬ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ИСХОДЫ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Основные принципы организации помощи и проведения системной тромболитической терапии больным с ишемическим инсультом

В структуре смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации церебральный инсульт занимает второе место после инфаркта миокарда, и составляет 175 на 100 тыс. населения в год. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи при уходе за собой; 20% не могут самостоятельно передвигаться; и лишь 8% могут вернуться к прежней работе [1, 2, 29, 34]. С учетом того, что с течением времени проблема инсульта становится все большим бременем для общества, в 2006 году в Хельсингборге на втором международном конгрессе по достижению консенсуса по ведению инсульта была разработана «Хельсингборгская декларация о европейских стратегиях в отношении инсульта 2006 года», рассматривающая пять аспектов оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), в том числе, организацию помощи больным с инсультом, ведение инсульта в остром периоде, профилактические мероприятия, постинсультную реабилитацию и оценку клинических исходов острого периода и качества помощи [33]. В декларации были определены следующие цели для достижения к 2015 году:

1. Обеспечение доступа к непрерывному циклу помощи для всех больных с инсультом.
2. Показатель выживаемости через 30 дней после инсульта – 85%, через 3 месяца 70% выживших способны к самообслуживанию.

3. Снижение смертности от инсульта в сравнении с уровнем 2005 года, не менее, чем на 20%.

4. Создание международного регистра больных с инсультом для оценки качества ведения больных, в том числе, их безопасности.

Через 8 лет после принятия Хельсингборской Декларации – в 2014 году сформированная к этому времени система оказания помощи больным с инсультом по всему миру, была проанализирована специальной рабочей группой ВОЗ по инсульту [136]. В результате анализа был сформулирован «Глобальный план и рекомендации по развитию организации помощи при инсульте», включающий следующие основные разделы:

1. Классификацию уровней оказания медицинской помощи (догоспитальная, первичная госпитальная, специализированная госпитальная) с учетом доступности специалистов с высшим медицинским образованием, лабораторных методов, визуализации, наличия мультидисциплинарной бригады, назначения методов профилактики инсульта.

2. Задачи каждого из временных этапов оказания помощи при инсульте для всех уровней (на этапах распознавания симптомов инсульта, в первые часы от развития инсульта, в первые дни от начала инсульта, на этапе реабилитации, вторичной профилактики, а также диспансерного наблюдения).

3. Критерии качества оказания помощи больным с инсультом на каждом из временных этапов для всех уровней.

4. Параметры оценки качества оказания помощи больным с инсультом на популяционном уровне (в стране, географическом регионе).

Основным постулатом «Глобального плана» является идея о том, что даже при минимальном доступном наборе методов диагностики и лечения больному с инсультом должна и может быть оказана необходимая помощь, которая в дальнейшем повлияет на восстановление утраченных функций.

В Российской Федерации во исполнение целей, провозглашенных Хельсингборгской декларацией, и в соответствии с «Глобальным планом и рекомендациями по развитию организации помощи при инсульте, 2014», была

принята федеральная программа и начата реализация мероприятий, направленных на совершенствование помощи больным с острыми сосудистыми заболеваниями, изданы нормативные документы, регламентирующие порядок оказания помощи больным с ОНМК и организацию специализированных неврологических отделений для оказания помощи больным с ОНМК, а также деятельность всех служб в аспекте оказания помощи больным с инсультом (приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (МЗ и СР РФ) от 6 июля 2009 г. №389-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», Приказ МЗ и СР РФ от 2 февраля 2010 г. № 44н «О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 6 июля 2009 г. № 389н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», Приказ МЗ и СР РФ от 27 апреля 2011 г. № 357н «О внесении изменений в приказ МЗ и СР РФ от 6 июля 2009 г. № 389н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ) от 15 ноября 2012 года №928-н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения»). В соответствии с этими приказами, в двенадцати пилотных территориях Российской Федерации, в которые вошла и Свердловская область, с 2008 года была начата организация первичных сосудистых отделений и регионального сосудистого центра. В Свердловской области в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Свердловской области (МЗСО) от 24 декабря 2008 года «О совершенствовании оказания помощи пациентам с острыми сосудистыми заболеваниями (инсультом, инфарктом миокарда) был организован Региональный сосудистый центр (на базе ГБУЗ СО «СОКБ№1» и ГКБ№40) и три первичных сосудистых отделения в ГБУЗ СО «Центральная городская больница №1 г. Краснотурьинск», ГБУЗ СО «Ирбитская центральная городская больница им. Шестовских Л.Г.», а также ГБУЗ СО «Демидовская центральная городская больница». В 2012 году в соответствии с приказом МЗ СО № 503-П от 05.05.2012 г в Свердловской области были

организованы еще 8 первичных сосудистых отделений на базе ГБУЗ СО «Алапаевская ЦГБ», ГБУЗ СО «ГБ№1 г Асбест», ГБУЗ СО «Красноуфимская ЦРБ», ГБУЗ СО «ГБ№4 г Первоуральск», ГБУЗ СО «Ревдинская ГБ», ГБУЗ СО «Серовская ГБ№1», ЦГБ№23 и ЦГБ №24 г. Екатеринбурга. С открытием новых первичных сосудистых отделений охват населения Свердловской области специализированной помощью при острых нарушениях мозгового кровообращения увеличился с 1 070 тыс. до 2 490 тыс. взрослого населения (то есть с 30% до 69% взрослого населения Свердловской области). В целом было создано 21 ПСО, охват населения к 2018 году вырос до 3 330 тыс. взрослого населения, что составило 96,5% взрослого населения Свердловской области.

В рамках сосудистой программы был введен алгоритм проведения системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте, регламентированный федеральными клиническими рекомендациями [15, 27, 28].

В основу алгоритма проведения ТЛТ в клинической практике в России были положены рекомендации Европейской и Американской ассоциаций по изучению инсульта, в которых внутривенная тромболитическая терапия альтеплазой в первые 4,5 часа от начала инсульта является самым эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии ишемического инсульта [27]. Методика внутривенного введения тканевого активатора плазминогена была внедрена в клиническую практику после получения результатов крупного многоцентрового рандомизированного международного исследования Национального института неврологических заболеваний и инсульта (NINDS). Выполнение ТЛТ в первые 3 часа от начала инсульта по данным этого исследования, в сравнении с плацебо, сопровождалось 13% абсолютным повышением частоты благоприятного исхода заболевания (что определялось как достижение показателя оценки состояния пациента по модифицированной шкале Рэнкин через 3 месяца 0 или 1 балл), несмотря на повышение частоты симптомных кровоизлияний у этих пациентов [134] (рис.1).

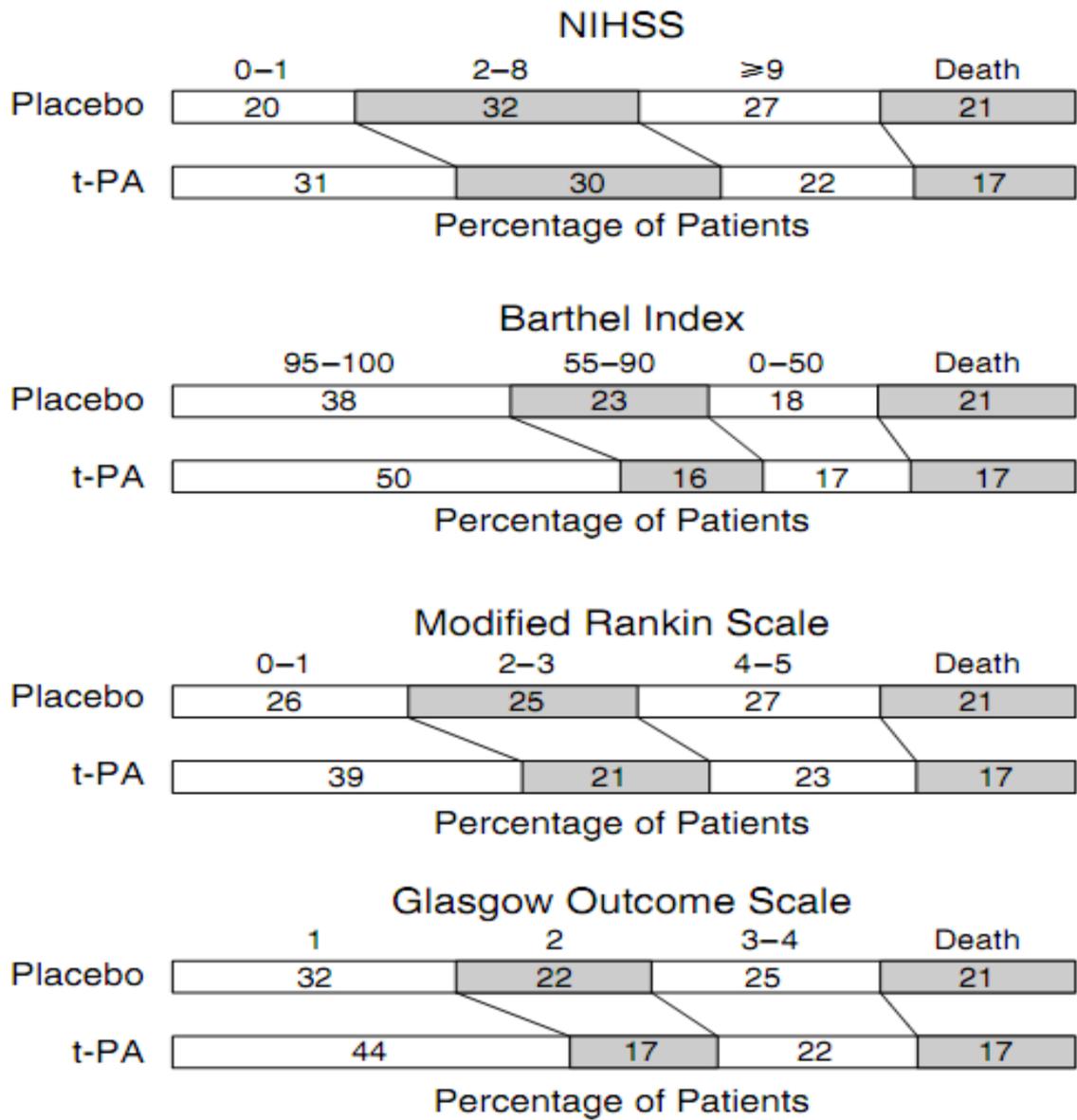


Рисунок 1 — Статистически значимое улучшение всех основных критериев исхода тромболитической терапии через 3 месяца в сравнении с плацебо (оценки по шкале по NIHSS, модифицированной шкале Рэнкин, индекса Бартел, шкале исходов Глазго) [134]

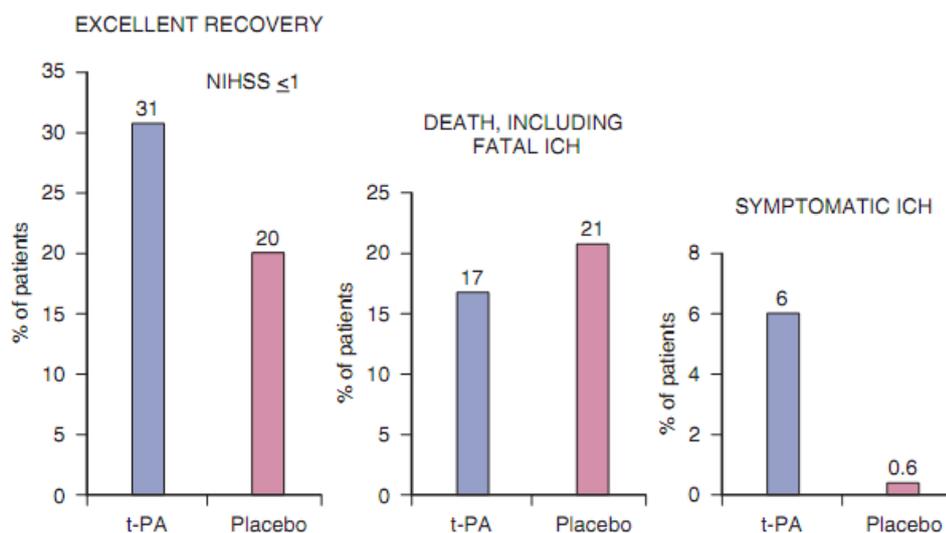


Рисунок 2 — Вероятность максимального улучшения, риск смерти, в том числе, от внутримозгового кровоизлияния, риск симптомного внутримозгового кровоизлияния через 3 месяца после ТЛТ (t-PA по сравнению с плацебо) [134]

Проведенные позднее исследования ECASS I [84], ECASS II [106], ATLANTIS A и B подтвердили полученные первоначально результаты и позволили установить, что благоприятное действие тромболитической терапии сохраняется и за пределами 3-часового окна, а именно, во временном диапазоне от 3 до 4,5 часов после начала инсульта. На основании этих данных было выполнено исследование ECASS III, завершённое в 2008 году, в ходе которого проводилось изучение эффективности и безопасности применения тканевого активатора плазминогена в интервале до 4,5 часов от начала ишемического инсульта [126]. Авторы показали, что группа применения альтеплазы в периоде до 4,5 часов от начала ишемического инсульта характеризуется большим числом пациентов с благоприятными функциональными исходами в сравнении с плацебо (52,4% против 45,2%; ОШ 1,34; 95% ДИ 1,0–1,65; $p < 0,05$). С учетом данных этого исследования, были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по ведению пациентов с инсультом, и временное окно для выполнения внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте было расширено до 4,5 часов. Соответствующие изменения были внесены 25.05.2011 г. и в инструкцию к препарату «Актилизе» в Российской Федерации. Технология проведения

внутривенного тромболитика при ишемическом инсульте была одобрена Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в 2008 году. С этого времени процедура активно применяется в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах в РФ и характеризуется сопоставимыми результатами относительно эффективности и безопасности, в сравнении с данными наиболее ранних крупных международных рандомизированных испытаний [23]. В соответствии с результатами опорных международных исследований в «Российских рекомендациях по проведению ТЛТ» были определены показания и противопоказания к проведению системного тромболитика. Кроме того, были выделены факторы, обуславливающие неблагоприятный исход ТЛТ, в том числе:

1. Возраст пациента менее 18 и более 80 лет.
2. Более 4,5 часов, прошедших от начала инсульта.
3. Нейровизуализационные признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга.
4. Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе.
5. Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов к моменту начала ТЛТ (неинвалидизирующая симптоматика) при отсутствии данных за окклюзию магистральных сосудов.
6. Признаки тяжелого инсульта: клинические (балл по шкале инсульта NIHSS > 25), нейровизуализационные (по данным КТ головного мозга и/или МРТ головного мозга в режиме диффузно-взвешенного изображения (ДВИ) очаг ишемии распространяется на территорию более $\frac{1}{3}$ бассейна средней мозговой артерии (СМА).
7. Судороги в начале инсульта.
8. Предшествующие инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев.
9. Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние.
10. Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в

анамнезе.

11. Артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен.
12. Опухоли с высоким риском кровотечения.
13. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата.
14. Геморрагический диатез.
15. Артериальная гипертензия свыше 185/110 мм рт. ст. или необходимость интенсивного снижения менее этих цифр.
16. Бактериальный эндокардит, перикардит.
17. 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.
18. Печеночная недостаточность (цирроз, активный гепатит, портальная гипертензия).
19. Острый панкреатит.
20. Настоящее кровотечение или обширное кровотечение за последние полгода.
21. Обширное хирургическое вмешательство, травма, роды, пункция некомпенсируемых сосудов, сердечно-легочная реанимация в течение последних 10 дней.
22. Недавний инфаркт миокарда.
23. Беременность.
24. Данные о кровотечении или острой травме (переломе) на момент осмотра.
25. Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин), если МНО > 1,3.
26. Применение гепарина в течение 48 часов с повышенным АЧТВ.
27. Тромбоцитопения менее 100000/мм³.
28. Гликемия менее 2,8 и более 22,5 ммоль/л.
29. При предшествующем приеме новых оральных антикоагулянтов (НОАК — дабигатран, ривароксабан, апиксабан) показатели АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов, тромбиновое время или активность Ха фактора должны

быть в пределах нормальных значений. При отсутствии возможности определения данных показателей, последний прием препарата из группы НОАК должен быть >2 дней до развития инсульта (при условии нормальной функции почек).

30. Другие заболевания или состояния, сопровождающиеся повышенным риском кровотечения или других осложнений в/в ТЛТ (решение принимает консилиум врачей).

Несмотря на соблюдение всех показаний и противопоказаний, строгий отбор пациентов для проведения внутривенного тромболизиса, исходы данного интервенционного вмешательства характеризуются выраженной гетерогенностью: от драматического регресса неврологического дефицита до ухудшения состояния, вплоть до летального исхода. С целью систематизации и облегчения изучения наблюдаемых исходов ТЛТ при ишемическом инсульте в ходе исследования NINDS [134] было сформулировано определение раннего улучшения после выполнения ТЛТ, которое устанавливалось во всех случаях полного регресса неврологического дефицита или уменьшения оценки по NIHSS на 4 и более баллов через 24 часа после тромболизиса. Благоприятный исход ТЛТ определялся при достижении оценки по модифицированной шкале Рэнкин через 3 месяца 0 или 1 балл.

1.2 Факторы прогнозирования исхода тромболитической терапии

С целью повышения эффективности системного тромболизиса при ишемическом инсульте представляет большой интерес возможность прогнозирования результата тромболитической терапии, то есть выявление факторов, ассоциированных с неблагоприятным исходом внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Ряд авторов указывает на значение некоторых факторов: возраста, пола, курения, фибрилляции предсердий, уровня артериального давления до начала тромболизиса и в ходе тромболизиса, уровня глюкозы, времени до начала тромболитической терапии, выраженности

неврологического дефицита и инвалидизации пациента при поступлении на исход тромболитической терапии [21, 58, 94, 115].

1.2.1 Роль демографических факторов в исходе тромболитической терапии

Возраст

В настоящее время, в соответствии с инструкцией к препарату «Актилизе», утвержденной в Российской Федерации (Регистрационное удостоверение П № 014214/01 от 31.07.2008), тромболитическая терапия при ишемическом инсульте может проводиться пациентам не старше 80 лет. Тем самым, более пожилые, даже относительно функционально сохраненные пациенты, лишены возможности получить наиболее эффективное вмешательство – ТЛТ, и соответственно, шанс на сохранение функциональной активности и способности к самообслуживанию после инсульта. Поэтому представляет интерес изучение влияния возраста, как независимого фактора, определяющего вероятность неблагоприятного или благоприятного исхода тромболизиса. J. E. Simon и соавторы [85] изучали безопасность выполнения тромболитической терапии ТЛТ при остром ишемическом инсульте у 62 пациентов старше 80 лет. Было показано, что а) частота симптомных внутричерепных кровоизлияний и фатальных внутричерепных кровоизлияний у пожилых пациентов при инсульте не отличалась от соответствующей частоты у более молодых пациентов; б) тромболитическая терапия у более пожилых пациентов не сопровождается увеличением смертности; в) у более пожилых пациентов предиктором неблагоприятного исхода в наибольшей степени является исходная тяжесть инсульта, а не возраст больного; г) в целом, исход инсульта у пожилых пациентов чаще оставался неблагоприятным, что авторы объяснили исходно высокой тяжестью инсульта (59,7% пациентов при поступлении имели NIHSS более 15 баллов) у данной возрастной категории больных. Позднее эти результаты были подтверждены в работах других авторов [110].

Таким образом, изучение влияния возраста на развитие неблагоприятных исходов ТЛТ, является проблемой, требующей дальнейших исследований.

Пол

В ходе проведения объединенного анализа данных трех исследований внутривенного введения актилизе [82, 89, 115] при ишемическом инсульте, было сделано предположение, что существует взаимосвязь между полом пациента и функциональным исходом лечения ОНМК. Этот факт авторы объясняли имеющимся отличием исходов ишемического инсульта у мужчин и женщин в целом, так как в предшествующих сообщениях были получены данные о том, что для женщин более характерен неблагоприятный функциональный исход инсульта. Было сделано предположение о том, что проведение внутривенной тромболитической терапии нивелирует неблагоприятное влияние женского пола на функциональный исход ишемического инсульта.

С другой стороны, проведенный анализ Канадского регистра изучения эффективности введения альтеплазы (CASES) [89] не выявил различия в исходах лечения в зависимости от пола, за исключением более низкого риска развития симптомного внутримозгового кровоизлияния у женщин. В двух других исследованиях было получено половое различие в пользу женщин. Так, по данным первого исследования [96], это различие касалось неврологического улучшения; по данным второго исследования [36]—частоты реканализации артерии.

Kent D M и соавт. [89] предприняли попытку обобщить все данные о влиянии пола на исход тромболитической терапии при ишемическом инсульте, опубликованные в литературе, а также проанализировали данные собственного клинического регистра 274 больных. Системный обзор не выявил половых различий исхода инсульта, несмотря на то, что у не получавших терапию пациентов, гендерные различия исхода были отчетливо выражены.

По данным регистра, частота благоприятного исхода у женщин была такой же, как у мужчин, несмотря на то, что частота смертельных исходов у женщин была

выше в 2 раза (20% в сравнении с 10% у мужчин). Различие частоты смертельных исходов было устранено после коррекции возможных исходных факторов-конфаундеров, таких как более высокая оценка по NIHSS, более пожилой возраст, чаще встречающаяся артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий, а также реже регистрировавшийся у женщин инфаркт миокарда. Известно, что эти факторы в значительной степени определяют прогноз функционального восстановления пациента [124].

Таким образом, по данным систематического обзора литературы и регистра был сделан вывод о том, что гендерные различия в основных исходах заболевания после внутривенного введения тканевого активатора плазминогена при ишемическом инсульте отсутствуют.

1.2.2 Анамнестические факторы

Курение

Известно, что курение является независимым фактором риска развития раннего атеросклероза, инфаркта миокарда и ишемического инсульта [21]. Однако в некоторых исследованиях было показано, что для курильщиков характерна более низкая смертность после тромболизиса при инфаркте миокарда, чем для некурящих пациентов [45, 60, 104, 117].

Улучшение тканевой реперфузии на фоне курения можно объяснить некоторыми особенностями свертывающей системы крови, которые характерны для курящих лиц. Известно, что курение нарушает синтез и высвобождение эндогенного тканевого активатора плазминогена, что приводит к повышению уровня фибрина, циркулирующего в крови [78]. Образующиеся тромбы содержат большее количество фибрина и становятся более чувствительными к воздействию тканевого активатора плазминогена, что повышает вероятность благоприятного исхода тромболизиса и «уравновешивает» влияние такого неблагоприятного для исхода инсульта прогностического фактора, как курение. Изучение влияния

курения на частоту реканализации и исход тромболизиса при ишемическом инсульте [Anna Kufner и соавт.] показало, что для курящих пациентов был характерен лучший функциональный исход через три месяца после инсульта, что, по всей видимости, было связано с более молодым возрастом развития инсульта и исходной меньшей тяжестью инсульта (в соответствии с оценкой по NIHSS при поступлении) [119]. Кроме того, в этом исследовании было показано, что у курящих, в сравнении с некурящими, инфаркт-ассоциированная окклюзия чаще реканализируется. Этот же феномен был описан и в нескольких ангиографических исследованиях у пациентов с инфарктом миокарда.

1.2.3 Фоновые заболевания и состояния

Фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является одним из важнейших модифицируемых факторов риска развития ишемического инсульта и приводит к повышению частоты его развития в 4-5 раз за счет кардиоэмболического характера инсульта. Более того, фибрилляция предсердий, по данным проспективного Фремингемского исследования, в котором приняли участие 5209 человек [77, 120] служит независимым фактором повышения риска смертельного исхода и увеличения тяжести неврологического дефицита при ишемическом инсульте. Эта взаимосвязь обусловлена влиянием нескольких факторов: во-первых, частота фибрилляции предсердий увеличивается с возрастом, а, как известно, у пожилых тяжесть инсульта и риск смертельного исхода возрастает; кроме того, пациенты с ФП чаще страдают другими сопутствующими заболеваниями, являющимися дополнительными факторами риска инсульта, в том числе, сахарным диабетом, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и др. Некоторые авторы высказывают гипотезу о том, что пациенты с ФП чаще страдают застойной сердечной недостаточностью с закономерным снижением сердечного выброса, что, в условиях ишемического повреждения мозговой ткани и нарушения механизмов

ауторегуляции, может служить решающим фактором, определяющим размеры очага ишемии. Кроме того, у пациентов с внезапно возникающим на фоне кардиальной эмболии нарушением церебрального кровотока менее развито коллатеральное кровообращение, в сравнении с пациентами с хроническим атеросклеротическим поражением сосудов. Взаимодополняющее влияние двух этих факторов может приводить к увеличению размеров очага ишемии и затруднению функционального восстановления после инсульта, развившегося на фоне ФП [49, 95]. Кроме того, коморбидность, характерная для фибрилляции предсердий, может определять и возможность проведения реабилитационных методик в раннем и позднем периоде инсульта, а также развитие осложнений.

В литературе продолжается обсуждение возможного отрицательного влияния фибрилляции предсердий на результат тромболитической терапии. Так, В. Frank и соавт. [76] высказывали предположение о том, что причиной ишемического инсульта у пациентов с ФП в некоторых случаях могут являться образовавшиеся в течение длительного времени тромбы, которые в меньшей степени способны растворяться под действием фибринолитического агента. Данные, полученные в ходе исследований механического извлечения эмбола при церебральной ишемии [67], свидетельствуют о том, что около 50% пациентов, не достигших реканализации при проведении системной тромболитической терапии, и получивших далее процедуру механической тромбэктомии, страдали ФП. Кроме того, в результате исследования с проведением магнитно-резонансной ангиографии [43], было установлено, что ФП является независимым прогностическим фактором отсутствия реканализации при выполнении внутривенного тромболиза при ишемическом инсульте.

Однако изучение тромбов, извлеченных путем механической тромбэкстракции у пациентов с ишемическим инсультом, развившимся вследствие кардиальной или артерио-артериальной эмболии, не выявило различий в структуре тромбов в зависимости от источника эмболии [43]. Практически у всех пациентов тромбы имели сходную структуру и состояли из тромбоцитов/фибрина с неравномерными линейными включениями лейкоцитов и эритроцитов при

практически полном отсутствии в их составе холестерина. Так называемые «красные тромбы», которые, в соответствии с традиционными представлениями, образуются в местах замедления кровотока, чаще всего, в левом предсердии, встречались только у 2 из 25 исследованных пациентов, у которых не была достигнута полноценная экстракция тромба. Авторы предполагают, что так называемые «красные» тромбы образовывались в дистальном постокклюзионном участке артерии на фоне выраженного замедления кровотока. Влияние ФП на клинический исход системного тромболизиса изучалось многими авторами, которые в зависимости от дизайна исследования и метода статистической обработки, порой, приходили к противоречивым выводам. Так, Kimura и соавт. [86] в ходе изучения исхода системного тромболизиса у пациентов с ФП, в сравнении с пациентами без ФП, реже наблюдали «драматическое» улучшение через 7 дней после тромболизиса, а также благоприятный исход, оцениваемый по показателю mRs (0-1) через 3 месяца после тромболизиса. Также менее благоприятный исход тромболизиса у пациентов с ФП отмечали и в ходе исследований ECASS III и NINDS. Однако в последние годы в литературе стали высказываться предположения о том, что ФП не является независимым прогностическим фактором неблагоприятного исхода тромболизиса, а лишь служит маркером, характеризующим более старший возраст пациентов и более выраженный исходный неврологический дефицит [76]. Действительно, в ходе статистической обработки с коррекцией по исходным показателям возраста и тяжести неврологического дефицита (NIHSS) авторами было установлено, что наличие ФП значимо не влияет на исход тромболизиса. Необходимо отметить, что другими авторами [68] не было выявлено увеличения частоты внутричерепных кровоизлияний, составившей 7,3–8,5%, и симптомных внутричерепных кровоизлияний (1,7–2,3%).

В силу неоднозначности полученных результатов исследований, анализ роли ФП в исходах ТЛТ при ишемическом инсульте определяет актуальность настоящей научной работы.

Роль артериальной гипертензии как фонового заболевания и показателей артериального давления в ходе тромболитической терапии для исхода лечения

Кровоснабжение головного мозга характеризуется несколькими важными особенностями, определяющими уникальность изменения церебральной гемодинамики под влиянием повышенного артериального давления. К этим особенностям относятся, во-первых, участие крупных артерий в обеспечении общей резистивности сосудистого русла головного мозга, и, следовательно, в регуляции мозгового кровотока; во-вторых, взаимодействие клеток различного типа (нейронов, астроцитов, перицитов, глии) с сосудистой стенкой; и, наконец, наличие гематоэнцефалического барьера на уровне эндотелия. Стойкая артериальная гипертензия сопровождается увеличением сосудистого сопротивления, уменьшением числа артериол и капилляров, снижением церебрального кровотока и, как следствие, хронической церебральной гипоперфузией. Кроме того, следствием артериальной гипертензии является сосудистое ремоделирование и уменьшение просвета сосудов, что является адаптивным процессом. Изменение структуры артериол приводит к нарушению функций гематоэнцефалического барьера, повышению проницаемости сосудистой стенки и отеку ткани мозга, даже в отсутствие критической ишемии. Кроме того, нарушение сократимости ремоделированных артерий приводит к утрате способности к ауторегуляции сосудистого тонуса, которая в физиологических условиях обеспечивает одинаковый достаточный уровень перфузии мозговой ткани в широком диапазоне колебаний среднего артериального давления от 60 до 150 мм рт. ст. [125].

Перечисленные особенности церебрального кровеносного русла у больных артериальной гипертензией, в особенности, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, обеспечивают условия для неблагоприятного исхода тромболизиса, в частности, облегчают формирование реперфузионных кровоизлияний. Установлено, что [121] 90,9% пациентов с внутримозговым

кровоизлиянием после ТЛТ при ишемическом инсульте имели в анамнезе артериальную гипертензию, в сравнении с 60% пациентов без внутримозговых кровоизлияний.

Большое внимание в последнее время в литературе уделяется вопросу регуляции артериального давления в острый период инсульта, в том числе, в ходе тромболитической терапии. George Ntaios и соавт. изучали влияние быстрого или постепенного снижения артериального давления на исход инсульта в зависимости от наличия или отсутствия гипертонической болезни и приема антигипертензивных препаратов в анамнезе [93]. Авторы установили, что, в отличие от пациентов без гипертонической болезни, у больных, имевших в анамнезе артериальную гипертензию, отмечалось меньшее влияние повышения или снижения артериального давления на исход в остром периоде инсульта. Кроме того, эти пациенты лучше переносили повышение систолического артериального давления более 180/110 мм рт. ст., в сравнении с больными, ранее не страдавшими артериальной гипертензией. В литературе дискутируется влияние повышения артериального давления при поступлении на исход ТЛТ [68]. Авторы установили, что группа пациентов с неблагоприятным исходом, определяемым как оценка по шкале Рэнкин от 3 до 6 баллов через 3 месяца от поступления, характеризовалась достоверно более высоким САД при поступлении, составившим 159,06 (26,34) мм рт.ст. ($p=0,054$).

Влияние сахарного диабета на исход тромболитической терапии

Сахарный диабет является независимым фактором, в 4 раза повышающим риск развития ишемического инсульта. Установлено, что для пациентов, страдающих сахарным диабетом, более характерно развитие небольших лакунарных инфарктов (размерами от 0,2 до 15 мм). Это связано с преимущественным повреждающим действием высокого уровня глюкозы, продуктов метаболизма на эндотелий микрососудистого русла, клетки которого не

способны поддерживать постоянный внутриклеточный уровень глюкозы. При этом наблюдается активация процессов перекисного окисления липидов, избыточное накопление изоформ протеинкиназы С, и, как следствие, нарастание атеросклеротической микроангиопатии [57]. Таким образом, гипергликемия приводит к более раннему развитию атеросклероза, преимущественно, мелких сосудов, и связанных с ним осложнений.

С другой стороны, было установлено, что в условиях хронической гипергликемии снижается фибринолитическая активность плазмы и повышается уровень ингибитора активатора плазминогена типа 1. Это приводит к замедлению процесса реперфузии и возможному снижению эффективности тромболитической терапии у пациентов с сахарным диабетом [41]. Ribo M и соавторы исследовали группу из 139 пациентов с ишемическим инсультом, которым был проведен системный тромболизис альтеплазой. У всех пациентов исследовали уровень глюкозы при поступлении и показатель гликозилированного гемоглобина в течение 48 часов после госпитализации. Авторы установили, что полная реканализация (по результатам ультразвуковой доплерографии через 2 часа после болюсного введения альтеплазы) была достигнута у 32% пациентов, которые характеризовались статистически достоверно более низким уровнем глюкозы при поступлении (127 и 146 мг/дл; $P=0,039$). Различия в группах пациентов, достигших и не достигших полной реканализации, по уровню гликозилированного гемоглобина отсутствовали. Таким образом, на эффективность реперфузии после введения альтеплазы, в большей степени влияла гипергликемия при поступлении пациента, чем хроническая гипергликемия и наличие сахарного диабета в анамнезе.

1.2.4 Роль клиничко-анамнестических особенностей развития ишемического инсульта для эффективности тромболитической терапии

Циркадианная периодичность развития инсульта

В литературе подробно изучена циркадианная периодичность развития ишемического инсульта [65]. Установлено, что пиковая частота возникновения ОНМК как по ишемическому, так и по геморрагическому типу, регистрируется в период с 6 часов утра до 12 часов дня. Авторами выполнен мета-анализ 31 литературного источника с описанием циркадной периодичности развития 11816 инсультов, в результате которого было установлено повышение риска развития инсульта любого типа в утренние часы, с 6 часов утра до 12 часов дня, на 79% в сравнении с нормализованным риском развития этого события в остальные часы. При этом, для ночного времени (с 24 часов до 6 часов утра) было характерно снижение риска развития ОНМК в сравнении с другими периодами суток на 35%. Предполагаемыми причинами циркадианной периодичности развития инсультов считаются [51] повышение артериального давления в утренние часы, снижение фибринолитической активности, уровня антитромбина III, повышение вязкости крови и агрегации тромбоцитов в утренние часы. Кроме того, высказывается гипотеза о влиянии изменения уровня дофамина в головном мозге на чувствительность нейронов к состоянию ишемии при повышенном тоне симпатической нервной системы в этот период.

Что касается тромболитической терапии, то эти данные могут повлиять на решение о проведении ТЛТ при отсутствии точного времени начала инсульта в ночные или предутренние часы, когда пациенты просыпаются с неврологическим дефицитом. Установлено, что доля таких пациентов при ишемическом инсульте составляет около 25% [129]. Авторы описывают опыт применения тромболитической терапии за пределами установленных противопоказаний, с согласия пациентов, при развитии инсульта в ходе ночного сна. Авторы проанализировали и сравнили три группы пациентов: 1) с ишемическим инсультом, развившимся в ходе ночного сна и получившим ТЛТ, 2) с ишемическим инсультом, развившимся в ходе ночного сна, без проведения ТЛТ, 3) с ишемическим инсультом, поступившие в интервале 0-3 ч от начала симптомов, и получившие ТЛТ. Группа пациентов, у которых инсульт развился в ходе ночного сна, характеризовалась более тяжелым неврологическим дефицитом при поступлении, преобладанием инсультов кардиоэмболического генеза по шкале TOAST. В ходе

статистического анализа, проведенного с учетом различия NIHSS, было установлено, что для пациентов первой группы характерен более частый благоприятный исход лечения в сравнении с пациентами второй группы. Однако, в первой группе статистически значимо чаще отмечались смертельные исходы (при отсутствии таковых во второй группе) по причине злокачественного синдрома средней мозговой артерии (СМА), тромбоза основной артерии, приводивших к обширному стволловому инфаркту, внутримозговому кровоизлиянию (2 пациента) или полушарному инфаркту. При сравнении первой и третьей групп статистически значимых различий частоты отличных и благоприятных исходов выявлено не было. С учетом этих данных и допущением того, что у значительной части «проснувшихся больными» инсульт развился незадолго до пробуждения (с учетом циркадианной периодичности) необходим анализ новых возможностей лечения этих пациентов, включая реперфузионные вмешательства, при, возможно, более строгом их клиническом отборе (например, исключении пациентов с NIHSS более 15 баллов), а также радиологическом изучении времени возникновения инсульта (КТ-перфузия).

Оценка по шкале NIHSS до начала тромболитической терапии

Наиболее часто в клинической практике для стандартизации выраженности неврологического дефицита у пациентов с инсультом используется шкала NIHSS, показатели которой варьирует от 0 баллов (неврологический дефицит отсутствует) до 42 баллов (у наиболее тяжелых пациентов в состоянии комы). Первоначально эта шкала была разработана для применения в пилотных исследованиях по изучению эффективности альтеплазы при ишемическом инсульте, и, в дальнейшем, она была валидизирована. При разработке критериев пригодности пациента для проведения системной ТЛТ было определено, что оценка по шкале NIHSS менее 5 баллов (легко выраженный неврологический дефицит) и более 25 баллов (тяжелый неврологический дефицит) является противопоказанием для процедуры ТЛТ.

В двух первоначальных исследованиях применения альтеплазы было установлено, что наиболее значимым среди факторов благоприятного исхода ТЛТ является оценка по шкале NIHSS <20 баллов [141]. Однако статистически достоверное и независимое благоприятное влияние тромболитика отмечалось и в группе пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом.

Позднее этот факт был подтвержден в исследовании IST-3 в ходе анализа результатов ТЛТ в подгруппах пациентов в зависимости от исходной выраженности неврологического дефицита [57]. Было установлено, что для пациентов с более тяжелым инсультом, независимо от введения альтеплазы, характерен менее благоприятный исход болезни, что связано, в том числе, с повышением риска геморрагической трансформации, однако применение ТЛТ приводит к статистически достоверно более благоприятному результату лечения в отношении функционального восстановления пациента.

1.2.5 Влияние временных факторов в оказании помощи больным в острый период ишемического инсульта

Полученные в ходе более чем 20-летней истории применения ТЛТ данные свидетельствуют о выраженном влиянии фактора времени до начала ТЛТ на исход лечения. На моделях инсульта у животных было установлено, что время до восстановления кровотока в пораженной артерии является основным фактором, определяющим итоговый объем инфаркта [50]. В клинической практике применение нейровизуализации позволило установить, что в ходе острого ишемического процесса объем необратимо поврежденной ткани быстро увеличивается с течением времени, при этом ежеминутно до восстановления перфузии гибнет около 2 миллионов нейронов [72].

Применение ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом характеризуется доказанным преимуществом, в сравнении с плацебо, лишь в случае введения тканевого активатора плазминогена до 4,5 часов от начала инсульта [72].

Jeffrey L. Saver и соавторы [111] проанализировали данные 58 353 пациентов

с ишемическим инсультом, получавших ТЛТ в 1395 госпиталях в США. В данной крупной выборке пациентов, средний возраст которых составил 72 года, среднее время до начала ТЛТ —144 минуты (при интерквартильном диапазоне 115-170 минут). При этом 9,3% пациентов получили ТЛТ в течение 0-90 минут от появления симптомов инсульта, большинство пациентов (77,2%) — в течение 91-180 минут от начала инсульта и 13,6% пациентов – в течение 181-270 минут от первых признаков заболевания. Интересно отметить, что группа больных, поступавших в наиболее ранние сроки от начала инсульта, имела следующие особенности: более выраженный неврологический дефицит (средняя оценка по шкале NIHSS составила 13,2 [7,2] балла), в сравнении с 11,0 [7,3] баллами в группе поступления в более поздние сроки), обращение за медицинской помощью в рабочие часы (с понедельника по пятницу, с 7 утра до 17 часов вечера), отсутствие сахарного диабета и заболеваний периферических артерий в анамнезе, отсутствие ранее перенесенных инсультов и транзиторных ишемических атак. Для пациентов, получивших ТЛТ от 0 до 90 минут от начала симптомов инсульта, в сравнении с пациентами, которым ТЛТ была проведена через 181-270 минут, были характерны более благоприятные результаты лечения: меньшая летальность (соответственно, 7,7% и 8,0%), меньшая частота возникновения симптомных внутричерепных кровоизлияний (4,0% и 5,1%, $p=0,004$), большая доля пациентов, которые выписывались независимыми (35,4% и 33,8%) в повседневной жизни. В ходе статистического анализа было установлено, что в каждой тысяче получивших ТЛТ пациентов, уменьшение времени до начала введения альтеплазы на 15 минут позволяло еще 8 пациентам выписаться полностью независимыми, а также еще 13 выписаться в состоянии готовности к более самостоятельному проживанию, и еще 4 пациентам выжить после инсульта. По результатам этого исследования наиболее выраженное влияние показателя времени до начала ТЛТ на результаты лечения определялось после коррекции данных с учетом исходной выраженности неврологического дефицита. Следует подчеркнуть, что исходная тяжесть инсульта является важнейшим фактором, влияющим на результаты лечения ишемического повреждения мозга, и влияние этого показателя осложняет анализ зависимости

исхода лечения от времени начала ТЛТ. Это обусловлено тем, что пациенты в более тяжелом состоянии, в целом, поступают в более ранние сроки от начала болезни, и имеют наиболее неблагоприятный прогноз на выздоровление.

1.2.6 Роль лабораторных данных и результатов диагностических исследований в исходе инсульта после тромболитической терапии

Гипергликемия

Гипергликемия, регистрируемая в острую фазу ишемического инсульта у 60% пациентов, является хорошо известным феноменом, неблагоприятно влияющим на клинический исход инсульта и увеличивающим вероятность летального исхода [83]. После распределения данных с учетом клинической тяжести ишемического инсульта, была выявлена прямая пропорциональная зависимость частоты развития неблагоприятного исхода заболевания от исходного уровня глюкозы. Возможные механизмы повреждающего влияния глюкозы на мозговую ткань включают развитие клеточного ацидоза вследствие активации анаэробного гликолиза, увеличение продукции свободных радикалов, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, нарушение функции митохондрий, повышение внутриклеточного транспорта Ca^{2+} и развитие внутриклеточного отека. Однако были предложены и другие механизмы, в соответствии с которыми гипергликемия может быть проявлением острого дистресс-синдрома, который развивается в ответ на активацию оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и выброс кортизола и катехоламинов и, тем самым, служить индикатором тяжести повреждения вещества мозга. Кроме того, гипергликемия может развиваться также вследствие повреждения или раздражения участков головного мозга, отвечающих за регуляцию уровня глюкозы в крови, в пользу чего свидетельствует более частое развитие гипергликемии на фоне инсультов, вовлекающих область островка. Наконец, гипергликемия может быть проявлением недиагностированного ранее сахарного диабета.

Также о наличии различных механизмов влияния глюкозы на исход инсульта свидетельствуют и неоднозначные результаты исследований по агрессивному снижению уровня глюкозы в острую фазу инсульта. К настоящему времени отсутствуют доказательства того, что обеспечение и поддержание нормогликемии после инсульта способствует улучшению исхода инсульта. Исследование «UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK)», хотя и было прекращено преждевременно, и не обладало достаточной мощностью, однако не выявило различий исхода заболевания у пациентов, которые были случайным образом распределены в группу длительной инфузии глюкозо-калиево-инсулинового раствора с целью поддержания гликемии 4-7 ммоль/л, в сравнении с пациентами, которые в течение первых 24 часов после инсульта не получали снижающих уровень глюкозы препаратов. Отсутствие выраженного благоприятного влияния введения гипогликемических препаратов могло быть обусловлено относительно поздним началом терапии (в среднем, через 14 часов от начала инсульта) и умеренным снижением уровня глюкозы, которое было достигнуто (0,57 ммоль/л). Мета-анализ данных 55 исследований (опубликованных в 1996-2012 году), изучавших влияние уровня глюкозы при поступлении и наличие сахарного диабета в анамнезе на исход тромболитической терапии при ишемическом инсульте, показал, что уровень глюкозы в крови при поступлении и сахарный диабет в анамнезе были ассоциированы с уменьшением частоты благоприятного исхода лечения (оценка по модифицированной шкале Рэнкин 0-2 через 90 дней после инсульта) и увеличением частоты симптомного внутричерепного кровоизлияния. Некоторые авторы [107] обнаруживали снижение частоты реканализации после внутривенного тромболитического лечения, что может объясняться снижением фибринолитической активности крови в условиях гипергликемии. Имеются данные о том, что в условиях острой и хронической гипергликемии повышается активность свертывающей системы крови, тогда как гиперинсулинемия снижает фибринолитическую активность крови за счет стимуляции синтеза ингибитора активатора фибриногена (PAI) [40, 61, 73, 74, 79].

1.3 Влияние клинических, в том числе тромболизис-ассоциированных, осложнений острого периода ишемического инсульта на неблагоприятный исход системной тромболитической терапии

Наиболее частыми клиническими причинами неблагоприятного исхода тромболизиса являются повторные ишемические инсульты, возникающие в раннем периоде после ТЛТ, или позднее, в ходе госпитализации пациента; внутримозговые кровоизлияния, отек и дислокация головного мозга, анафилактические реакции, а также внечерепные кровотечения.

Среди перечисленных причин важное значение имеют внутримозговые кровоизлияния, развивающиеся в очаге инфаркта или за его пределами. По данным исследования NINDS [134] частота симптомных геморрагических трансформаций после системной тромболитической терапии составляет 6,4%.

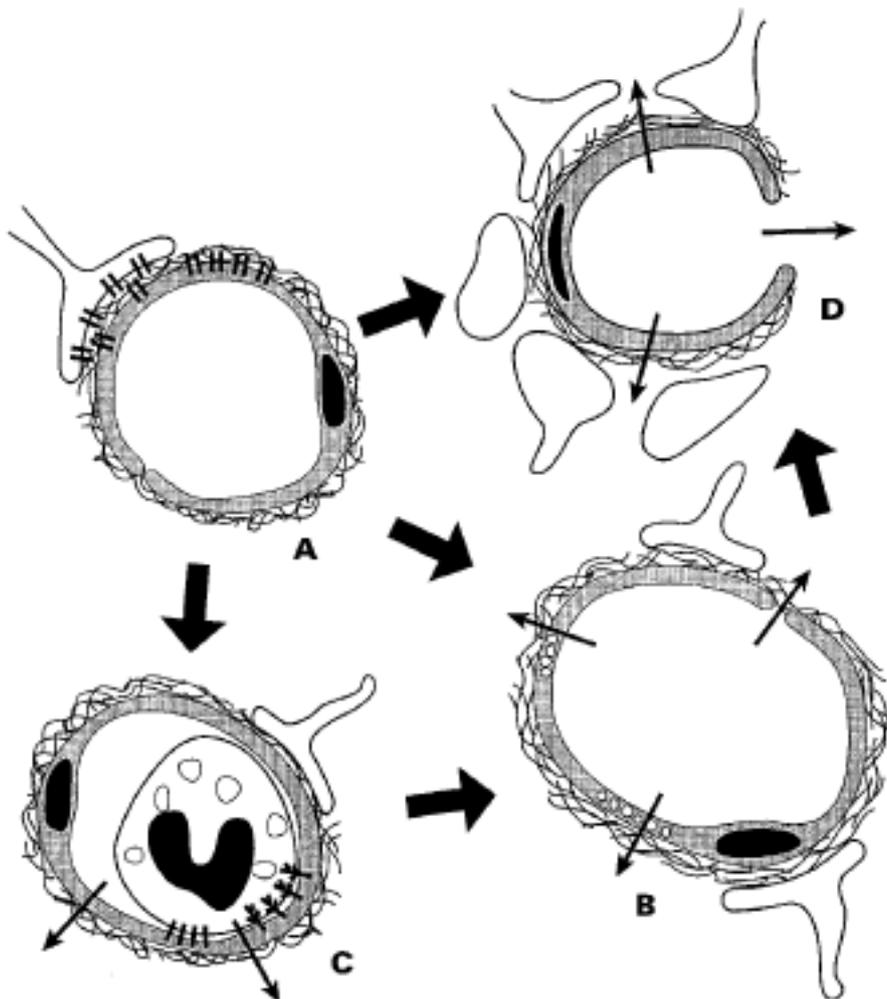


Рисунок 3 — Влияние ишемии на проницаемость и целостность микрососудистой стенки [54]. А — строение микрососуда головного мозга в норме; эндотелиальные клетки и астроциты, связанные с базальной пластинкой интегринами рецепторами адгезии; интактный гематоэнцефалический барьер [5]. В — нарушение целостности гематоэнцефалического барьера. С — адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия; повышение проницаемости за счет высвобождения содержимого. D — разрушение базальной пластинки с утратой астроцитарно-эндотелиальных контактов; гематоэнцефалический барьер становится проницаемым для крупных клеток (эритроцитов)

Патофизиологическим механизмом развития геморрагической трансформации является повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера (рис. 3). На экспериментальных моделях ишемического инсульта было показано, что снижение кровотока в питающей мозговой артерии и соответствующее уменьшение оксигенации тканей, прежде всего, влияет на микрососудистое русло. При этом наблюдается повышение проницаемости и частичное разрушение гематоэнцефалического барьера, состоящего из эндотелиального слоя, базальной пластинки и периваскулярных астроцитов, представляющих собой паренхиматозный компонент микрососудистого русла, и находящихся в тесной взаимосвязи с другими компонентами гематоэнцефалического барьера. В ответ на повреждение в микрососудистом эндотелии повышается экспрессия лейкоцитарных рецепторов адгезии, что сопровождается выбросом воспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ФНО- α) и протеолитических ферментов (металлопротеиназ ММР1, ММР2, коллагеназы и эластазы). Это, в свою очередь, усугубляет дальнейшее повреждение базальной пластинки, и приводит к образованию ее более крупных дефектов, что облегчает проникновение более крупных форменных элементов крови в мозговую ткань. Введение тканевого активатора плазминогена замедляет процессы восстановления нормальной проницаемости за счет замедления образования комплексов тромбоциты-фибрин и прямого растворяющего действия на компоненты базальной

пластинки гематоэнцефалического барьера [54]. В связи с этим, во всех крупных исследованиях системной тромболитической терапии (ECASS, NINDS, ATLANTIS) отмечалось повышение частоты геморрагической трансформации до 6,4% в сравнении с группой плацебо.

В литературе описаны факторы, оказывающие дополнительное влияние на целостность микрососудистого русла и предрасполагающие к микроангиопатии, которыми являются пожилой возраст, высокое артериальное давление, сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия, а также сам по себе объем ишемического повреждения мозга. Кроме того, на риск развития внутримозгового кровоизлияния влияют тяжесть инсульта (по шкале NIHSS), а также время до начала тромболитической терапии. С учетом того, что перечисленные факторы характеризуются выраженной взаимосвязью (например, раньше получают лечение более пожилые пациенты, имеющие более высокую оценку по шкале NIHSS), William N Whiteley и соавт. было предпринято исследование относительного и абсолютного влияния системной ТЛТ альтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом, сгруппированных по выраженности неврологического дефицита, возрасту и времени до начала тромболитической терапии [109]. В результате мета-анализа данных 9 исследований, включавших, в общей сложности, 6756 пациентов, было установлено, что риск развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) в первые 7 дней после ТЛТ возрастает в 6-7 раз в сравнении с контрольной группой. Относительное повышение риска ВМК не зависело от времени начала терапии, исходной тяжести инсульта и возраста. Авторы предполагают, что введение альтеплазы в первые 4,5 часа сопровождается, с одной стороны, угрозой развития ВМК в первые 7 дней после ТЛТ, с другой стороны – благоприятным действием в отношении функционального восстановления пациента через 3 месяца по шкале mRs. Таким образом, тромболитическая терапия улучшает прогноз самообслуживания у пациентов, которым удалось избежать ВМК в первые 7 суток. Исход внутривенной ТЛТ в отношении функционального восстановления через 3-6 месяцев в различных группах пациентов в зависимости от времени начала терапии и тяжести неврологического дефицита представлен на рисунке 4.

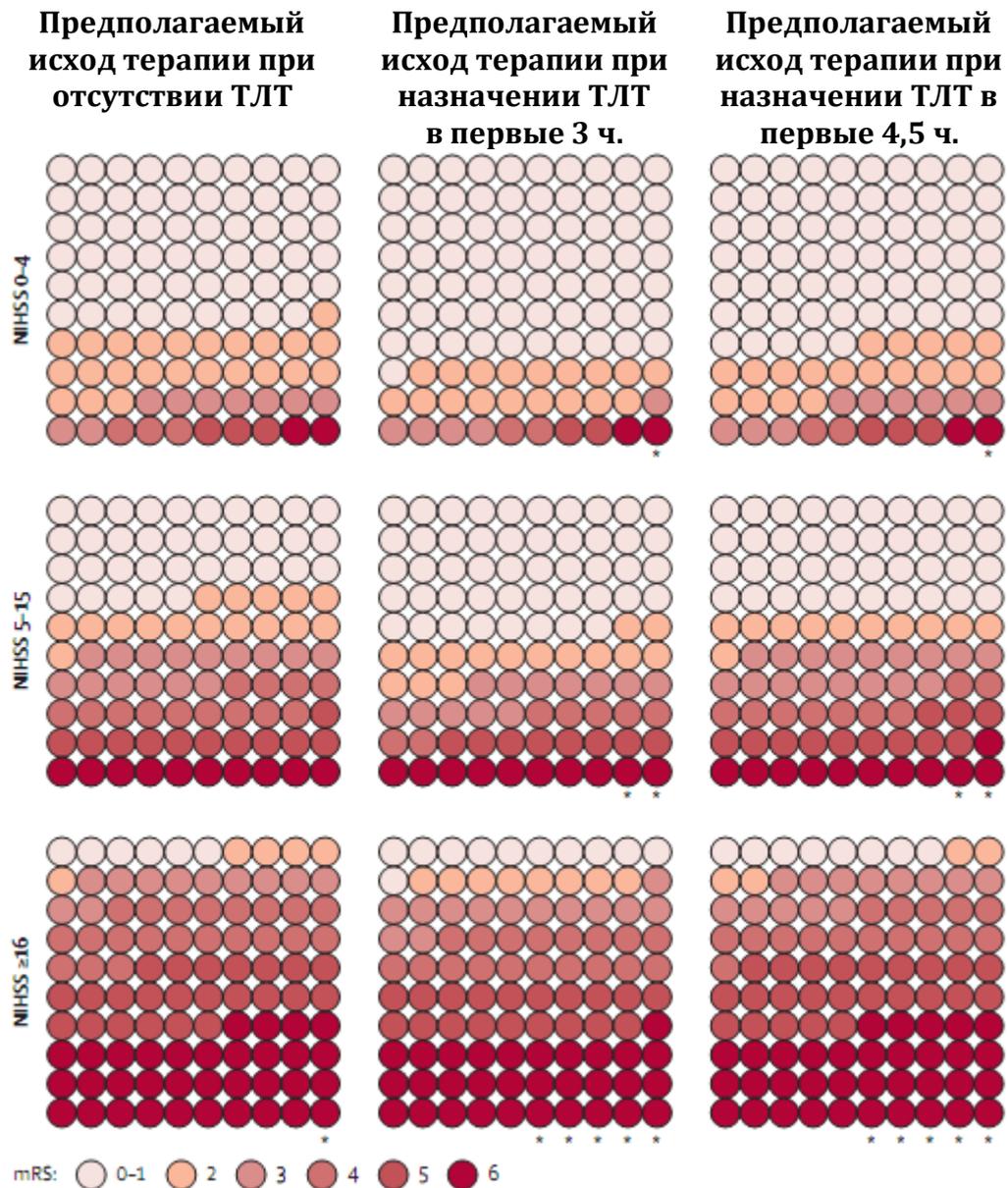


Рисунок 4 — Предполагаемый клинический исход лечения через 3-6 месяцев после инсульта в различных группах пациентов [109]

Таким образом, получены противоречивые литературные данные о роли различных факторов, как демографических, так и анамнестических, на исход инсульта после ТЛТ. Четко доказано влияние на результат лечения некоторых клиничко-анамнестических факторов, таких, как исходный неврологический дефицит (по шкале NIHSS) и время до начала ТЛТ. При этом значимость других факторов, в том числе, сопутствующих заболеваний (фибрилляции предсердий),

уровня глюкозы в крови требует дальнейшего изучения и уточнения. Также представляет интерес разработка прогностического алгоритма определения риска развития неблагоприятного исхода лечения, не требующего применения дорогостоящих методов лабораторной и инструментальной диагностики, а также больших временных затрат с целью выработки персонифицированного подхода в проведении системного тромболизиса.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Описание исследования

Исследование проведено в государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (главный врач — И.М.Трофимов), в неврологическом отделении для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (заведующий — к.м.н. А.М.Алашеев). Отделение входит в состав Регионального сосудистого центра, созданного в Свердловской области в соответствии с федеральной программой совершенствования оказания специализированной медицинской помощи больным с острой сосудистой патологией (руководитель — д.м.н., профессор А.А.Белкин). В рамках программы в Свердловской области в 2009-2013 гг. организованы первичные сосудистые отделения в городах Нижнем Тагиле, Краснотурьинске, Ирбите, Каменске-Уральском, Алапаевске, Асбесте, Красноуфимске, Первоуральске, Ревде, Серове, Нижней Салде, ЦГБ№14, ГКБ№40, ЦГБ№23 и ЦГБ №24 г Екатеринбурга. Все отделения работают по единому протоколу оказания помощи больным с ОНМК и выполнения системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте.

Согласно порядку оказания помощи больным с ОНМК (Приказ МЗРФ №928-н от 15.11.2012 «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения», Приказ МЗСО №503-П от 05.05.2012«О совершенствовании системы оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения»), первым этапом для проведения ТЛТ является заполнение опросника бригадой скорой медицинской помощи (Приложение 1), затем проверочного списка для тромболитической терапии при поступлении пациента в стационар (Приложение 2). Далее в стационаре проводится общеклиническое обследование, лабораторные и инструментальные диагностические процедуры, необходимые для решения вопроса о возможности и

необходимости проведения ТЛТ, оценка состояния пациента в соответствии с основными клиническими шкалами для определения показаний к ТЛТ и динамического наблюдения за больным после ТЛТ. Дизайн программы исследования и информированное согласие утверждено на заседании ЛЭК ГБУЗ СО «СОКБ№1» от 02 апреля 2013 г.

Согласно целям настоящего ретроспективного когортного исследования, был проведен скрининг 469 пациентов, получивших системную тромболитическую терапию в Свердловской области с 2013 по 2018 год.

Критерии включения в исследование:

- ишемический инсульт;
- госпитализация в первичное сосудистое отделение Свердловской области;
- выполнение системной тромболитической терапии в период от 0 до 4,5 часов от начала инсульта в соответствии с «Российскими рекомендациями по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте» и соблюдением показаний и противопоказаний;
- наличие в медицинской документации протокола общего и неврологического осмотра пациента с клиническими шкалами, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии головного мозга.

Критерии исключения:

- отсутствие заполненных клинических шкал оценки степени тяжести инсульта при динамическом наблюдении;
- отсутствие необходимого перечня лабораторных данных (уровень глюкозы крови, МНО, АЧТВ, число тромбоцитов);
- отсутствие результатов компьютерной томографии при поступлении или в динамике: через 24 часа после тромболитической терапии, через 7 суток после выполнения тромболитической терапии, при ухудшении состояния.

В соответствии с критериями включения и исключения, в группу исследования были включены 143 пациента с ишемическим инсультом, которым была проведена системная тромболитическая терапия в четырех первичных сосудистых отделениях: ГБУЗ СОКБ№1 (80 пациентов, зав. отд. — А.М.Алашеев),

В исследовании были проведены и изучены следующие лабораторные и инструментальные методы исследования:

1. Определение числа тромбоцитов, сахара крови, АЧТВ, МНО при поступлении пациента. Лабораторные исследования проводились в биохимических и клинических лабораториях соответствующих ЛПУ, имеющих стандартизованные методики с унифицированными нормативами лабораторных показателей.

2. Электрокардиография при поступлении пациента.

3. Компьютерная томография проводилась при поступлении пациента, далее через 24 часа после тромболизиса, на седьмые сутки после введения альтеплазы и далее при любом ухудшении состояния. В ГБУЗ СОКБ №1 компьютерная томография проводилась на аппарате Toshiba Aquilion 16 TSX –101 A/GC 6 C D08X3 350 (64 среза) (зав отделением — Т.Ю. Башкирцева), в ГБУЗ №3 города Каменск-Уральского — на аппарате Philips Brilliance CT 16 slices (зав. отделением — А.В. Лукин), в ЦГБ №1, г. Серов, — на аппарате Aquilion 16 TSX – 101 A/GC 6 C D08X3 350 (16 срезов) (зав. отделением — В.М. Татаров) и Алапаевской ЦГБ — на аппарате Aquilion 16 TSX –101 A/GC 6 C D08X3 350 (16 срезов) (зав. отделением — В.В. Шнайдер).

Всем пациентам была проведена системная тромболитическая терапия в соответствии с инструкцией к препарату Акtilизе (2007 г.). В условиях отделения реанимации и интенсивной терапии проводилась инфузия препарата Акtilизе в суммарной дозе 0,9 мг/кг, 10% от которой вводилось внутривенно струйно, оставшаяся доза — путем внутривенного капельного введения в течение 60 минут. По окончании суток после тромболизиса пациенту назначалась сосудистая, метаболическая и симптоматическая терапия согласно федерального стандарта оказания помощи больным с ОНМК (Приказ МЗРФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»).

Основным критерием эффективности ТЛТ является улучшение состояния на четыре и более балла по шкале Национальных институтов здоровья согласно

исследованию The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group.

Случаи геморрагической трансформации были классифицированы в соответствии с критериями ECASS II (Приложение 5). К симптомным кровоизлияниям по критериям ECASS II были отнесены паренхиматозные гематомы 2 типа (более 33% от зоны инфаркта), образование которых сопровождалось ухудшением состояния пациента на четыре и более балла по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS).

Для статистического анализа использовались программы Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corp.), Medcalc 14.8.1 (Medcalc Software Ltd., Бельгия). Все количественные признаки тестировались на соответствие их нормальному распределению критерием Д. Агостино-Пирсона. Параметрические данные описаны в виде среднего и, в скобках, стандартного отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы и, в скобках, межквартильного диапазона. Пороговые уровни показателей, характеризующиеся оптимальной чувствительностью и специфичностью, определены с использованием ROC-анализа. Качественные признаки описывались простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна-Уитни, для качественных использовались критерии хи-квадрат (χ^2) и Фишера. Для всех сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки (p) отклонить эту нулевую гипотезу не превышала 0,05.

2.3 Общая характеристика исследуемых групп

Исследуемая группа включала 143 пациента с ишемическим инсультом, из них 83 мужчины (58%) и 60 (42%) женщин, возраст пациентов составил 66 (55; 75) лет. Дизайн исследования кратко представлен на рисунке 6.

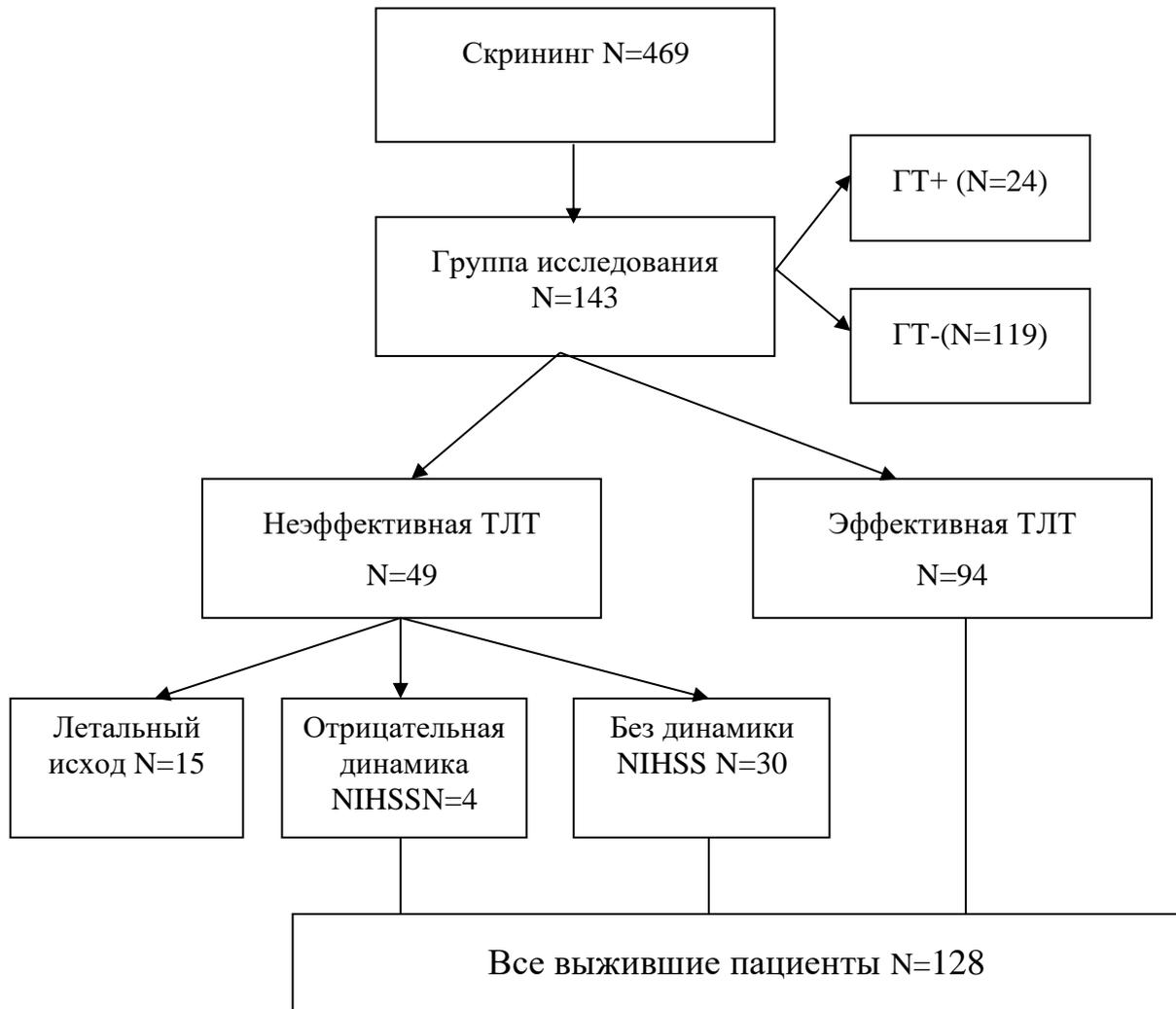


Рисунок 6 — Схема дизайна исследования

Для выполнения цели и задач исследования, пациенты были разделены на 2 группы. В первую группу были включены пациенты с неэффективным тромболизисом, к которым были отнесены умершие в ходе госпитализации пациенты, а также не достигшие улучшения на 4 и более баллов по шкале NIHSS к моменту выписки. Во вторую группу были включены пациенты с благоприятным исходом тромболизиса, который определялся при улучшении состояния на 4 или

более баллов по шкале NIHSS при выписке. Первая группа составила 49 (34,3%), вторая группа — 94 пациента (65,7%).

С целью детального анализа факторов риска развития различных вариантов неблагоприятных исходов ТЛТ (n=49), были выделены 3 подгруппы (рис.1): I подгруппа (n=30) – без динамики по NIHSS, II подгруппа (n=4) с отрицательной динамикой NIHSS и III подгруппа (n=15) с летальным исходом заболевания. В группу сравнения были включены 128 выживших пациентов.

По общей (табл.1) и клинической характеристике подтипов ишемического инсульта (табл.2) группы пациентов были сравнимы между собой, достоверные различия отсутствовали. В группу исследования были включены 9 пациентов старше 80 лет, решение о тромболитической терапии у которых принималось путем проведения медицинского консилиума. Незначительное преобладание инсультов неизвестной этиологии в I группе не имело клинической значимости.

Таблица 1 — Общая характеристика пациентов

Показатель	1 группа, N=49 (34,3%)	2 группа, N=94 (65,7%)	P
Возраст, лет, медиана (МКД)	71 (61; 75)	64 (52; 76)	P=0,027
Мужчины	27 (55%)	56 (60%)	P=0,692
Женщины	22 (45%)	38 (40%)	P=0,692

Таблица 2 — Патогенетические подтипы инсульта по TOAST [52]

Тип инсульта	1 группа, N=49 (34,3%)	2 группа, N=94 (65,7%)	P (Фишера)
1. Атеротромботический	16 (32,7%)	43 (45,7%)	P=0,154
2. Кардиоэмболический	23 (46,9%)	36 (38,2%)	P=0,372
3. Лакунарный	1 (6,1%)	10(10,6%)	P=0,098
4. Криптогенный	9 (18,3%)	5 (5,3%)	P=0,018

Для анализа влияния геморрагической трансформации на клиническое течение и исход инсульта дополнительно было проведено сравнительное изучение пациентов с наличием и отсутствием внутричерепных геморрагических осложнений. Так, в первой группе геморрагическая трансформация развилась у 15

(30,6%) пациентов), во второй группе – у 9 (9,5%) ($p=0,002$). В общей группе исследования геморрагическая трансформация развилась у 24 (16,7%, ДИ 11%; 24%) пациентов.

Глава 3.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА НИЗКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

С целью выявления факторов, определяющих недостаточную эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте, в группах исследования (1 группа — основная с неэффективной ТЛТ и 2 группа — группа сравнения — с эффективной ТЛТ) были изучены следующие группы показателей:

1. Общие сведения о пациенте. Социально-демографические показатели.
2. Данные анамнеза жизни. Сопутствующая патология.
3. Сведения из анамнеза заболевания.
4. Клинические особенности и тяжесть ишемического инсульта до ТЛТ.
5. Лабораторные и инструментальные данные до проведения ТЛТ.
6. Временные характеристики оказания специализированной медицинской помощи пациенту с ишемическим инсультом.

3.1 Общие сведения в группах сравнения.

Социально-демографические показатели

Пол

В группах исследования (как с эффективным, так и с неэффективным тромболизисом) выявлено статистически недостоверное преобладание мужчин: в первой — 27 (55%) и 56 (59%) во второй группах ($p=0,779$), что соответствует общей тенденции более частого развития ишемического инсульта у мужчин, особенно, в среднем возрасте (45-60 лет).

Возраст

Средний возраст пациентов, у которых ТЛТ была неэффективной, составил 71 (61;75) лет, тогда как больные из второй группы были моложе на 6 лет — 65 (52;76) года. Различие групп по этому показателю практически достигло статистической значимости ($p=0,083$). Распределение пациентов групп исследования по возрасту согласно классификации Всемирной организации здравоохранения представлено на рисунке 7.

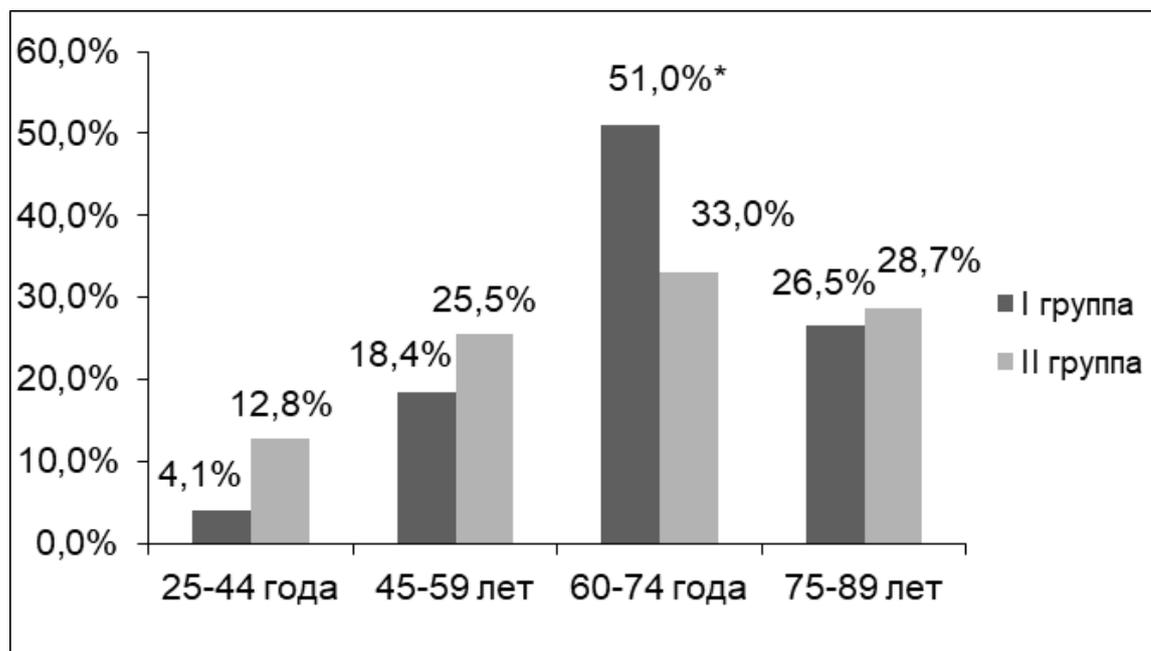


Рисунок 7 — Распределение пациентов групп исследования по возрасту в соответствии с классификацией ВОЗ (* $p=0,056$)

Первая группа пациентов в сравнении со второй группой характеризовалась меньшим количеством пациентов молодого возраста (4,1% против 12,5%, $p=0,207$), меньшим числом больных среднего возраста (18,4% против 25,5%, $p=0,731$), близким к статистически достоверному преобладанием больных пожилого возраста (51,0% и 33,0%, $p=0,056$), а также практически одинаковым числом пациентов старческого возраста (26,5% и 28,6%, $p=0,955$).

Средний возраст мужчин группы с эффективным и группы с неэффективным ТЛТ значимо не отличался — 64,5 (59; 71) и 62,5 (52,5; 73) года соответственно ($p=0,350$). Женщины первой и второй групп исследования отличались по возрасту.

В основной группе женщины были в среднем старше на 2,5 года пациенток из группы с эффективным ТЛТ (74 (65;78) лет в сравнении с 71,5 (52; 77) года), однако достоверность различия была невысокой ($p=0,138$).

Таким образом, старший возраст пациентов (более 65 лет), преимущественно женщин, можно отнести к одному из важных факторов риска неэффективности ТЛТ.

3.2 Данные анамнеза жизни. Сопутствующая патология

Курение

В группах исследования было выявлено примерно равное количество курящих и некурящих лиц с незначительным преобладанием некурящих пациентов в основной группе — 28 (57,2%), тогда как в группе сравнения больше было курящих пациентов — 49 (52,1%). Различие групп было статистически незначимым ($p=0,293$). Однако, при анализе частоты курения среди мужчин и женщин обеих групп было установлено, что в первой и во второй группе курило практически одинаковое количество мужчин (44% в первой группе и 41% во второй группе), тогда как среди женщин с эффективным тромболизисом никотиновая зависимость встречалась значительно чаще — в 1,6 раз — 67%, против 43% в группе с неэффективностью ТЛТ, при этом различие было близко к статистической значимости ($p=0,075$).

Средний возраст курящих пациентов в первой группе составил 71,5 (61; 76) лет, во второй группе курящие пациенты были моложе, их средний возраст — 62,5 (48;73) лет, что не достигло статистической значимости ($p=0,166$). Различий по возрасту среди некурящих пациентов первой и второй групп также не получено — 71 (62;74) год и 65 (53;76) лет соответственно ($p=0,349$).

Таким образом, курение у женщин можно рассматривать как один из вероятных протективных факторов в исходе системной тромболитической терапии.

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия выявлялась у большинства пациентов групп исследования. В группе пациентов с неблагоприятным исходом тромболитической терапии артериальной гипертензией страдали подавляющее большинство пациентов (47 пациентов, 96%), во второй группе артериальная гипертензия отмечалась несколько реже — у 84 пациентов (89%), но не имела статистически значимого различия ($p=0,158$).

Больные с артериальной гипертензией с неблагоприятным исходом тромболизиса были старше на 7,5 лет: их возраст составил 72 (25;75) года против 64,5 (54,5; 76,0) лет в группе с эффективным тромболизисом, однако выявленное различие было недостоверным ($p=0,147$). Среди пациентов с артериальной гипертензией в первой группе исследования, также, как и во второй группе, преобладали мужчины (соответственно 55,3% и 60,7%, $p=0,677$).

Таким образом, пациентов мужского пола старшего возраста (более 65 лет), страдающих артериальной гипертензией, можно отнести к вероятным факторам риска неблагоприятного исхода тромболитической терапии ишемического инсульта.

Фибрилляция предсердий

При анализе влияния фибрилляции предсердий на эффективность ТЛТ, было выявлено, что в группе пациентов с неэффективным тромболизисом, доля этой категории больных была выше — 51,1% (25 пациентов), в отличие от 38,3% (36 пациентов) группы с хорошим исходом на тромболитической терапии, без статистической разницы групп сравнения ($p=0,146$). Возраст пациентов с фибрилляцией предсердий первой и второй групп был практически одинаковым и составил, соответственно, 74 (66;78) лет и 75 (63;78) лет ($p=0,758$). Больные с фибрилляцией предсердий обеих групп исследования характеризовались

практически равным соотношением мужчин и женщин (48% мужчин в первой группе и 50% мужчин во второй группе исследования).

Можно сделать вывод о вероятном негативном влиянии фибрилляции предсердий на эффективность ТЛТ.

3.3 Сведения из анамнеза заболевания

В группе неэффективного тромболизиса наибольшее число пациентов поступили в апреле и в октябре (по 12% пациентов), различие со второй группой в эти периоды было статистически незначимо ($p=0,793$). Во второй группе максимальная частота поступления больных отмечалась в мае (15% пациентов), что статистически достоверно отличалось от первой группы ($p=0,049$) (рис.8).

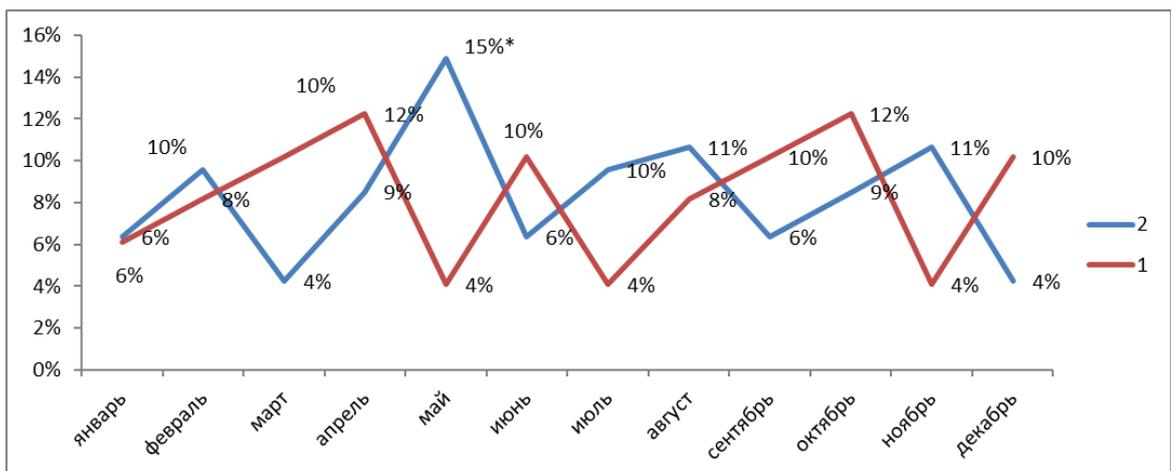


Рисунок 8 — Частота поступления пациентов по месяцам (* $p=0,049$)

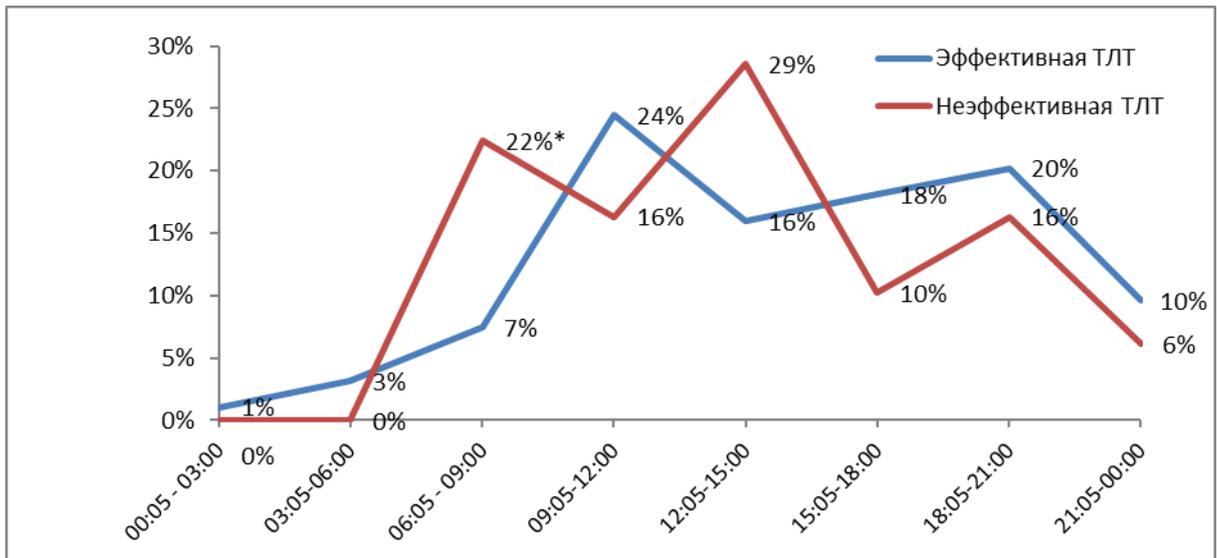


Рисунок 9 —Циркадианная периодичность развития инсульта в течение суток (* $p=0,009$)

Установлено, что инсульты у больных из основной группы исследования в сравнении с группой эффективного ТЛТ чаще развивались в период с 6.05 до 9 часов утра (22% и 7%, $p=0,009$) и с 12.05 до 15.00 (29% и 16%, $p=0,068$), однако различие групп во втором случае было статистически незначимо. В группе эффективного ТЛТ в более поздний период — с 9 до 12 часов (24% пациентов, в группе исследования – 16%, $p=0,269$) (рис. 9).

В результате анализа времени возникновения инсульта, выявлено вероятное влияние на благоприятный исход ТЛТ ишемических инсультов, развившихся в мае, в период с 9 до 12 час. Ранний период развития инсульта — с 6 до 9 часов, являющийся «классическим» для атеротромботических инсультов, сопровождался более низкой эффективностью системного тромболитизиса в связи со снижением фибринолитической активности, повышением вязкости крови и агрегации тромбоцитов в эти часы.

3.4 Клинические особенности и тяжесть ишемического инсульта до тромболитической терапии

Патогенетические подтипы ишемического инсульта

Изучение влияния патогенетических подтипов ишемического инсульта на результаты тромболитической терапии показало, что группы исследования значимо не отличались по доле больных с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным инсультом. Исключение составили лишь криптогенные инсульты, доля которых была статистически значимо ($p=0,018$) выше среди пациентов с неблагоприятным исходом тромболитической терапии (табл.3).

Таблица 3 — Патогенетические подтипы инсульта в группах исследования

Патогенетический подтип инсульта	I группа, N=49	II группа, N=94	P
Атеротромботический, n (%)	16 (32,7%)	43 (45,7%)	P=0,154
Кардиоэмболический n (%)	23 (46,9%)	36 (38,2%)	P=0,372
Лакунарный, n (%)	1 (6,1%)	10(10,6%)	P=0,098
Криптогенный, n (%)	9 (18,3%)	5 (5,3%)	P=0,018

Анализ влияния различных патогенетических подтипов инсульта по классификации TOAST на эффективность ТЛТ в зависимости от половозрастной характеристики групп исследования, позволил выявить следующие закономерности.

Таблица 4 — Частота встречаемости различных патогенетических подтипов инсульта у мужчин

Патогенетический подтип инсульта	Мужчины I группы, N=27	Мужчины II группы, N=56	P
Атеротромботический, n (%)	11 (41%)	28 (50%)	0,487
Кардиоэмболический, n (%)	9 (33%)	19 (34%)	1,000
Лакунарный, n (%)	1 (4%)	6 (11%)	0,418
Криптогенный, n (%)	6 (22%)	3 (5%)	0,052

По основным подтипам не было выявлено различий среди мужчин из I и II групп исследования (табл. 4). Однако частота криптогенного инсульта (неустановленная причина или сочетание причин) у мужчин с неэффективным тромболизисом— 22% достоверно преобладала над 5% в группе контроля ($p=0,052$). Чаще наблюдалось сочетание различных причин инсульта у мужчин основной группы, включавшее эмболизацию из неустановленных источников эмболии (таких, как ушко левого предсердия, межпредсердная перегородка, открытое овальное окно, нестенозирующие нестабильные атеросклеротические бляшки в области дуги аорты и сонных артерий) и стенотически-окклюзирующие изменения сонных артерий менее 50% просвета. По отдельности эти факторы характеризуются низким риском развития ишемического инсульта, однако в совокупности определяют повышение вероятности инсульта, который, в соответствии с классификацией, относят к криптогенному патогенетическому подтипу. Кроме того, выявлена большая частота лакунарного подтипа инсульта (11%), а также атеротромботического инсульта (50%) в группе больных с благоприятным исходом тромболизиса, однако эти различия групп исследования были статистически недостоверны.

Таблица 5 — Частота встречаемости различных патогенетических подтипов инсульта у женщин

Патогенетический подтип инсульта	Женщины I группы, N=22	Женщины II группы, N=38	P
Атеротромботический	5 (22%)	15 (40%)	0,258
Кардиоэмболический	14 (64%)	17 (45%)	0,188
Лакунарный	0 (0%)	4 (10%)	0,286
Криптогенный	3 (14%)	2 (5%)	0,346

Изучение влияния женского пола на частоту патогенетических вариантов ишемического инсульта с эффективным и неэффективным тромболизисом (табл. 5) показало преобладание женщин с кардиоэмболической (64% против 45%) и криптогенной (неустановленной) причиной инсульта (14% против 5%) в основной группе исследования, однако различие групп не достигло статистической

значимости. В группе эффективного тромболизиса у женщин в 2 раза чаще развивался атеротромботический инсульт и 10 раз — лакунарный вариант инсульта также без достоверных различий в группах исследования.

Таблица 6 — Возраст больных с разным патогенетическим подтипом инсульта в группах исследования

Патогенетический подтип инсульта	Средний возраст, I группа, N=49	Средний возраст, II группа, N=94	P
Атеротромботический	64,5 (58,6;74,0)	60,0 (51,0;72,0)	0,232
Кардиоэмболический	74,0 (67,7;78,7)	75,0 (62,5;78,0)	0,680
Лакунарный	29,0	59,0 (52,0;72,0)	-
Криптогенный	65,0 (58,5;74,5)	42,4 (35,3;49,8)	0,020

Примечание: * — не определено в связи с малым размером выборки.

Изучение возраста больных различными патогенетическими вариантами ишемического инсульта (табл. 6) не выявило статистически достоверных различий групп исследования касательно атеротромботического и кардиоэмболического инсультов. Больные с криптогенным инсультом из основной группы были достоверно старше (на 22,6 года) соответствующей когорты пациентов с благоприятным результатом тромболитической терапии ($p=0,020$). Малая численность пациентов с лакунарным инсультом в основной группе не позволила выполнить статистический анализ и сравнение групп по среднему возрасту этих больных.

Таким образом, выявлено негативное влияние криптогенного варианта инсульта, особенно в случаях смешанных патогенетических вариантов, на исход ТЛТ. К вероятным позитивным причинам следует отнести атеротромботический и лакунарный варианты инсульта вне зависимости от пола и возраста.

Тяжесть ишемического инсульта по шкале Национального института здоровья

Тяжесть неврологического дефицита при поступлении в группах исследования была сравнима и составила в среднем 11 баллов (9; 17) по шкале Национального института здоровья (NIHSS) в группе неэффективного

тромболизиса, и 12 (9; 15) баллов в группе больных с благоприятным исходом ТЛТ ($p=0,942$).

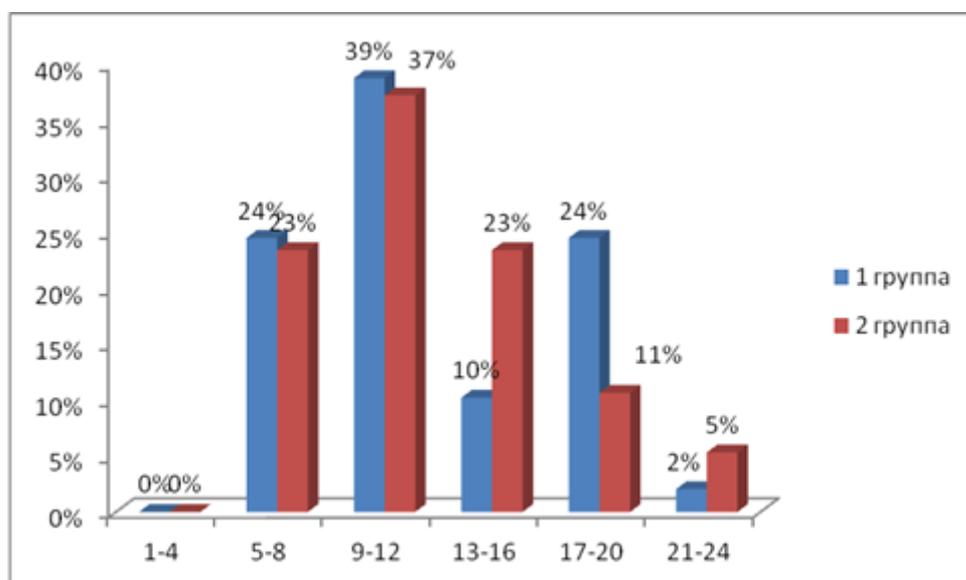


Рисунок 10 — Распределение групп по степени тяжести неврологического дефицита при поступлении

Основная группа характеризовалась в 2 раза меньшим числом пациентов с оценкой неврологического статуса по NIHSS от 13 до 16 баллов, при этом без учета поправки на множественность сравнений различие групп практически достигло статистической достоверности (5 (10%) и 22 (23%), $p=0,072$) (рис. 10). Однако в основной группе в два раза чаще встречались пациенты с тяжестью неврологического дефицита от 17 до 20 баллов (12 (24%) и 10 (11%), $p=0,049$).

Анализ тяжести инсульта по шкале NIHSS у мужчин обеих групп выявил отсутствие достоверных различий (в первой группе 11 (9,18), во второй группе 12 (9;16), $p=0,949$). Неврологический дефицит у женщин первой и второй групп исследования был выражен практически одинаково, что было установлено путем анализа среднего балла по шкале NIHSS, составившего у женщин первой группы 12 (8;15) баллов, у женщин 2 группы — 11 (8;15) баллов ($p=0,865$). Таким образом, влияния пола на тяжесть развития ишемического инсульта выявлено не было.

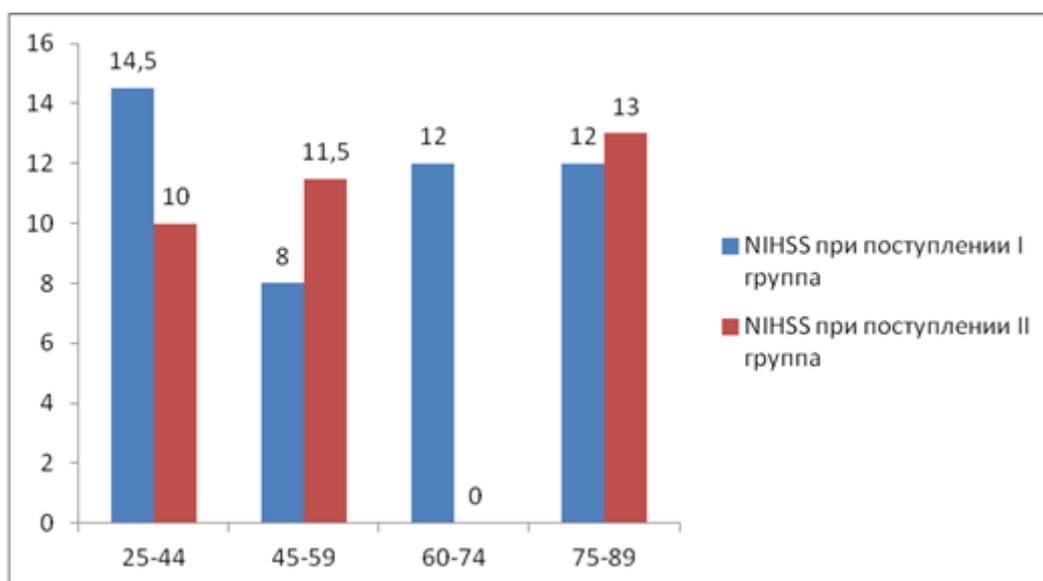


Рисунок 11 — Тяжесть неврологического дефицита при поступлении у пациентов различных возрастных групп

Пациенты возрастных групп 60-74 и 75-89 лет достоверно не отличались по выраженности неврологического дефицита (среднее значение составило от 10 до 13 баллов по шкале NIHSS) (рис. 11). Пациенты среднего возраста (45-59 лет) основной группы характеризовались менее выраженным неврологическим дефицитом (8 (7, 10) баллов) в сравнении с пациентами второй группы (12 (9, 16) баллов), однако различие групп не достигло статистической достоверности ($p=0,061$).

Изучение тяжести неврологического дефицита при поступлении в зависимости от патогенетического подтипа инсульта установило, что пациенты с атеротромботическим вариантом ишемического инсульта первой и второй групп характеризовались одинаковой тяжестью неврологического дефицита, составившей 10 (8;18) баллов в первой группе и 11 (9;16) баллов во второй группе ($p=0,993$). При кардиоэмболическом инсульте различия групп по шкале NIHSS также не было выявлено (в основной группе NIHSS = 12 (9;17) баллов, в группе сравнения NIHSS = 13 (12;16) баллов ($p=0,553$)).

Таким образом, не выявлено влияния степени тяжести инсульта при поступлении у лиц разного пола и возраста на исход ТЛТ.

Данные общесоматического статуса пациентов групп исследования

Артериальное давление

Анализ влияния показателей АД на момент поступления пациентов на эффективность ТЛТ показал, что группы исследования характеризовались достоверными различиями высоких уровней артериального давления. Так, в первой группе средние показатели систолического АД при поступлении составили 157,0 (137,5; 170,0) мм рт. ст., во второй на 8,5 мм рт. ст. ниже — 148,5 (130,0; 160,0) мм рт. ст. ($p=0,032$) (рис. 12). При этом диастолическое АД в исследуемых группах исследования было одинаковым и составило 90 (80; 100) мм рт. ст.

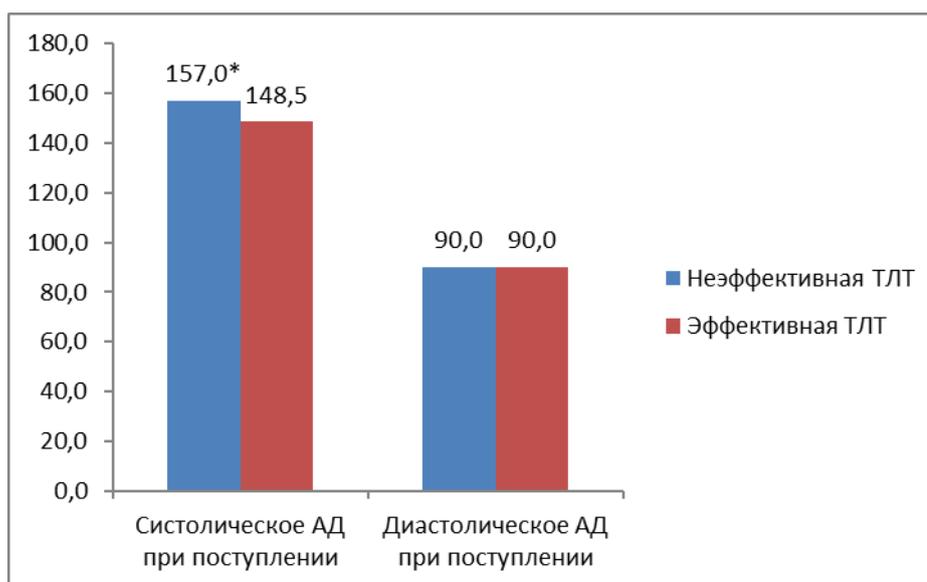


Рисунок 12 — Средние показатели систолического АД на момент поступления в группах исследования, мм рт.ст. (* $p=0,032$)

В ходе ROC-анализа было установлено, что пороговым критерием САД при поступлении является 158 мм рт. ст., (рис. 13). Данное значение характеризовалось чувствительностью 56,0 и специфичностью 30,6; показатель AUC составил 0,513.

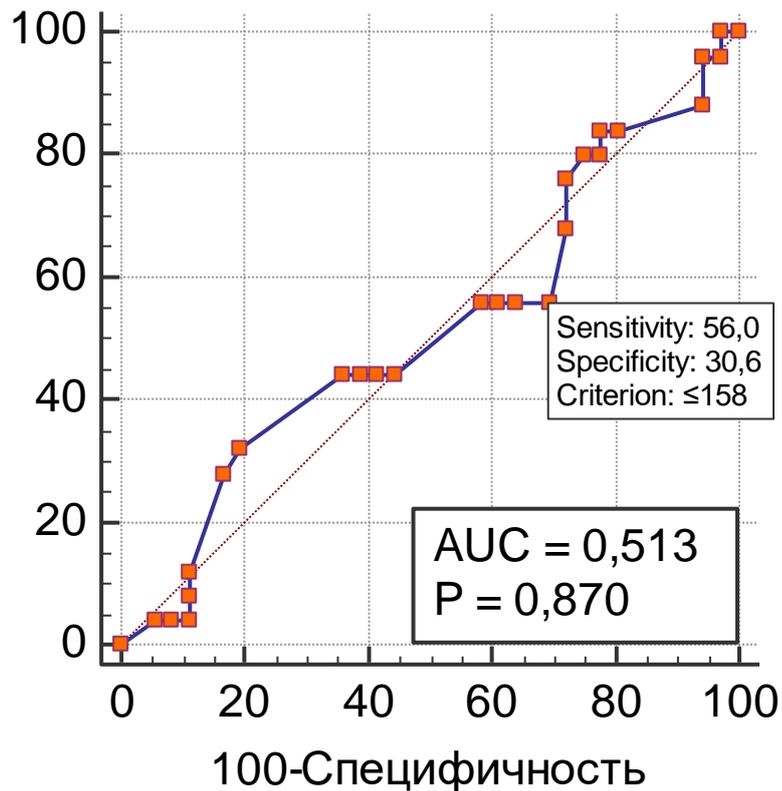


Рисунок 13 — Результаты ROC-анализа систолического АД на момент поступления в группах исследования, мм рт.ст.

Отношение шансов для развития неэффективности ТЛТ применительно к данному пороговому критерию составило 2,26 (95% ДИ 1,1; 4,6), $p=0,025$. Таким образом, при повышении систолического артериального давления при поступлении более 158 мм рт ст риск неэффективности ТЛТ увеличивался в 2,26 раза.

Анализ показателей артериального давления у мужчин первой и второй групп показал (рис. 14), что мужчины группы сравнения характеризовались более низким систолическим давлением при поступлении, которое составило 150,0 (136,5; 160,0) мм рт. ст., в сравнении с пациентами из основной группы, которые поступали в отделение с достоверно более высоким систолическим артериальным давлением — 160,0 (140,8; 175,3) мм рт. ст. ($p=0,014$). Диастолическое давление при поступлении также было более высоким у мужчин с неэффективным ТЛТ (100,0 (90,0;102,8) мм рт. ст.) в сравнении с мужчинами, имевшими благоприятный исход тромболизиса (90 (80;100) мм рт. ст.), $p=0,028$.

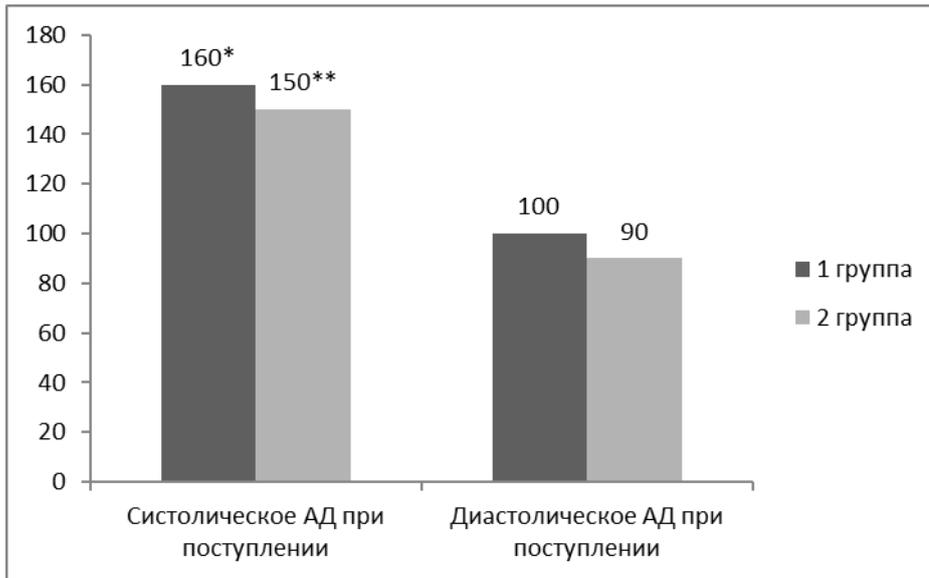


Рисунок 14 — Уровни систолического и диастолического давления у мужчин групп исследования, мм рт.ст. (* $p=0,014$, ** $p=0,028$)

Уровни систолического давления у женщин первой и второй групп при поступлении не имели достоверных различий, и составили 150,0 (130,0, 160,0) мм рт. ст. в первой группе и 140,0 (120,0; 150,0) мм рт. ст. во второй группе. Также не имело значимых различий и диастолическое давление при поступлении, составившее 89 (80; 92) мм рт.ст. в основной группе и 89,5 (80,0; 98,0) мм рт.ст. в группе сравнения.

Таблица 7 — Систолическое давление у пациентов разных возрастных групп

	АД сист. I группа	АД сист. II группа	p
Молодой - 25-44 года	125 (110;140)	137 (122;144)	0,517
Средний - 45-59 лет	150 (131;160)	140 (124;154)	0,300
Пожилой - 60-74 года	160 (140;180)	150 (138;160)	0,041
Старческий - 75-89 лет	160 (130;170)	150 (140;170)	0,039

У пациентов пожилого и старческого возраста систолическое АД было достоверно выше в группе с неблагоприятным исходом ТЛТ (табл. 7), тогда как у

молодых пациентов (25-44 года) достоверно более высокое АД регистрировалось в группе с благоприятным исходом ТЛТ.

Таким образом, статистически достоверно выявлено, что к неблагоприятным факторам исхода ТЛТ следует отнести высокие цифры систолического АД, особенно у пациентов пожилого возраста, имевшие наибольшее значение для мужчин с ишемическим инсультом.

3.5 Лабораторные и инструментальные данные до проведения ТЛТ.

Лабораторные показатели

Уровень глюкозы

Учитывая негативное влияние высокого уровня глюкозы в крови на целостность сосудистой стенки, что может опосредованно определить исход ТЛТ, был выполнен анализ этого показателя в группах исследования.

В группе неэффективного ТЛТ уровень гликемии при поступлении был достоверно выше (6,5 (5,7; 8,3) ммоль/л), в сравнении с группой благоприятного результата тромболизиса (5,7 (5,1; 6,6) ммоль/л), $p=0,002$ (рис. 15).

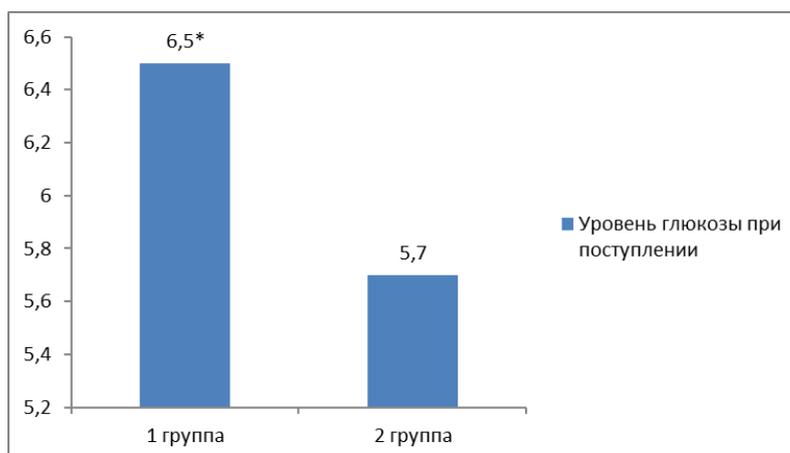


Рисунок 15 — Показатели глюкозы в группах сравнения до ТЛТ, ммоль/л
(* $p=0,002$)

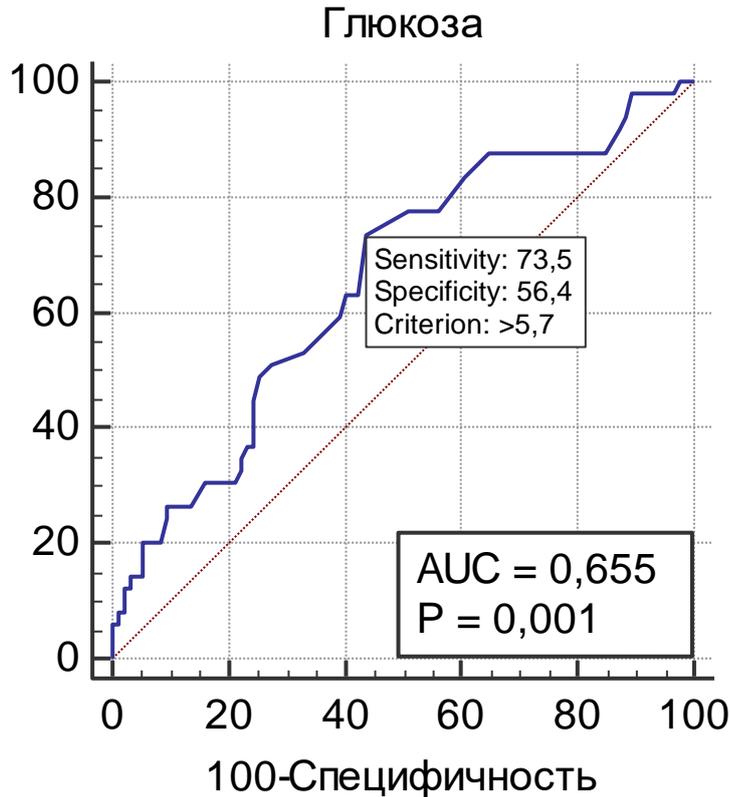


Рисунок 16 — Результаты ROC-анализа уровня глюкозы крови при поступлении в группах исследования

Методом ROC-анализа было установлено пороговое значение уровня глюкозы при поступлении, составившее 5,7 ммоль/л (рис. 16). При расчете отношения шансов выявлено повышение риска неэффективности ТЛТ в 3,6 раза при проведении реперфузионной терапии пациентам с уровнем глюкозы при поступлении более 5,7 ммоль/л (ОШ=3,6 (1,7-3,6, $p=0,001$)).

Анализ влияния курения на уровень глюкозы крови в группах сравнения не выявил достоверных различий: так, минимальные средние показатели 5,4 (5,0; 6,4) ммоль/л были отмечены среди курящих в группе с эффективным тромболитическим лечением, далее показатель 6,0 (5,0; 7,3) ммоль/л имели некурящие пациенты этой же группы; среди пациентов с неэффективной тромболитической терапией, наименьшие показатели глюкозы были у некурящих пациентов — 6,4 (5,7; 8,3) ммоль/л, по сравнению с курящими — 6,6 (5,7; 8,1) ммоль/л.

Уровень глюкозы при поступлении у мужчин с неэффективным ТЛТ составил 5,8 (5,2; 6,7) мг/л, что не отличалось от соответствующего показателя у мужчин с эффективным ТЛТ (5,7 (5,0;6,7) мг/мл), $p=0,439$ (рис. 17).

Были выявлены достоверные различия уровня глюкозы при поступлении у женщин из первой и второй групп, они составили 7,0 (6,4;9,4) мг/л в первой группе и 5,5 (5,1;6,5) мг/л во второй группе ($p=0,001$) (рис. 17). Показатель уровня глюкозы при поступлении был проанализирован статистическим методом ROC-анализа, что позволило определить пороговый критерий данного параметра, составивший 6,5 ммоль/л (рис. 18). При этом выполнение ТЛТ у женщин с уровнем глюкозы в крови более 6,5 ммоль/л сопровождалось повышением риска неэффективности тромболизиса в 8,6 раза (ОШ=8,6 (95% ДИ 2,6 - 28,5 $p=0,001$).

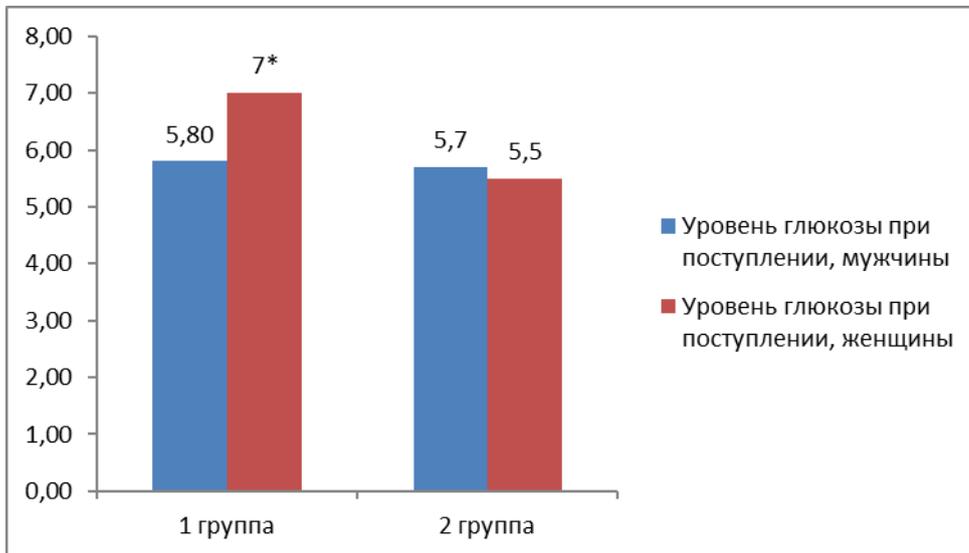


Рисунок 17 — Показатели глюкозы в группах сравнения до ТЛТ у мужчин и женщин (* $p=0,001$)

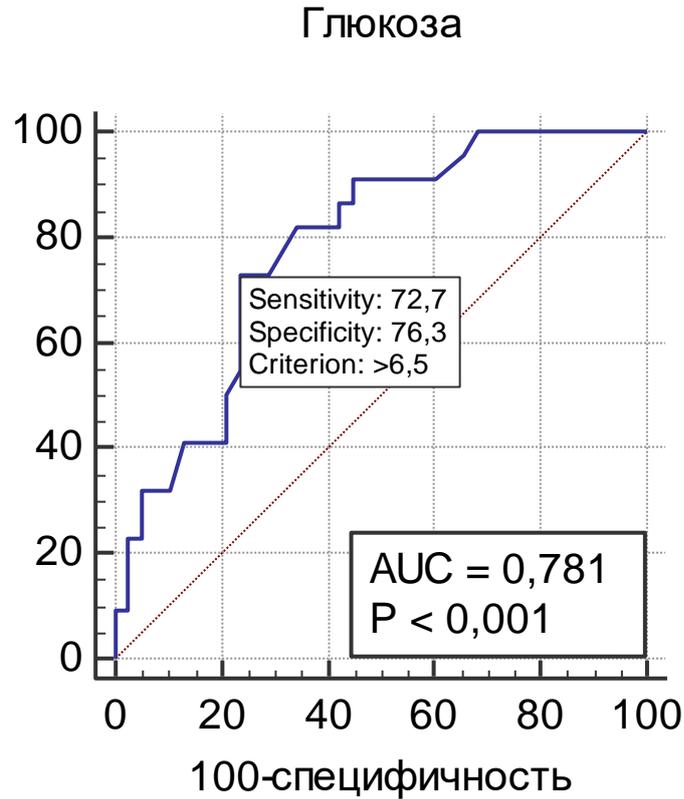


Рисунок 18. Результаты ROC-анализа уровня глюкозы крови при поступлении в группах исследования у женщин

Таблица 8 — Гликемия у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта

Патогенетический подтип инсульта	Средний уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л I группа, N=49	Средний уровень глюкозы при поступлении, ммоль/л II группа, N=94	P
Атеротромботический	6,1 (5,3; 6,7)	5,9 (5,1; 7,6)	0,781
Кардиоэмболический	7,1 (5,7; 8,8)	5,9 (5,1; 7,6)	0,045
Лакунарный	5,4	6,3 (5,1; 7,8)	-
Криптогенный	6,7 (6,3; 7,2)	5,7 (5,2; 6,0)	0,020

Для пациентов с кардиоэмболическим инсультом и неблагоприятным результатом ТЛТ был характерен достоверно более высокий уровень глюкозы при поступлении (7,1 (5,7; 8,8) ммоль/л) в сравнении с пациентами группы сравнения (5,7 (5,2, 6,0) ммоль/л, $p=0,045$ (табл.8). Также более высокий уровень глюкозы

отмечался при неблагоприятном исходе ТЛТ у пациентов с криптогенным инсультом (6,7 (6,3, 7,2) ммоль/л в сравнении с 5,7 (5,2,6,0) ммоль/л, $p=0,020$).

Анализ влияния уровня гликемии в острый период инсульта на исход ТЛТ терапии показал достоверную связь высоких показателей глюкозы с недостаточной эффективностью тромболитической терапии, особенно у женщин, вероятно, за счет более выраженной стрессовой реакции на острое состояние (развившийся инсульт); а также повышения уровня глюкозы у пациентов с кардиоэмболическим и криптогенным (чаще смешанным) инсультами.

Число тромбоцитов

С целью определения влияния состояния тромбоцитарного звена гемостаза на исход ТЛТ были проанализированы показатели абсолютного числа тромбоцитов в периферической крови. Однако, было установлено отсутствие значимых различий этого показателя в группах сравнения. Так, в первой группе число тромбоцитов составило 215 (174, 264) $\cdot 10^9/\text{л}$, во второй — 216 (188, 265) $\cdot 10^9/\text{л}$ ($p=0,853$).

Уровень тромбоцитов был незначительно выше среди некурящих пациентов, особенно в основной группе — 230 (89,0) $\cdot 10^9/\text{л}$, в отличие от 226 (186;267) $\cdot 10^9/\text{л}$, у курящих больных более высокие показатели были также в группе с неэффективным тромболлизисом—218 (74) $\cdot 10^9/\text{л}$, во второй группе — 210 (186; 262) $\cdot 10^9/\text{л}$, без достоверной разницы показателей.

Таблица 9 — Уровень тромбоцитов при поступлении у пациентов с различными патогенетическими вариантами ишемического инсульта

Патогенетический подтип инсульта	Среднее число тромбоцитов при поступлении, $\cdot 10^9/\text{л}$ I группа, N=49	Среднее число тромбоцитов при поступлении, $\cdot 10^9/\text{л}$ II группа, N=94	P
Атеротромботический	252,4 (18,8)	208 (188; 250)	0,380
Кардиоэмболический	215 (162; 268)	222 (180;269)	0,423
Лакунарный	-	229 (169;306)	-
Криптогенный	179 (168;198)	205 (177;234)	0,463

Было установлено также отсутствие достоверных различий числа тромбоцитов при поступлении у пациентов групп исследования с различными патогенетическими подтипами инсульта (табл. 11).

Международное нормализованное отношение

Показатели международного нормализованного отношения (МНО) в группах исследования не имели достоверных различий, и составили, соответственно, в первой группе 1,00 (0,1), во второй группе 1,00 (0,12) ($p=1,00$).

Анализ корреляции этого показателя гемостаза с тяжестью неврологического дефицита не выявил достоверности как в первой группе ($p=0,265$), так и во второй группе ($p=0,150$).

Таблица 10 — Показатель МНО при поступлении у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта

Патогенетический подтип инсульта	МНО при поступлении, I группа, N=49	МНО при поступлении, II группа, N=94	p
Атеротромботический	1,0 (0,02)	1,0 (0,89; 1,1)	$p=1,000$
Кардиоэмболический	1,0 (0,03)	1,07 (0,01)	$p=0,919$
Лакунарный	-	1,02 (0,03)	-
Криптогенный	0,95 (0,04)	0,85 (0,02)	$p=0,891$

Статистически достоверных различий международного нормализованного отношения у пациентов с различным патогенетическим подтипом инсульта в группах исследования выявлено не было (табл. 10).

В результате не было получено данных за влияние показателей МНО на исход ТЛТ вне зависимости от патогенетического варианта инсульта.

Компьютерная томография головного мозга

В первой группе зона свежего инфаркта на компьютерной томографии головного мозга определялась не достоверно чаще, чем у пациентов из группы эффективного ТЛТ (соответственно, 38% и 32%), $p=0,594$.

Зона предшествующего («старого») инфаркта в 3 раза чаще отмечалась у пациентов из группы неэффективного ТЛТ (у 6,1% пациентов), в сравнении с группой благоприятного исхода ТЛТ (у 2,1% пациентов), однако различие было статистически недостоверным ($p= 0,442$).

У мужчин основной группы, в отличие от группы сравнения, на КТ незначительно чаще определялась зона свежего инфаркта (в 33,0% против 26,5%). Кроме того, у мужчин из группы неэффективного ТЛТ при поступлении в 3 раза чаще определялась и зона «старого» инфаркта на компьютерной томографии – в 11,1% против 3,6% ($p=0,394$).

У женщин в группах исследования на компьютерной томографии с одинаковой частотой регистрировалась (45,5% и 42,1%) зона свежего инфаркта, зон старого инфаркта не было выявлено ни у одной пациентки.

Поэтому, к вероятным причинам влияния на неблагоприятный результат ТЛТ следует отнести множественные очаги ишемии, предшествовавшие острому периоду повторного инсульта и выявленные на КТ головного мозга при поступлении у лиц мужского пола.

Недостоверными были различия в группах сравнения по сосудистому бассейну, в котором произошел ишемический инсульт. У подавляющего большинства пациентов, которым была проведена ТЛТ, инсульт развился в каротидном бассейне (45 пациентов в основной группе и 87 пациентов в группе сравнения, $p=0,896$). Однако ТЛТ проводилась и при ишемии в вертебробазилярном бассейне, в том числе, ЗМА (у 4 пациентов из основной группы и 7 пациентов из группы сравнения ($p=0,887$)) (табл. 11)

Таблица 11 — Сосудистый бассейн при ИИ в группах сравнения

Сосудистый бассейн	1 группа, n =49	2 группа, n =94	P
Каротидный бассейн	45 (92%)	87 (92,5%)	
Справа, в т.ч.	20 (41%)	38 (40,4%)	0,897
ПСМА	13 (26,6%)	28 (29,8%)	0,855
ПВСА	7 (14,4%)	10 (10,6%)	0,662
Слева, в т.ч.	25 (51%)	49 (52,1%)	0,975
ЛСМА	18 (36,7%)	33 (35,1%)	0,948
ЛПМА	1 (2%)	0 (0%)	0,758
ЛВСА	6 (12,2%)	16 (17,0%)	0,587
ВББ и ЗМА справа и слева	4 (8%)	7(7,4%)	0,887
ПЗМА	1 (2%)	3 (3,2%)	0,845
ЛЗМА и ПЗМА	0 (0%)	1 (1,1%)	0,698
ВББ	3 (6,2%)	3 (3,2%)	0,676
Множественные локализации	3 (6,2%)	1 (1,1%)	0,226

Инсульт в вертебробазилярной системе развился у 3,6% мужчин с благоприятным результатом ТЛТ, и в 3 раза чаще у 11,1% мужчин из группы неэффективного тромболизиса. У подавляющего большинства мужчин групп исследования нарушение мозгового кровообращения выявлялось в правом или левом каротидных бассейнах. Соотношение поражения левого и правого каротидного бассейна у мужчин групп исследования было практически одинаковым, с небольшим преобладанием частоты сосудистых катастроф в левом каротидном бассейне, в сравнении с правым каротидным бассейном (соответственно, 58,3% и 41,7% в первой группе, против 55,5% и 44,5% во второй группе). Среди женщин с благоприятным результатом ТЛТ доля пациенток с вовлеченным вертебро-базилярным бассейном составила 10,5%, в основной группе — 4,5% ($p=0,742$).

Таблица 12 — Возраст пациентов групп исследования в зависимости от пораженного сосудистого бассейна

Сосудистый бассейн	Средний возраст пациентов группы, n =49	Средний возраст пациентов 2 группы, n =94	P
Каротидный бассейн	67,0 (1,7)	62,7 (1,6)	0,094
<i>Справа, в т.ч.</i>	68,7 (2,0)	59,9 (2,6)	0,026
ПСМА	68,2 (2,5)	60,3 (3,11)	0,116
ПВСА	69,4 (3,3)	58,7 (4,8)	0,112
<i>Слева, в т.ч.</i>	65,8 (2,7)	64,8 (2,0)	0,921
ЛСМА	62,9 (3,7)	66 (2,5)	0,598
ЛПМА	74	-	-
ЛВСА	71,7 (3,9)	64,2 (3,36)	0,228
ВББ и ЗМА справа и слева	71,5 (3,8)	59,4 (5,6)	0,169
ПЗМА	77	60,6 (5,9)	-
ЛЗМА и ПЗМА	-	62	-
ВББ	69,6 (4,6)	58 (13)	0,456
Множественные локализации	65	60	-

В группах исследования пациенты с инсультом в каротидном бассейне достоверно не отличались по возрасту (0,094) (табл. 12), однако было установлено, что в группе неэффективного тромболизиса достоверно старше, в среднем, на 8,8 лет, были пациенты с инсультом в правом каротидном бассейне. При этом пациенты с инсультом в левом каротидном бассейне в группах исследования достоверно по возрасту не отличались ($p=0,921$).

Установлено, что достоверное влияние на неблагоприятный исход ТЛТ ($p=0,048$) оказывал более тяжелый неврологический дефицит при поступлении (оценка по NIHSS, в среднем, 15 баллов) у пациентов с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярном бассейне (в том числе, задней мозговой артерии) (табл. 13).

Таблица 13 — Тяжесть неврологического дефицита при поступлении в зависимости от вовлеченного сосудистого бассейна

Сосудистый бассейн	Средний показатель оценки по NIHSS пациентов группы, n =49	Средний показатель оценки по NIHSS пациентов группы, n =94	P
Каротидный бассейн	12,1(0,7)	12,4 (0,5)	0,713
<i>Справа, в т.ч.</i>	<i>11,8 (0,9)</i>	<i>12,0 (0,7)</i>	<i>0,862</i>
ПСМА	10,8 (1,1)	12,4 (0,8)	0,280
ПВСА	13,7 (1,8)	10,7 (1,05)	0,141
<i>Слева, в т.ч.</i>	<i>12,3(0,9)</i>	<i>12,7 (0,7)</i>	<i>0,722</i>
ЛСМА	12,2(1,1)	12,6 (0,7)	0,758
ЛПМА	20	-	-
ЛВСА	11,3(1,9)	12,9 (1,3)	0,516
ВББ и ЗМА справа и слева	15,2(2,2)	10,3 (1,08)	0,048
ПЗМА	12	11	-
ЛЗМА и ПЗМА	-	11	-
ВББ	16,3 (2,7)	9,3 (1,7)	0,097
Множественные локализации	14,3 (3,5)	15	-

3.6 Временные характеристики оказания специализированной медицинской помощи больному ишемическим инсультом

Время от начала заболевания до поступления в стационар

При анализе временного интервала от момента развития первых симптомов заболевания до времени поступления в стационар установлено, что пациенты с неблагоприятным исходом тромболизиса характеризовались, в среднем, более длительным временем от начала симптомов до поступления в стационар (150 (105; 181) минут (рис. 19), тогда как в группе сравнения пациенты поступали быстрее, в среднем, через 122 (70;160) минуты после дебюта заболевания. Различие групп по этому показателю оказалось статистически достоверным ($p= 0,012$).

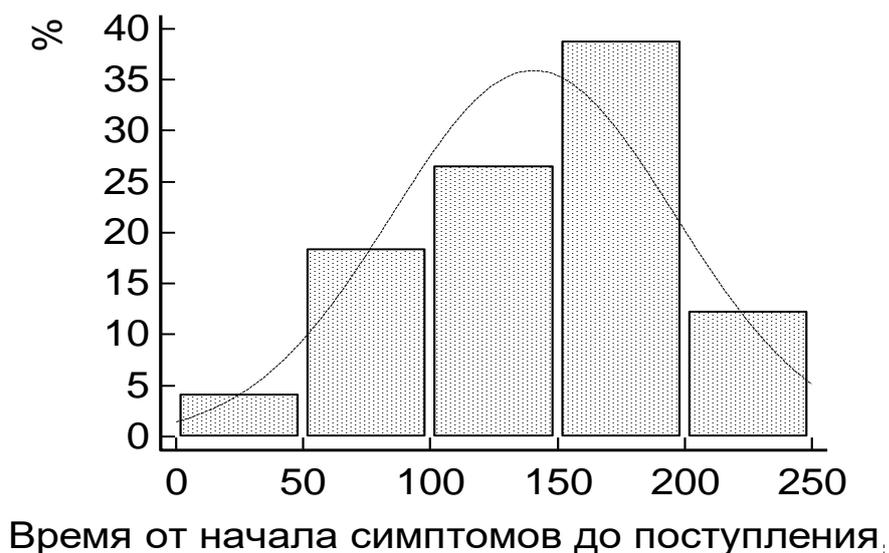


Рисунок 19 — Время от начала заболевания до момента госпитализации в группе с неэффективным тромболитизисом

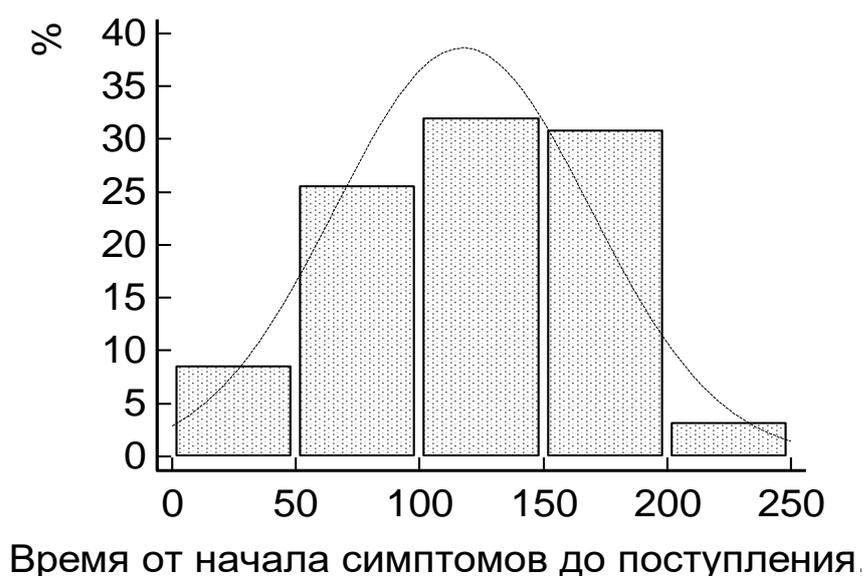


Рисунок 20 — Время от начала симптомов до ТЛТ в группе с благоприятным исходом тромболитизиса

В основной группе лишь 71% пациентов поступили в отделение до 180 минут от начала заболевания, тогда как в группе сравнения в первые 3 часа поступили 93% ($p=0,001$) (рис.20).

Таким образом, достоверно позитивное влияние на эффективность тромболитической терапии имело более раннее время госпитализации пациентов ($p=0,012$) с момента развития первых симптомов заболевания.

Время от начала заболевания до тромболитической терапии

Длительность экспозиции заболевания от момента появления первых симптомов до начала ТЛТ в основной группе была статистически больше ($p=0,001$) и составила 215 (185, 245) минут, в отличие от группы сравнения — 190 (160, 215 минут) (рис. 21).

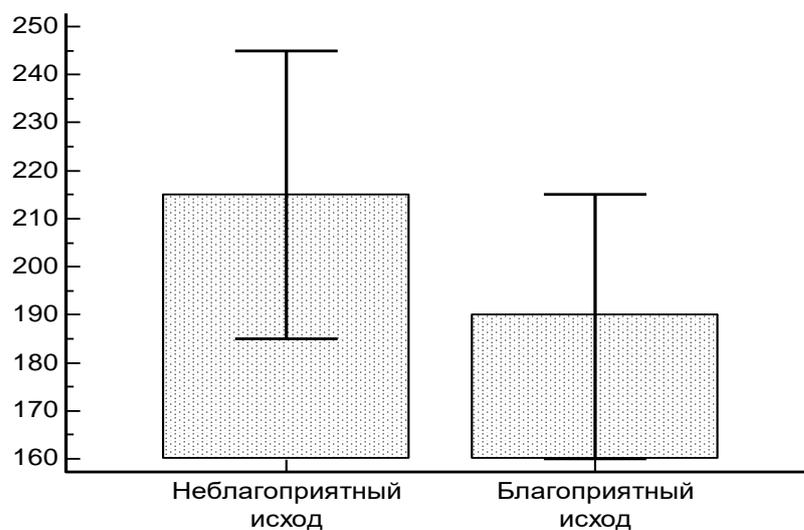


Рисунок 21 — Время от начала заболевания до проведения ТЛТ ($p=0,001$)

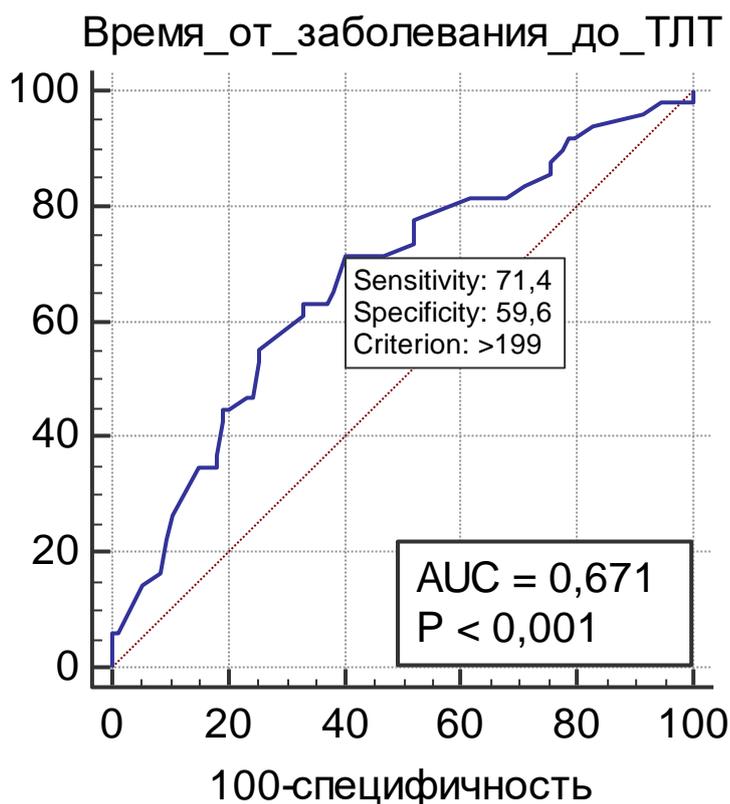


Рисунок 22. Результаты ROC-анализа времени от начала заболевания до ТЛТ в группах исследования

Показатель времени от начала заболевания до ТЛТ при поступлении был проанализирован статистическим методом ROC-анализа, что позволило определить пороговый критерий данного параметра, составивший 199 мин (рис. 22). При этом выполнение ТЛТ позднее 199 минут от начала симптомов сопровождалось повышением риска неэффективности тромболизиса в 3,9 раза (ОШ=3,9 (95% ДИ 1,8 - 8,1 $p=0,001$)).

Данные показатели подтверждают результаты ранее проведенных исследований, описанных в главе 1, свидетельствующих о прямой взаимосвязи высокой эффективности ТЛТ с ранними сроками проведения терапии от момента появления первых признаков заболевания.

Статистически значимые различия ($p=0,006$) были выявлены среди пациентов с атеротромботическим инсультом (16 — в первой группе и 43 — во второй группе) (табл. 14): эффективность тромболитической терапии у данной категории больных была обусловлена ранним проведением тромболизиса — через

209 (185;227) минут, в отличие от 180 (122;203) минут у пациентов с неэффективной ТЛТ. Однако для пациентов с кардиоэмболическим инсультом (23 — в первой группе и 36 — во второй группе) временной интервал до начала тромболизиса не имел статистически значимого отличия в первой и второй группах сравнения — 214 (161;240) и 185 (165;225) минут соответственно. Выраженное различие временного интервала до начала тромболизиса было отмечено также у пациентов с лакунарным инсультом — эффективный тромболизис был проведен, в среднем, через 198 (190;216) минут у 10 пациентов, неблагоприятный исход был отмечен лишь у 1 пациента при проведении процедуры тромболизиса через 250 минут от начала заболевания. Возможно, что полученные различия могут быть обусловлены различием численности пациентов с лакунарным инсультом в группах сравнения.

Таблица 14 — Время от момента начала ИИ и проведения ТЛТ в зависимости от патогенетического подтипа инсульта

Патогенетический подтип инсульта	Время от начала инсульта до ТЛТ, мин I группа, N=49	Время от начала инсульта до ТЛТ, мин, II группа, N=94	P
Атеротромботический	209 (185;227)	180 (122;203)	p=0,006
Кардиоэмболический	214 (161;240)	185 (165;225)	p=0,300
Лакунарный	250	198 (190;216)	-
Криптогенный	240 (190;245)	230 (200;242)	p=0,553

При последующем анализе было установлено, что у мужчин с эффективным ТЛТ введение альтеплазы начиналось достоверно раньше, чем у мужчин с неэффективным ТЛТ (p=0,001) (рис. 22). Так, мужчины основной группы получали тромболитическую терапию, в среднем, на 25 минут позднее, чем мужчины группы сравнения. Выявленное различие указывает на значимое неблагоприятное влияние удлинения времени до начала тромболизиса у мужчин, чем в более ранние сроки от начала инсульта у мужчин начиналось введение альтеплазы, тем был более благоприятный результат тромболизиса.

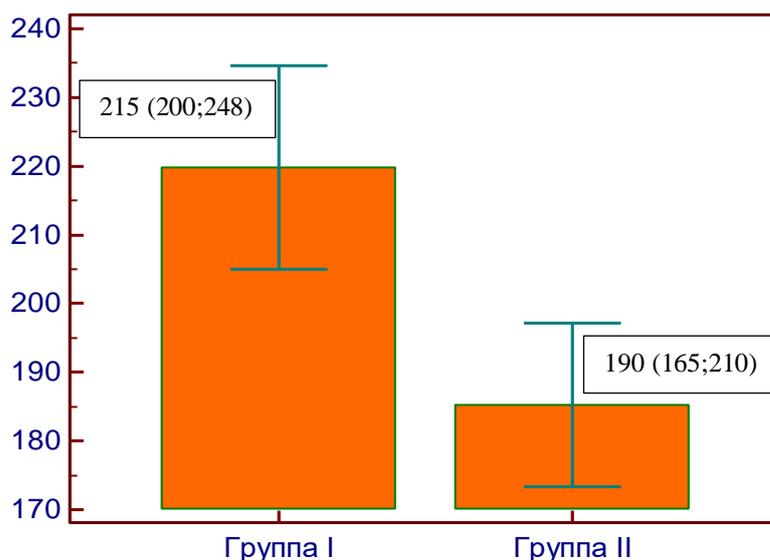


Рисунок 22 — Среднее время до начала ТЛТ у мужчин в группах исследования, мин ($p=0,001$)

Женщины первой группы исследования, как и мужчины, получали ТЛТ позднее, чем женщины второй группы исследования (211 (165;240) мин. против 180 (130;225) мин до начала ТЛТ), однако это различие было статистически недостоверным ($p=0,182$).

Таблица 15 — Время от начала инсульта в различных возрастных подгруппах

Возраст, лет	Время от начала инсульта до ТЛТ, мин, I группа, N=49	Время от начала инсульта до ТЛТ, мин, II группа, N=94	P
Молодой - 25-44 года	265,0 (15,0)	185 (125;215)	0,044
Средний - 45-59 лет	210 (178;233)	205 (157;237)	0,839
Пожилой - 60-74 года	230 (206;241)	180 (145;208)	0,001
Старческий - 75-89 лет	200 (135;238)	190 (161;210)	0,933

Установлено, что достоверно раньше (в среднем на 80 минут) с момента начала симптомов инсульта проводилась тромболитическая терапия в группе благоприятного исхода ТЛТ у молодых больных (25-44 года, $p=0,044$) (табл. 15). Также достоверно в более короткий срок от начала болезни ТЛТ проводилась пациентам в возрасте от 60 до 74 лет ($p=0,001$). Таким образом, наибольшее

влияние на исход реперфузионной терапии оказывало время до начала процедуры у пациентов в возрастных группах 25-44 и 60-74 года. Необходимо отметить, что в группе пациентов старшего возраста (75-89 лет) раннее, в том числе, в первые 3 часа от начала симптомов, начало терапии не оказывало достоверно значимого влияния на исход болезни.

Суммируя результаты анализа факторов, определяющих недостаточную эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте, были выявлены следующие показатели, достоверно повлиявшие на исход ТЛТ (табл. 16).

Таблица 16 — Факторы риска недостаточной эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте

Показатель	Основная группа (n=49)	Группа сравнения(n=94)	P	Пороговый критерий по данным ROC-анализа
Экспозиция заболевания от момента появления первых симптомов до начала ТЛТ, мин	215 (185, 245)	190(160, 215)	p=0,001	199
Уровень глюкозы в крови при поступлении, ммоль/л	6,5 (5,7; 8,32)	5,7 (5,1; 6,6)	p=0,002	5,7
Начало инсульта в период с 6 до 9 утра	22%	7%	p=0,009	-
Время от начала заболевания до поступления в стационар, мин	150 (105; 181)	122 (70;160)	P=0,012	-
Систолическое АД при поступлении, мм рт ст	157,0 (137,5; 170,0)	148,5 (130,0; 160,0)	p=0,032	158
Средний возраст	71 (61;75)	65 (52;76)	p=0,082	-

Установлено, что наибольшее влияние на исход тромболитической терапии, оказывали следующие показатели:

1. Время от появления первых симптомов инсульта до проведения тромболитической терапии, составившее при неблагоприятном исходе 215 минут, при благоприятном исходе на 25 минут меньше — 190 минут ($p=0,001$); длительность экспозиции симптомов определяет увеличение очага нежизнеспособных тканей вследствие прогрессирующего повреждения гематоэнцефалического барьера, активации металлопротеиназ в зоне ишемии, что приводит к формированию более тяжелого неврологического дефицита. Установлено, что объем необратимо поврежденной ткани быстро увеличивается с течением времени после начала инсульта, при этом ежеминутно до восстановления перфузии гибнет около 2 миллионов нейронов. В ходе ROC-анализа влияния этого параметра на исход ТЛТ было установлено, что пороговое значение времени до начала тромболиза, которое характеризовалось оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности метода, составило 199 минут, при этом более позднее начало тромболиза сопровождалось повышением риска неблагоприятного исхода ТЛТ в 3,9 раз.

2. Уровень глюкозы в крови при поступлении, составивший при благоприятном исходе ТЛТ 5,7 (5,1; 6,3) ммоль/л, при неблагоприятном — 6,5 (5,7; 8,3) ммоль/л ($p=0,002$). Гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий микрососудистого русла и сопровождается снижением собственной фибринолитической активности крови, что затрудняет восстановление жизнедеятельности нейронов даже в условиях полной реканализации после ТЛТ. Пороговый критерий уровня глюкозы по данным ROC-анализа составил 5,7 ммоль/л, проведение ТЛТ у пациентов с более высоким уровнем глюкозы сопровождалось повышением риска неэффективности в 8,6 раза.

3. Начало инсульта в период с 6 до 9 утра (22% в основной группе, 7% — в группе сравнения, $p=0,009$). Известно, что утренние часы характеризуются повышением артериального давления, снижением собственной фибринолитической активности, уровня антитромбина III, а также повышением вязкости крови и агрегации тромбоцитов. Это осложняет возможности

реперфузионной терапии и сопровождается увеличением вероятности развития необратимого неврологического дефицита. Кроме того, высказывается гипотеза о влиянии изменения уровня дофамина в головном мозге на чувствительность нейронов к состоянию ишемии при повышенном тоне симпатической нервной системы в этот период.

4. Систолическое АД при поступлении в ходе острого ишемического процесса. Уровень систолического давления при поступлении в группе неблагоприятного исхода тромболизиса был достоверно выше и составил, в среднем, 157 мм рт. ст., тогда как при благоприятном исходе этот показатель был достоверно ниже и составил 148,5 мм рт. ст. ($p=0.032$). Особенности церебрального кровеносного русла у больных артериальной гипертензией, в частности, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, обеспечивают условия для неблагоприятного исхода тромболизиса, в частности, облегчают формирование реперфузионных кровоизлияний. С целью определения порогового значения систолического давления при поступлении был выполнен ROC-анализ влияния этого параметра на исход ТЛТ. Пороговое значение для систолического давления составило 158 мм рт.ст., при этом выполнение ТЛТ при более высоких значениях систолического давления при поступлении сопровождалось повышением риска неэффективности в 2,6 раза.

5. Средний возраст. Группа неблагоприятного исхода ТЛТ большей частью состояла из пациентов старшего возраста (в среднем, 71 год), тогда как пациенты из группы сравнения были на 6 лет моложе (65 лет) ($p=0,082$).

Также были выделены вероятные критерии неблагоприятного исхода ТЛТ, то есть, дополнительные факторы, имеющие прогностическое значение:

- мужчины старше 65 лет, страдающие артериальной гипертензией;
- фибрилляция предсердий;
- множественные очаги ишемии, предшествовавшие острому периоду повторного инсульта и выявленные на КТ головного мозга при поступлении у лиц мужского пола.

В дальнейшем корреляция наиболее значимых параметров (времени от начала заболевания до ТЛТ, САД при поступлении, уровня глюкозы при

поступлении, возраста) и неэффективности ТЛТ была проанализирована методом логистической регрессии. Данный многофакторный анализ подтвердил достоверность влияния всех выбранных факторов на исход тромболизиса, за исключением возраста, что, по всей видимости, определяется влиянием сочетания нескольких факторов на ухудшение исхода ТЛТ у данной категории пациентов.

Глава 4.

ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

4.1 Варианты неблагоприятного клинического исхода системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте

В результате проведенной ТЛТ, из 143 пациентов исследования у 49 (34,2%) наблюдался неблагоприятный клинический исход.

В результате изучения особенностей исходов тромболитической терапии в основной группе исследования удалось выделить три основных варианта клинических неблагоприятных исходов, различающихся по степени тяжести (рис. 22):

1. Без динамики по шкале NIHSS (положительная динамика по шкале NIHSS только на 0-3 балла) - I подгруппа – 61% (n=30).
2. Нарастание неврологического дефицита (отрицательная динамика по шкале NIHSS) II подгруппа – 8% (n=4).
3. Летальный исход III подгруппа – 31% (n=15).

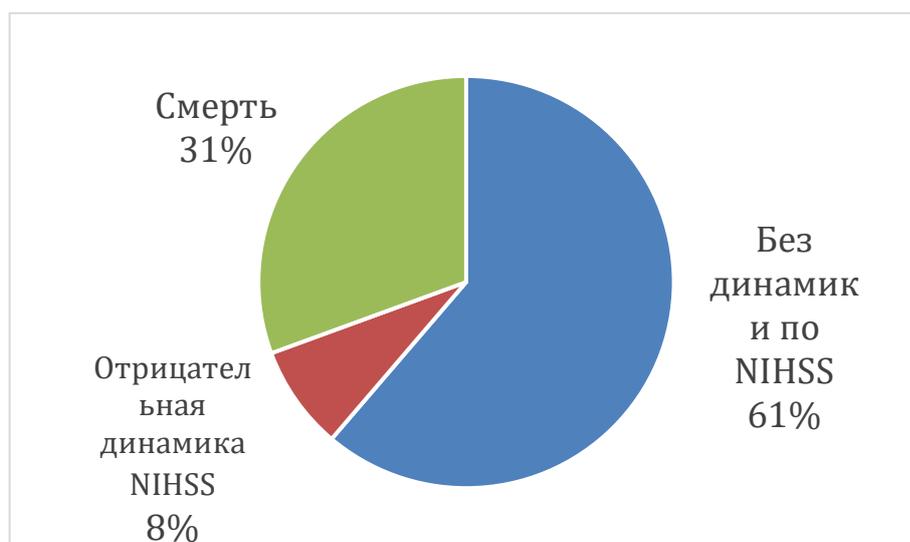


Рисунок 23 — Варианты неблагоприятного исхода ТЛТ у пациентов основной группы

С целью сравнения с подгруппой пациентов с летальным исходом была выделена общая группа (А подгруппа) выживших после ТЛТ, составившая 128 пациентов (89,5%). Для изучения факторов риска неблагоприятного исхода тромболитической терапии и выявления наиболее значимых факторов, влияющих на летальный исход тромболизиса, было выполнено сравнение трех подгрупп пациентов основной группы исследования согласно выделенных вариантов неблагоприятного исхода и подгруппы выживших пациентов.

4.1.1 Демографические данные

Таблица 17 — Возрастно-половые особенности пациентов в подгруппах неблагоприятного исхода в основной группе исследования

	Возраст, лет	Мужчины (абс, %)	Женщины (абс, %)
I подгруппа, (n=30)	66 (58;75)	10 (33%)	20 (67%)
II подгруппа, (n=4)	67,5 (62,0;71,0)	2 (50%)	2 (50%)
III подгруппа, (n=15)	74,0 (74,0;79,5)	5 (40%)	10 (60%)
А подгруппа (выжившие пациенты) (n=128)	64,5 (55,0;75,0)	78 (61%)	50 (39%)
P (I, II)	0,823	0,911	0,911
P (II, III)	0,369	0,834	0,834
P (I, III)	0,756	0,895	0,895
P (III, А)	0,005	0,119	0,119

Первая и третья подгруппы характеризовались преобладанием женщин (соответственно 67% и 60%), различие групп по половому признаку не было статистически достоверным. Во второй, наиболее малочисленной подгруппе, соотношение мужчин и женщин составило 1:1. В подгруппе выживших пациентов статистически незначимо преобладали мужчины (61%) (табл.20).

Выявлена тенденция к ухудшению исхода ТЛТ при увеличении возраста пациентов. Так, в третьей подгруппе, включавшей пациентов с летальным исходом после ТЛТ, средний возраст составил 74,0 (74,0;79,5) лет, тогда как в первой и второй, соответственно, 66 (58;75) и 67,5 (62,0;71,0). Подгруппа выживших пациентов характеризовалась наиболее молодым возрастом, составившим 64,5 (55,0;75,0) года, что статистически значимо отличалось от группы пациентов с летальным исходом ($p=0,005$).

Путем ROC-анализа был установлен пороговый показатель возраста, который характеризовался оптимальными параметрами чувствительности и специфичности (рис.24), составивший 73 года. При этом выполнение ТЛТ более старшим пациентам сопровождалось повышением риска летального исхода в 9,6 раза (ОШ=9,6 (95% ДИ 2,6 - 36,1 $p=0,001$).

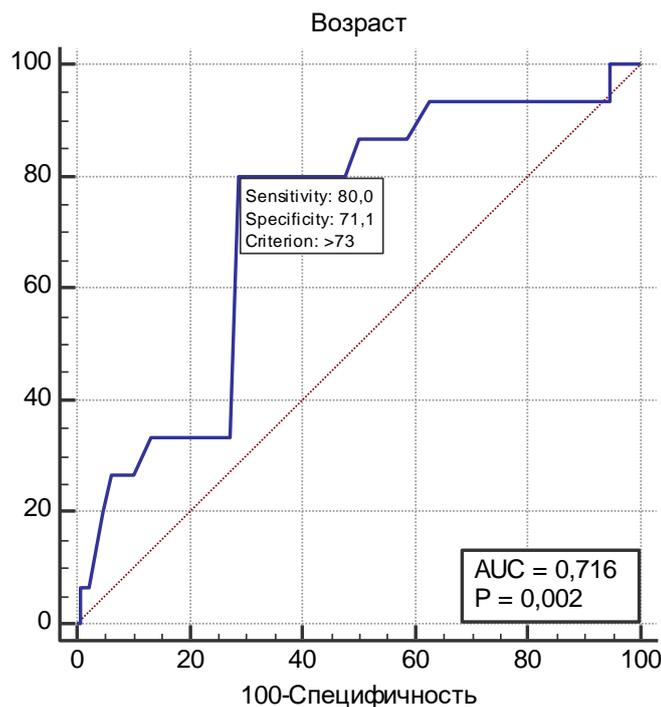


Рисунок 24 - Результаты ROC-анализа возраста пациентов у пациентов с летальным исходом и выживших

4.1.2 Сопутствующая патология и анамнез жизни

Таблица 18 — Курение и сопутствующая патология в подгруппах исследования

	Курение, n (%)	Фибрилляция предсердий, n (%)	Артериальная гипертензия, n (%)
I подгруппа, (n=30)	15 (50%)	14 (47%)	29 (97%)
II подгруппа, (n=4)	4 (100%)	2 (50%)	4 (100%)
III подгруппа, (n=15)	6 (40%)	8 (53%)	15 (100%)
A подгруппа (все выжившие) (n=128)	64 (50%)	52 (41%)	117 (91%)
P (I, II)	0,175	0,674	0,191
P (II, III)	0,116	0,648	1
P (I, III)	0,751	0,950	0,651
P (III, A)	0,465	0,375	0,227

В наибольшей степени фактор курения выявлялся в II подгруппе без динамики по NIHSS (100%) (табл. 18), статистической достоверности с I и III подгруппами получено не было. Поэтому и на варианты неблагоприятного исхода факт курения не имел значения. Практически все пациенты из трех подгрупп неблагоприятного исхода страдали артериальной гипертензией (за исключением 1 пациента в первой подгруппе), причем во II и III подгруппах в 100% случаев. В группе выживших доля пациентов с артериальной гипертензией была меньше, и составила 91%. Увеличение тяжести неблагоприятного исхода ТЛТ было ассоциировано с нарастанием частоты встречаемости фибрилляции предсердий (рис.25), от 41% в общей группе выживших пациентов, до 53% в подгруппе пациентов с летальным исходом ($p=0,376$).

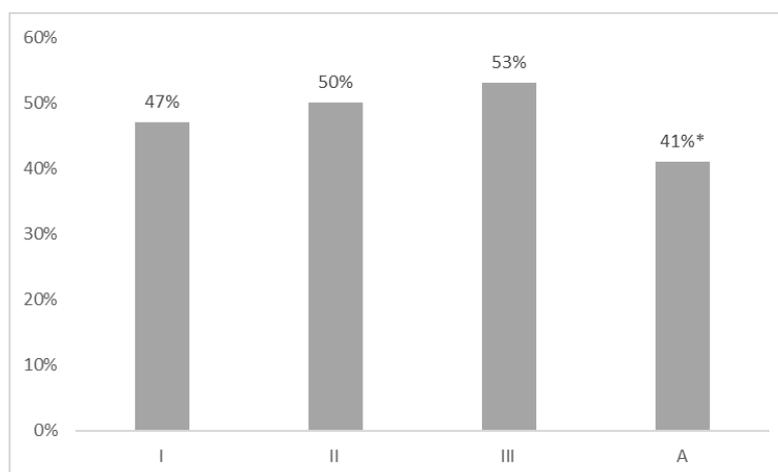


Рисунок 25 — Фибрилляция предсердий у пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ (* $p=0,376$)

4.1.3 Клинические особенности и тяжесть ишемического инсульта до тромболитической терапии

Во всех трех подгруппах с неблагоприятным исходом, в т.ч. среди пациентов с летальным исходом, преобладали пациенты с кардиоэмболическим вариантом ишемического инсульта (табл. 19), что следует рассматривать как вероятный фактор риска неблагоприятного исхода в группе пациентов с ТЛТ. Подгруппа выживших пациентов характеризовалась приблизительно равным количеством пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим типом инсульта (соответственно 42,2% и 40,6%) и равным числом пациентов с лакунарным и криптогенным типами инсульта (по 8,6%).

Таблица 19 — Патогенетические варианты инсульта у пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ

	Атеротромботический, n (%)	Кардиоэмболический, n (%)	Лакунарный, n (%)	Криптогенный, n (%)
I подгруппа, (n=30)	10 (33%)	14 (47%)	1 (3%)	5 (17%)
II подгруппа, (n=4)	1 (25%)	2 (50%)	0 (0%)	1 (25%)
III подгруппа, (n=15)	5 (33%)	7 (47%)	0 (0%)	3 (20%)
A подгруппа (n=128)	54 (42,2%)	52 (40,6%)	11 (8,6%)	11 (8,6%)
P (I, II)	0,804	0,674	0,191	0,762
P (II, III)	0,577	0,673	0,628	0,465
P (I, III)	0,945	0,799	0,502	0,231
P (III, A)	0,258	0,688	0,238	0,238

Высокую степень достоверности для развития неблагоприятного исхода ТЛТ имела степень тяжести неврологического дефицита при поступлении. Оказалось, что достоверно более выраженный неврологический дефицит имели пациенты с летальным исходом после ТЛТ (табл.20, рис.26). В этой подгруппе средняя оценка по шкале NIHSS при поступлении составила 17 (10;20) баллов. Между тем,

состояние всех выживших пациентов при поступлении было достоверно менее тяжелым (NIHSS составила 11,0 (8;15) баллов, $p=0,014$).

Таблица 20 — Неврологический дефицит у пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ при поступлении

	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении, NIHSS, баллы
I подгруппа, 30 пациентов	11,0 (10;15)
II подгруппа, 4 пациента	10,0 (9;16)
III подгруппа, 15 пациентов	17 (10;20)
A подгруппа, 128 пациентов	11 (8;15)
P (I, II)	0,371
P (II, III)	0,037
P (I, III)	0,005
P (III, A)	0,014

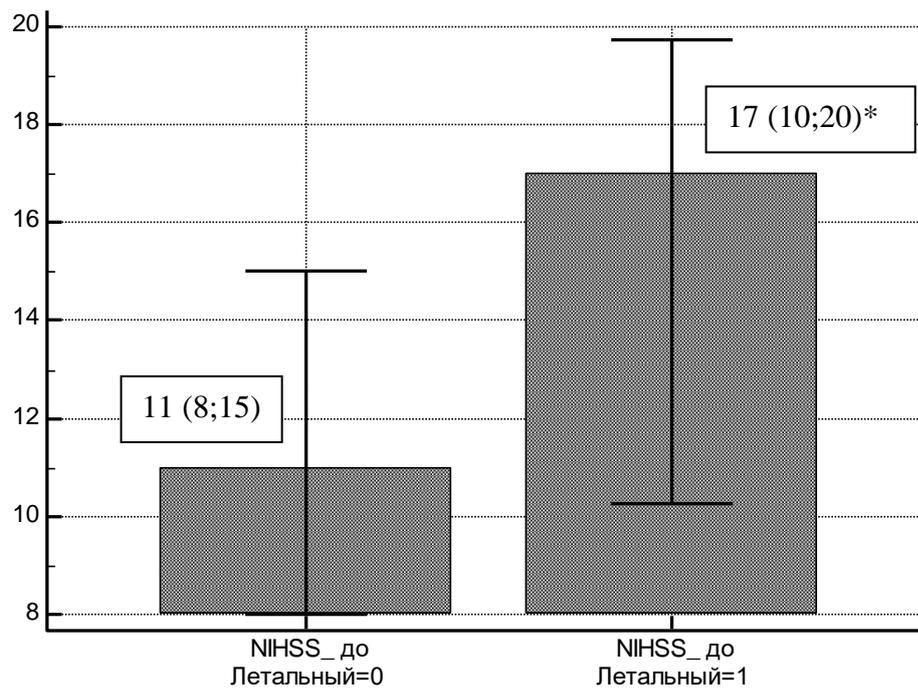


Рисунок 25 — Тяжесть неврологического дефицита при поступлении у пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ (* $p=0,014$)

Путем ROC-анализа было определено пороговое значение шкалы NIHSS, составившее 16 баллов. Проведение ТЛТ пациентам с более тяжелым

неврологическим дефицитом сопровождалось повышением риска летального исхода в 4,08 раза (ОШ=4,08, 95%ДИ=1,37-12,23).

Пациенты с умеренной степенью инвалидизации (mRS 4 балла) преобладали во всех трех подгруппах (53%, 50% и 53%) пациентов с неблагоприятным исходом, также, как и у выживших пациентов (56,2%), тогда как тяжелая инвалидизация (mRS 5 баллов) отмечалась чаще у пациентов с наиболее неблагоприятными исходами ТЛТ (без динамики и летальный исход) (соответственно 50% и 47%, по сравнению с 27% в группе без динамики и 25% в группе выживших пациентов), (табл. 21).

Таблица 21 — Тяжесть инвалидизации у пациентов в подгруппах с неблагоприятным исходом ТЛТ

	Доля пациентов с mRS 3 балла	Доля пациентов с mRS 4 балла	Доля пациентов с mRS 5 баллов	p
I подгруппа, 30 пациентов	6 (20%)	16 (53%)	8 (27%)	0,017
II подгруппа, 4 пациента	0 (0%)	2 (50%)	2 (50%)	-
III подгруппа, 15 пациентов	0 (0%)	8 (53%)	7 (47%)	-
A подгруппа, 128 пациентов	24 (18,8%)	72 (56,2%)	32 (25%)	
P (I, II)	0,774	0,674	0,717	-
P (II, III)	-	0,648	0,648	-
P (I, III)	0,774	0,751	0,314	-
P (III, A)	0,067	0,814	0,071	

4.1.4 Гемодинамические показатели при поступлении

Таблица 22 — Уровень артериального давления у пациентов в подгруппах неблагоприятного исхода ТЛТ и у всех выживших пациентов

	АД систолическое при поступлении	АД диастолическое при поступлении
I подгруппа, 30 пациентов	150 (130; 160)	92 (82;91)
II подгруппа, 4 пациента	165 (150;175)	100 (91;105)
III подгруппа, 15 пациентов	160 (132;174)	90 (80;100)
A подгруппа, 128 пациентов	150 (131;160)	90 (80;94)
P (I, II)	0,080	0,090
P (II, III)	0,222	0,067
P (I, III)	0,943	0,191
P (III, A)	0,252	0,351

Показатели систолического артериального давления были наиболее высокими у пациентов с летальным исходом и пациентов второй группы с нарастанием неврологического дефицита, причем по систолическому давлению различие с первой группой приближалось к статистически достоверным показателям (165 (150;175) мм рт. ст. и 150 (130; 160) мм рт. ст., $p=0,080$) (табл. 25). Поэтому повышение АД следует рассматривать как фактор риска отрицательной динамики неврологического дефицита после проведения ТЛТ. При сравнении среднего диастолического давления у пациентов с летальным исходом и у всех выживших пациентов достоверных различий выявлено не было.

4.1.5 Лабораторные показатели

Анализ гликемии у пациентов первой, второй и третьей подгрупп, а также всех выживших пациентов, показал, что достоверно ($p=0,003$) наиболее высокий уровень сахара крови отмечался у пациентов с летальным исходом после ТЛТ, и составил 7,1 (6,2;10,9) ммоль/л (табл. 23). Можно сделать вывод, что уровень гликемии имеет достоверно высокое прогностическое значение и для степени

тяжести неблагоприятного исхода ТЛТ, а также для прогнозирования летального исхода.

Путем ROC-анализа был установлен пороговый показатель уровня глюкозы, который характеризовался оптимальными параметрами чувствительности и специфичности (рис.26), составивший 6,5 ммоль/л. При этом выполнение ТЛТ пациентам с более высоким уровнем глюкозы сопровождалось повышением риска летального исхода в 6,05 раза (ОШ=6,05 (95% ДИ 1,81 - 20,16 p=0,003).

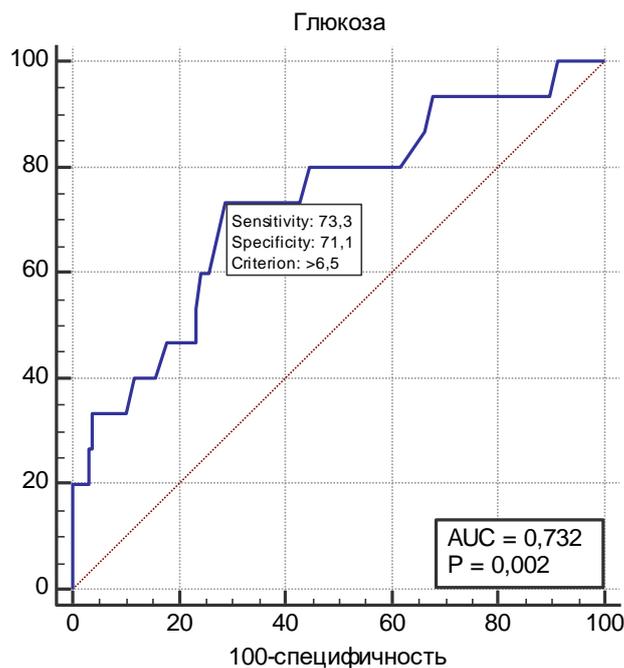


Рисунок 26 Результаты ROC-анализа уровня глюкозы у пациентов с летальным исходом и выживших.

Что касается других лабораторных показателей, то достоверных различий в подгруппах по показателям МНО и АЧТВ выявлено не было. Также было отмечено, что число тромбоцитов у пациентов с летальным исходом было в 1,2 раза ниже, чем в подгруппах выживших пациентов (соответственно $245 (82) * 10^9/л$, $185 (36) * 10^9/л$ и $197 (83) * 10^9/л$; p=0,072).

Таблица 23 — Лабораторные показатели при поступлении у пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ

	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	МНО	АЧТВ, с	Число тромбоцитов *10 ⁹ /л
I подгруппа, 30 пациентов	6,7 (6,0;7,4)	1,00 (0,1)	30,4 (5,9)	245 (82)
II подгруппа, 4 пациента	6,5 (6,3;7,2)	1,04 (0,14)	30,3 (9,8)	185 (36)
III подгруппа, 15 пациентов	7,1 (6,2;10,9)	1,00 (0,13)	33,7 (15,0)	197 (83)
A подгруппа, 128 пациентов	5,8 (5,1;6,7)	1,0 (0,1)	30 (6,0)	229 (72)
P (I, II)	0,876	0,477	0,977	0,165
P (II, III)	0,271	0,597	0,676	0,785
P (I, III)	0,016	1,0	0,296	0,072
P (III, A)	0,003	1,0	0,069	0,111

4.1.6 Пораженный сосудистый бассейн

Изучение локализации сосудистого поражения позволило установить, что несмотря на высокую частоту поражения левого каротидного бассейна, особенно у выживших пациентов (57%, 50%), в группе пациентов с летальным исходом выявлялся высокий процент ОНМК в правом каротидном бассейне (47%) (Таблица 24). Выявлено достоверное преобладание локализации инфаркта в бассейне ЛСМА ($p=0,018$) у выживших пациентов в сравнении с подгруппой пациентов с летальным исходом.

Таблица 24 — Локализация инфаркта в подгруппах
неблагоприятного исхода ТЛТ

Сосудистый бассейн	1 под- группа, n =30	2 под- группа, n =4	3 под- группа=15	А под- группа n=128	Р, I и II	Р, I и III	Р, III и А
Каротидный бассейн	28 (93%)	3 (75%)	13 (87%)	118 (92%)	0,803	0,912	0,513
<i>Справа, в т.ч.</i>	<i>11 (36%)</i>	<i>1 (25%)</i>	<i>7 (47%)</i>	<i>50 (39%)</i>	<i>0,900</i>	<i>0,698</i>	<i>0,551</i>
ПСМА	8 (26%)	1 (25%)	4 (27%)	39 (30%)	0,898	0,915	0,811
ПВСА	3 (10%)	0	3 (20%)	11 (9%)	0,782	0,832	0,184
<i>Слева, в т.ч.</i>	<i>17 (57%)</i>	<i>2 (50%)</i>	<i>6 (40%)</i>	<i>68 (53%)</i>	<i>0,786</i>	<i>0,447</i>	<i>0,342</i>
ЛСМА	13 (43%)	1 (25%)	2 (13%)	52 (45%)	0,883	0,092*	0,018*
ЛПИМА	0 (0%)	0	1 (7%)	8 (7%)	-	0,6752	1,0
ЛВСА	3 (10%)	1 (25%)	2 (13%)	3 (2,5%)	0,961	0,839	0,040*
ПМА и СМА	1 (3%)	0	1 (7%)	2(1,5%)	0,191	0,492	0,159
ВББ и ЗМА справа и слева	2 (7%)	1 (25%)	1 (7%)	9 (7,3%)	0,802	0,535	0,966
ПЗМА	1 (3%)	0	0	4 (3%)	0,191	0,651	-
ЛЗМА и ПЗМА	0	0	0	1(0,7%)	-	-	-
ВББ	1 (3%)	1 (25%)	1 (7%)	4 (3%)	0,521	0,876	0,422
Множественные локализации	0	0	1 (6%)	1(0,7%)	-	0,675	0,047

4.1.7 Временные характеристики проведения тромболитической терапии

Таблица 25 — Временные параметры оказания медицинской помощи
при неблагоприятном исходе ТЛТ

	Время от начала симптомов до поступления, мин	Время от начала симптомов до ТЛТ, мин
I подгруппа, 30 пациентов	142 (107; 190)	215 (185; 250)
II подгруппа, 4 пациента	120 (75; 171)	220 (187; 235)
III подгруппа, 15 пациентов	160 (111; 179)	215 (170; 241)
А подгруппа, 128 пациентов	130 (177,5; 165)	195 (165; 230)
Р (I, II)	0,438	0,857
Р (II, III)	0,731	0,744
Р (I, III)	0,549	0,343
Р (III, А)	0,292	0,284

Достоверного различия временных показателей от начала симптомов до поступления и до ТЛТ для степени тяжести неблагоприятного исхода ТЛТ выявлено не было (табл. 25). Представляется возможным, что на летальный исход после ТЛТ оказывают влияние как изученные догоспитальные временные факторы, так и, в большей степени, другие факторы, действующие на госпитальном этапе.

При анализе причин летального исхода по результатам патологоанатомической экспертизы, выполненной у всех пациентов с летальным исходом, было установлено, что у подавляющего большинства пациентов (12, 80%) непосредственной причиной смерти стал отек и вклинение головного мозга вследствие формирования большого очага инфаркта; ретромбоза, повторного инсульта (у одного пациента); внутримозговой гематомы с прорывом в желудочки (у одного пациента). Остальные пациенты (3, 20%) погибли от осложнений — вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

В ходе проведенного анализа были выявлены следующие факторы, достоверно влиявшие на летальный исход после ТЛТ:

- возраст пациента более 73 лет ($p=0,005$);
- неврологический дефицит при поступлении (оценка по NIHSS более 16 баллов, $p=0,014$);
- уровень гликемии при поступлении более 6,5 ммоль/л ($p=0,003$).

С учетом выявленных наиболее неблагоприятных факторов, влияющих на летальный исход в группе исследования был выполнен анализ перечисленных показателей методом логистической регрессии. Установлено достоверное влияние уровня глюкозы и тяжести неврологического дефицита при поступлении на летальный исход после ТЛТ.

4.2 Факторы риска развития геморрагической трансформации очага инфаркта

Наиболее тяжелым осложнением тромболитической терапии при ишемическом инсульте являются геморрагические осложнения. В исследуемой

группе внутримозговые кровоизлияния, по данным компьютерной томографии головного мозга, через 24 часа после ТЛТ развились у 24 пациентов из 143 (16,8%). Наиболее часто (у 7 пациентов, 29,2%) в исследуемой группе встречались сливающиеся петехиальные кровоизлияния в области ишемии, чуть реже (у 6 пациентов, 25%) наблюдались небольшие петехии или сливающиеся петехиальные кровоизлияния на удалении от очага ишемии. На третьем месте по частоте встречаемости (у 4 пациентов, 16,7%) были гематомы менее 30% объема очага поражения с незначительным масс-эффектом, реже встречались гематомы на удалении от очага ишемии (12,5%) и другие варианты кровоизлияний (табл. 26).

Таблица 26 — Типы внутримозговых кровоизлияний после ТЛТ по данным КТ

Тип	Описание	Число случаев, n	Частота встречаемости в исследуемой группе, %
Н11	Небольшие петехии в области ишемии	2	8,3%
Н12	Сливающееся петехиальное кровоизлияние в области ишемии	7	29,2%
РН1	Гематома менее 30% объема очага поражения с незначительным масс-эффектом	4	16,7%
РН2	Гематома более 30% объема очага поражения с выраженным масс-эффектом	2	8,3%
Н1R	Н11 или Н12 на удалении от очага ишемии	6	25%
РНR	РН1 или РН2 на удалении от очага ишемии	3	12,5%
	ВСЕГО	24	100%

Было установлено, что в исследуемой группе геморрагическая трансформация очага ишемии чаще (17 пациентов — 12% в общей группе пациентов и 71% в группе с геморрагической трансформацией) не приводила к ухудшению неврологического дефицита или появлению новой неврологической симптоматики, т.е. ГТ была асимптомной. У 7 пациентов (4,9% от общего числа пациентов и 29% от числа пациентов с ГТ) геморрагическая трансформация была

симптомной, то есть, сопровождалась ухудшением неврологического статуса на 4 и более балла по шкале NIHSS (рис. 27).

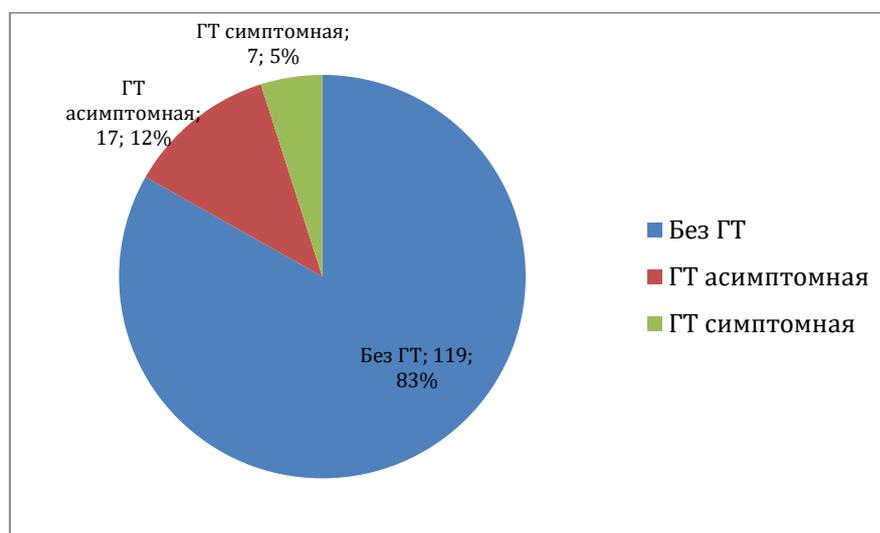


Рисунок 27—Распределение пациентов исследуемой группы в зависимости от развития симптомной и асимптомной ГТ

С целью изучения факторов риска развития геморрагических осложнений у пациентов после тромболитической терапии были проанализированы основные показатели (демографические, анамнестические, клинико-лабораторные) у пациентов без ГТ (I подгруппа, 119 пациентов), в сравнении с объединенной группой пациентов с наличием ГТ очага ишемии (II подгруппа, 24 пациента).

4.2.1 Половозрастной состав групп с ГТ+ и ГТ-

Таблица 27 — Распределение пациентов с ГТ+ и ГТ- по полу и возрасту

Группы исследования	Возраст, лет	Мужчины (абс, %)	Женщины (абс, %)
I подгруппа, (n=119)	64,0 (53,5;75,0)	67 (56%)	52 (44%)
II подгруппа, (n=24)	72,5 (64,0; 76,0)	16 (67%)	8 (33%)
P (I, II)	0,093	0,375	0,375

Выявлено увеличение вероятности развития ГТ с увеличением среднего возраста пациентов (табл. 27, рис. 28). Так, разница среднего возраста пациентов с ГТ в сравнении с пациентами без ГТ составила около 8,5 лет ($p=0,093$).

В обеих подгруппах пациентов преобладали мужчины (Таблица 27), однако в подгруппе с ГТ их доля была больше и составила 67%, однако различие подгрупп было статистически недостоверным ($p=0,375$).

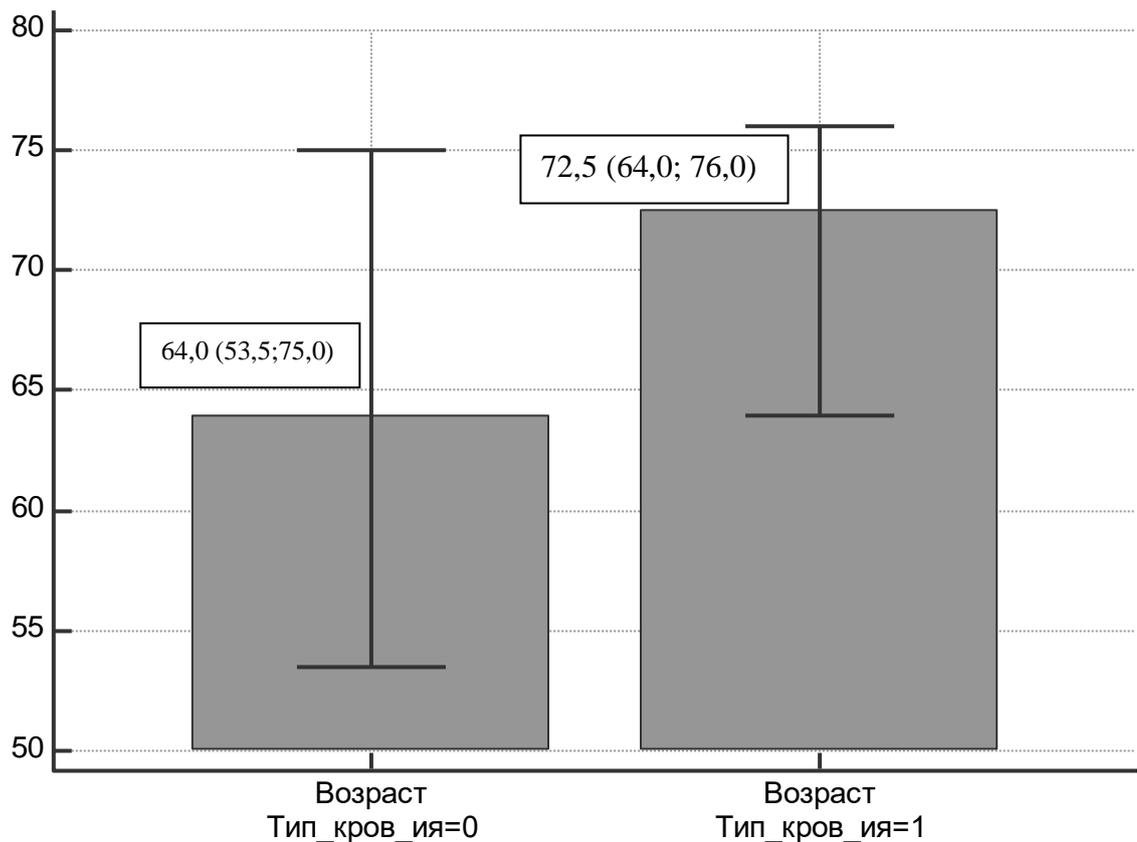


Рисунок 28 — Средний возраст пациентов с наличием и отсутствием гемorragической трансформации очага инфаркта, * $p=0,093$

4.2.2 Сопутствующая патология и анамнез жизни при ГТ- и ГТ+

В группах сравнения было практически одинаковым число курящих и некурящих пациентов (12 и 12 в группе ГТ+; 58 и 61 в группе ГТ-).

Было установлено, что в группе ГТ+ практически все пациенты до развития инсульта страдали артериальной гипертензией (23 из 24, 96%), тогда как в группе ГТ- 11 (9,3%) больных ранее не жаловались на повышение артериального давления ($p=0,691$). Таким образом, наличие артериальной гипертензии в анамнезе ассоциировалось с большей вероятностью геморрагической трансформации очага инфаркта, что, однако, было статистически недостоверно.

У 13 (54,2%) пациентов с геморрагической трансформацией при поступлении регистрировалась фибрилляция предсердий, тогда как в группе сравнения — это нарушение сердечного ритма наблюдалось у 48 (40,3%) пациентов ($p=0,260$, рис. 29).

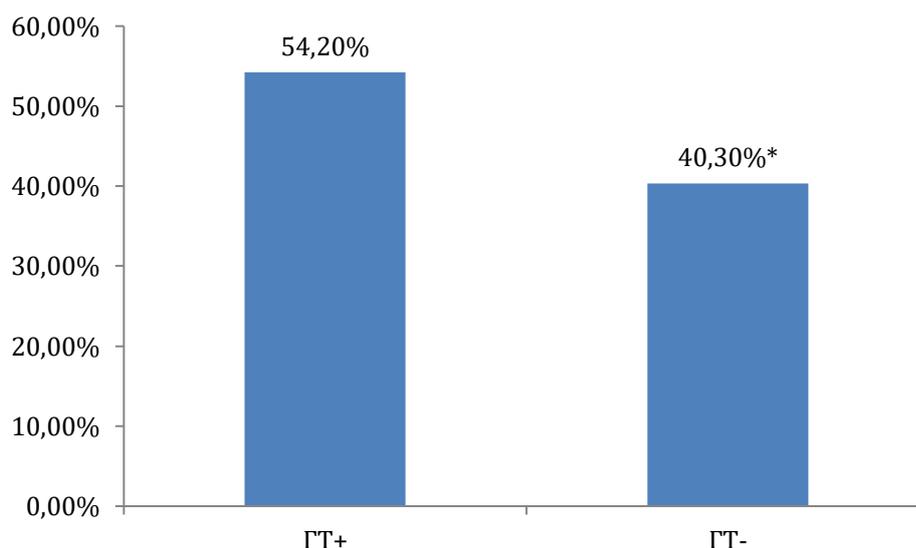


Рисунок 29 — Фибрилляция предсердий у пациентов с ГТ- и ГТ+ (* $p=0,260$)

4.2.3 Анамнез заболевания и клинические особенности инсульта

при ГТ+ и ГТ-

Сравнение времени возникновения инсульта (по месяцам года) в группах показало, что геморрагическая трансформация возникала чаще у пациентов с инсультом, развившимся с февраля по апрель (37,5% в группе ГТ+ и 22,7% в группе

ГТ-, $p=0,206$), а также в июле (соответственно 13% и 7%; $p=0,565$) и октябре (соответственно 17% и 8%, $p=0,322$) (рис.30). Однако различие групп в эти месяцы было статистически недостоверным.

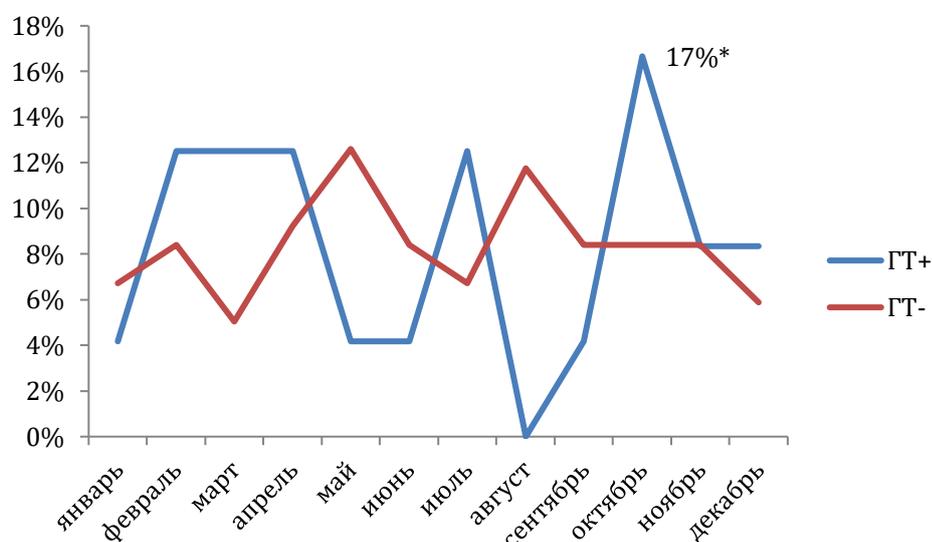


Рисунок 30 — Циркадианная периодичность развития инсульта в группах ГТ+ и ГТ- (* $p=0,322$)

Таблица 28 — Патогенетические варианты инсульта у пациентов с ГТ+ и ГТ-

	Атеротромботический, n (%)	Кардиоэмболический, n(%)	Лакунарный, n (%)	Криптогенный, n (%)
I подгруппа, (n=119)	52 (43,7%)	47 (39,5%)	11 (9,2%)	10 (8,4%)
II подгруппа, (n=24)	7 (29%)	12 (50%)	1 (4%)	4 (17%)
P (I, II)	0,310	0,310	0,310	0,310

В группе с геморрагической трансформацией наибольшую долю составили пациенты с кардиоэмболическим инсультом ($n=12$, 50%) (табл. 28), что следует рассматривать как фактор риска развития этого неблагоприятного осложнения, которое, более вероятно, связано с ранним и быстрым развитием гиперперфузии, иногда спонтанно развивающейся, особенно на фоне тромболитической терапии. Также в этой подгруппе чаще встречались пациенты с криптогенным инсультом (4, 17%), однако различие подгрупп было статистически недостоверным ($p=0,310$).

Таблица 29 — Неврологический дефицит при поступлении у пациентов с ГТ+ и ГТ- после ТЛТ

	Тяжесть неврологического дефицита при поступлении, NIHSS
I подгруппа, 119 пациентов (ГТ-)	11,0 (8;15)
II подгруппа, 24 пациента (ГТ+)	12,0 (10;18)
P (I, II)	0,153

Установлено, что тяжесть неврологического дефицита при поступлении была практически аналогичной в группах сравнения и не оказывала влияния на развитие геморрагической трансформации (табл.29).

Таблица 30 — Тяжесть инвалидизации у пациентов в подгруппах с ГТ+ и ГТ-

	Доля пациентов с mRS 3 балла	Доля пациентов с mRS 4 балла	Доля пациентов с mRS 5 баллов
I подгруппа, 119 пациентов	23 (19%)	67 (56%)	30 (25%)
II подгруппа, 24 пациента	1 (4%)	12 (50%)	11 (46%)
P (I, II)	0,132	0,754	0,067

Была выявлена близкая к статистически достоверной значимость выраженной инвалидизации пациентов при поступлении по шкале Ренкин, которая отмечалась у 46% пациентов с геморрагической трансформацией ($p=0,067$) (табл. 30). Это определяет значимость способности к самообслуживанию пациентов для прогноза развития геморрагических осложнений и, соответственно, восстановления после инсульта.

4.2.4 Гемодинамические показатели и лабораторные показатели при ГТ очага ишемии

Таблица 31 — Уровень артериального давления у пациентов с ГТ+ и ГТ-

	АД систолическое при поступлении, мм рт ст	АД диастолическое при поступлении, мм рт ст
I подгруппа, 119 пациентов	150 (130;160)	90 (80;100)
II подгруппа, 24 пациента	151 (137;161)	94 (90;102)
P (I, II)	0,435	0,036

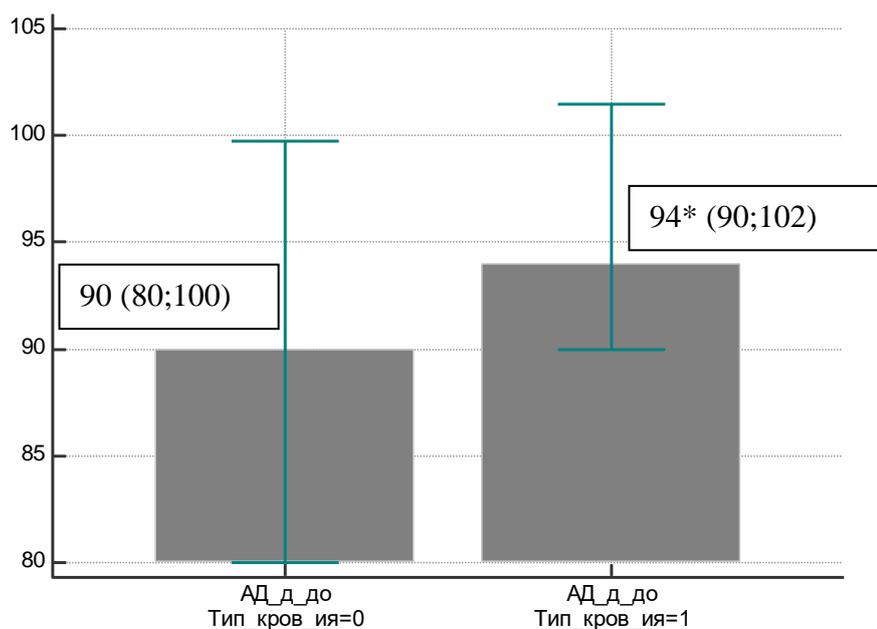


Рисунок 31 Средние показатели диастолического АД в подгруппах пациентов с ГТ+ и ГТ- (* $p=0,036$)

Средние показатели систолического артериального давления у пациентов обеих подгрупп значимо не отличались (табл. 31), и составили, соответственно, 150 (130;160) мм рт. ст. у пациентов без геморрагической трансформации и 151 (137;161) мм рт. ст. у пациентов с ГТ. Однако диастолическое давление в подгруппе пациентов с геморрагической трансформацией было на 4 мм рт ст выше, составив 94 (90;102) мм рт ст (табл. 31), $p=0,036$. Таким образом повышение диастолического артериального давления имело существенное прогностическое значение в отношении развития геморрагической трансформации.

Анализ гликемии у пациентов первой и второй подгрупп показал, что достоверно наиболее высокий уровень сахара крови отмечался у пациентов с развитием геморрагической трансформации очага инфаркта после ТЛТ, и составил 6,4 (5,7;8,1) ммоль/л ($p=0,031$). Проведение ТЛТ пациентам с уровнем гликемии при поступлении более 6,4 ммоль/л характеризовалось повышением риска ГТ в 2,1 раза (ОШ=2,1 (95% ДИ 1,3 - 3,1 $p=0,004$)). Можно сделать вывод, что уровень гликемии имеет достоверно высокое прогностическое значение и для развития ГТ после ТЛТ. Что касается других лабораторных показателей, то достоверных

различий в подгруппах по показателям числа тромбоцитов, МНО и АЧТВ выявлено не было (табл.32).

Таблица 32 — Лабораторные показатели при поступлении у пациентов с ГТ+ и ГТ-

	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	МНО	АЧТВ,с	Число тромбоцитов *10 ⁹ /л
I подгруппа, 119 пациентов	5,8 (5,1;7,0)	1,01 (0,9;1,1)	28,5 (26,0;33,9)	215 (176;268)
II подгруппа, 24 пациента	6,4 (5,7;8,1)	1,01 (0,9;1,1)	29,5 (25,5;31,5)	216,5 (189,5;236,5)
P (I, II)	0,031	1,000	0,939	0,852

4.2.5 Пораженный сосудистый бассейн у пациентов с ГТ+ и ГТ-

Изучение локализации сосудистого поражения позволило установить, что несмотря на высокую частоту поражения левого каротидного бассейна, особенно у пациентов без ГТ (91,6%, 87,5%), в группе пациентов с геморрагической трансформацией выявлялся высокий процент ОНМК множественных локализаций (8,3%), но без достоверных различий (табл.33).

Таблица 33 — Локализация инфаркта у пациентов с геморрагической трансформацией очага инфаркта и без нее

Сосудистый бассейн	1 подгруппа, n =119	2 подгруппа, n =24	P, I и II подгруппы
Каротидный бассейн	109 (91,6%)	21 (87,5%)	0,804
<i>Справа, в т.ч.</i>	<i>48 (40,3%)</i>	<i>9 (37,5%)</i>	<i>0,978</i>
ПСМА	34 (28,6%)	5 (20,8%)	0,595
ПВСА	14 (11,7%)	4 (16,7%)	0,736
<i>Слева, в т.ч.</i>	<i>61 (51%)</i>	<i>12 (50%)</i>	<i>0,893</i>
ЛСМА	43 (36%)	5 (20,8%)	0,229
ЛПМА	-	1 (4,2%)	-
ЛВСА	18 (15%)	4 (16,7%)	0,921
ПМА и СМА	-	2 (8,3%)	-
ВББ и ЗМА справа и слева	9 (7,6%)	1 (4,2%)	0,876
ПЗМА	4 (3,4%)	-	-
ЛЗМА и ПЗМА	1 (0,8%)	-	-
ВББ	4 (3,4%)	1 (4,2%)	0,680
Множественные локализации	1 (0,8%)	2 (8,3%)	0,116

4.2.6 Временные характеристики при лечении инсульта у пациентов с ГТ+ и ГТ-

Таблица 34 — Временные параметры доставки и оказания помощи пациентам с ГТ+ и ГТ-

	Время от начала симптомов до поступления, мин	Время от начала симптомов до ГЛТ, мин
I подгруппа, 119 пациентов	130 (75;167)	195 (160;230)
II подгруппа, 24 пациента	150 (108;180)	214 (191;232)
P (I, II)	0,220	0,118

Пациенты с ГТ+ поступали позднее, однако различие групп не было статистически достоверным (табл. 34).

С учетом выявленных наиболее неблагоприятных факторов, влияющих на развитие геморрагической трансформации после ТЛТ, в основной группе был выполнен анализ влияния показателей возраста, уровня глюкозы в крови и инвалидизации (оценка по Рэнкин) при поступлении методом логистической регрессии. В результате удалось подтвердить значимость уровня глюкозы и диастолического артериального давления в отношении риска развития геморрагической трансформации после тромболитической терапии в общей группе исследования.

ROC-анализ уровня глюкозы при поступлении позволил выявить пороговый уровень этого показателя, который характеризовался оптимальной чувствительностью и специфичностью, и составил 6,0 ммоль/л.

Выявленные «сигнальные» факторы позволяют прогнозировать вероятное развитие геморрагической трансформации при наличии их сочетания и иметь настороженность при ведении данной категории пациентов.

Глава 5.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ШКАЛА ИСХОДОВ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В соответствии с целью работы и с учетом выявленных статистически значимых факторов для эффективного результата ТЛТ и вероятности летального исхода, нами была разработана прогностическая шкала исходов ТЛТ, включавшая четыре параметра с наиболее высоким уровнем доказательности.

Алгоритм расчета прогностической шкалы исходов у больных после тромболитической терапии представлен в таблице 35.

Таблица 35 — Алгоритм расчета прогностической шкалы исходов после ТЛТ

Параметр	Число баллов
Время от начала инсульта до ТЛТ, мин	
<199	0
≥199	20
Уровень глюкозы в сыворотке крови при поступлении, ммоль/л	
<5,7	0
≥5,7	20
Начало инсульта в период с 6 до 9 утра	
Да	10
Нет	0
Систолическое АД при поступлении	
< 158 мм рт ст	0
≥158 мм рт ст	10

После расчета прогностической шкалы исходов пациенты были разделены на группы в зависимости от суммы баллов (таблица 36).

Таблица 36 — Летальность и неэффективность ТЛТ в зависимости от баллов шкалы исходов ТЛТ

Прогностическая шкала исходов ТЛТ	Число пациентов (n=143)	Наблюдаемая летальность, %	Наблюдаемая частота неэффективности ТЛТ, %
0	22	0%	5%
10	14	14%	29%
20	29	3%	17%
30	24	8%	38%
40	29	10%	52%
50	19	26%	58%

Зависимость вероятности летального исхода и частоты неэффективности от прогностической шкалы исходов ТЛТ представлена на рисунке 32.

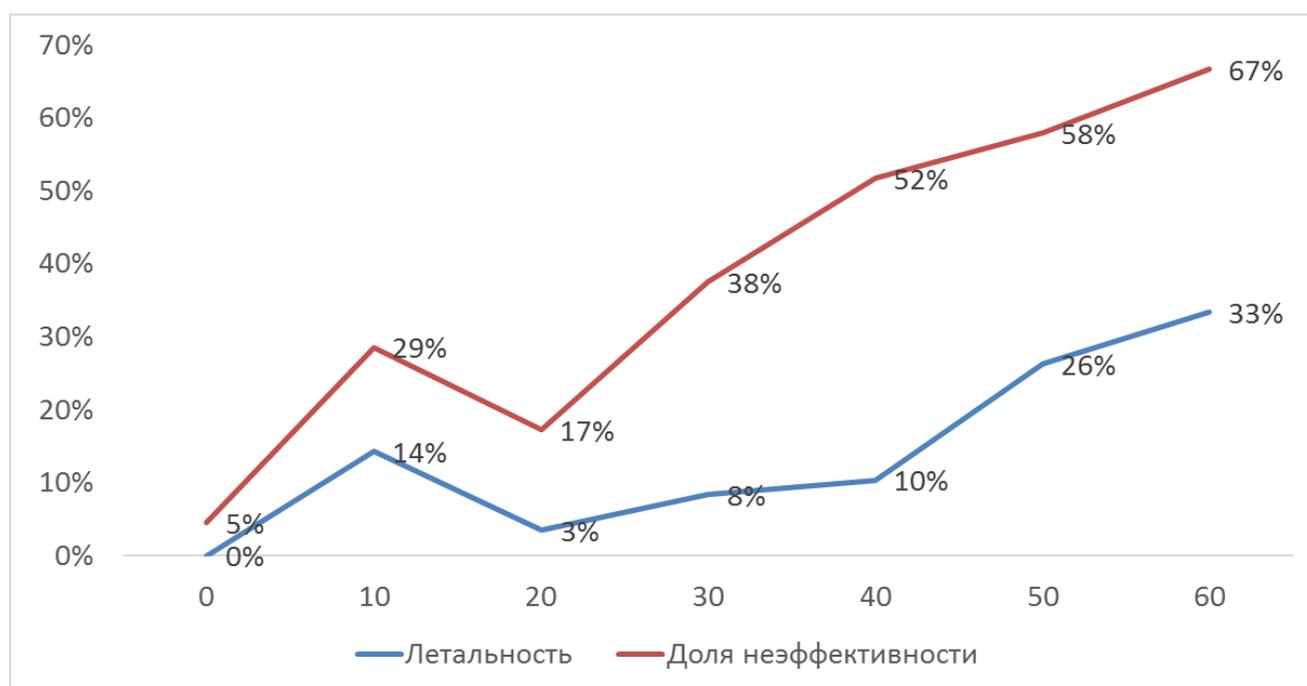


Рисунок 32 — Изменение вероятности летального исхода и частоты неэффективности в зависимости от прогностической шкалы исходов ТЛТ

Было установлено, что в исследуемой группе повышение балла прогностической шкалы до 50 баллов и более сопровождается ростом частоты неэффективности ТЛТ до 58%, при 60 баллах – до 67%. Итоговый анализ исходов лечения в объединенной группе пациентов с баллом прогностической шкалы 50 и

более, показал, что этот уровень является критическим для роста численности пациентов с летальным исходом с 10% при 40 баллах до 26-33% при 50-60 баллах.

Разработанная нами шкала раннего прогноза исходов ТЛТ может служить дополнительным инструментом, способствующим принятию обоснованного решения о целесообразности и безопасности проведения реперфузионной процедуры у пациентов пожилого возраста, при наличии гипергликемии и длительной экспозиции симптомов инсульта. Представленная методика расчета может быть применена на этапе поступления пациента в первичное сосудистое отделение, что позволит определить группу риска и оптимизировать отбор пациентов для ТЛТ с целью профилактики неблагоприятных исходов реперфузионной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для выполнения цели и задач исследования в работе было проанализировано влияние ряда факторов (социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных) на исход системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте и развитие геморрагической трансформации очага инфаркта. В результате получены данные, позволяющие прогнозировать течение заболевания после проведения тромболитической терапии уже на момент госпитализации пациента, тем самым, своевременно выявлять и предотвращать наступление неблагоприятного исхода.

Выбор анализируемых факторов основывался на результатах изучения литературных источников, в которых перечисленные параметры были определены как наиболее важные относительно результата проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Анализ факторов, определяющих недостаточную эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте, позволил выявить следующие показатели, достоверно или значимо влияющие на исход ТЛТ (табл. 37).

Таблица 37 — Перечень факторов, определяющих недостаточную эффективность тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте

Показатель	Основная группа (n=49)	Группа сравнения(n=94)	P	Пороговый критерий
Экспозиция заболевания от момента появления первых симптомов до начала ТЛТ, мин	215 (185, 245)	190 (160, 215)	p=0,001	199
Уровень глюкозы в крови при поступлении, ммоль/л	6,5 (5,7; 8,32)	5,7 (5,1; 6,6)	p=0,002	5,7
Начало инсульта в период с 6 до 9 утра	22%	7%	p=0,009	-
Время от начала заболевания до поступления в стационар, мин	150 (105; 181)	122 (70;160)	P=0,012	-
Систолическое АД при поступлении, мм рт ст	157,0 (137,5; 170,0)	148,5 (130,0; 160,0)	p=0,032	158
Средний возраст	71 (61;75)	65 (52;76)	p=0,082	-

Установлено, что наибольшее влияние на исход тромболитической терапии, оказывали следующие показатели:

1. Средний возраст. В литературных источниках неоднократно подчеркивается, что с увеличением возраста риск неблагоприятного функционального исхода ТЛТ увеличивается [85]. В работе эти данные были подтверждены и было установлено, что группа неблагоприятного исхода ТЛТ большей частью состояла из пациентов пожилого и старческого возраста (в среднем, 71 год), тогда как пациенты из группы сравнения были на 6 лет моложе

(65 лет) ($p=0,082$). Наибольшее значение возрастного фактора было отмечено у женщин. К дополнительным неблагоприятным факторам исхода ТЛТ у пациентов пожилого возраста следует отнести высокие цифры АД – систолического и диастолического. Выявлена тенденция к ухудшению исхода ТЛТ при увеличении возраста пациентов. Так, в подгруппе пациентов с летальным исходом после ТЛТ, средний возраст составил 74, 0 (74,0;79,5) лет, в отличие от выживших пациентов более молодого возраста - 64,5 (55,0;75,0) года ($p=0,005$). Путем ROC-анализа был установлен пороговый показатель возраста, который характеризовался оптимальными параметрами чувствительности и специфичности (рис.24), составивший 73 года. При этом выполнение ТЛТ более старшим пациентам сопровождалось повышением риска летального исхода в 9,6 раза (ОШ=9,6 (95% ДИ 2,6 - 36,1 $p=0,001$)).

2. Начало инсульта в период с 6 до 9 утра (22% в основной группе, 7% в группе сравнения, $p=0,009$) достоверно сопровождалось более высоким риском неблагоприятного результата проведения ТЛТ. Данный период времени является классическим для возникновения атеротромботических инсультов. Известно, что утренние часы характеризуются повышением артериального давления, снижением собственной фибринолитической активности крови, уровня антитромбина III, а также повышением вязкости крови и агрегации тромбоцитов [51]. Это осложняет возможности реперфузионной терапии и сопровождается увеличением вероятности развития необратимого неврологического дефицита. Кроме того, высказывается гипотеза о влиянии изменения уровня дофамина в головном мозге на чувствительность нейронов к состоянию ишемии при повышенном тоне симпатической нервной системы в этот период [51]. В литературе ранее не изучались исходы ТЛТ у пациентов с различным временем развития инсульта в течение суток. В нашей работе впервые на большой многоцентровой популяции пациентов было доказано влияние утреннего времени дебюта симптомов инсульта на неблагоприятный исход ТЛТ. К сожалению, данный фактор риска не относится к корректируемым, но требует внимания и учета показателей гемодинамики и гемореологии при проведении ТЛТ.

3. Время от начала заболевания до поступления в стационар (мин). По данному показателю выявлено достоверное влияние на риск развития неблагоприятного исхода после проведения ТЛТ. Для пациентов с неблагоприятным исходом ТЛТ была характерна большая длительность экспозиции заболевания до поступления в стационар составившая 150 минут в основной группе исследования и 122 минуты в группе сравнения ($p=0,012$). В основной группе лишь 71% пациентов поступили в отделение до 180 минут от начала заболевания, тогда как в группе сравнения в первые 3 часа поступили 93% ($p=0,001$). Нами впервые был проведен анализ этого показателя, относящегося к догоспитальным и частично корректируемым критериям, и установлена значимость его влияния на исходы ТЛТ.

4. Время от появления первых симптомов инсульта до проведения тромболитической терапии (несмотря на соблюдение терапевтического окна в 4,5 часа — 270 минут во всех группах исследования), которое при неблагоприятном исходе составило 215 минут (3,6 часа), при благоприятном исходе на 25 минут меньше — 190 минут (3,2 часа) ($p=0,001$), имело достоверное значение для результата ТЛТ. Длительность экспозиции симптомов определяет увеличение очага нежизнеспособных тканей вследствие прогрессирующего повреждения гематоэнцефалического барьера, активации металлопротеиназ в зоне ишемии, что приводит к формированию более тяжелого неврологического дефицита. Установлено, что объем необратимо поврежденной ткани быстро увеличивается с течением времени после начала инсульта, при этом ежеминутно до восстановления перфузии гибнет около 2 миллионов нейронов [50]. Установлено, что достоверно раньше (в среднем на 80 минут) с момента начала симптомов инсульта проводилась тромболитическая терапия в группе благоприятного исхода ТЛТ у молодых больных (25-44 года, $p=0,044$). В ходе ROC-анализа влияния этого параметра на исход ТЛТ было установлено, что пороговое значение времени до начала тромболизиса, которое характеризовалось оптимальным сочетанием чувствительности и специфичности метода, составило 199 минут (3,3 часа). При этом выполнение ТЛТ позднее 199 минут от начала симптомов сопровождалось

повышением риска неэффективности тромболизиса в 3,9 раза (ОШ=3,9 (95% ДИ 1,8 - 8,1 $p=0,001$)). Полученные данные подтвердили результаты ранее проведенных исследований, согласно которым для пациентов, получивших ТЛТ в интервале от 0 до 90 минут от начала симптомов инсульта, в сравнении с пациентами, которым ТЛТ была проведена через 181-270 минут, были характерны более благоприятные результаты лечения: меньшая летальность (соответственно 7,7% и 8,0%), меньшая частота возникновения симптомных внутричерепных кровоизлияний (4,0% и 5,1%, $p=0,004$), большая доля пациентов, которые выписывались независимыми (35,4% и 33,8%) в повседневной жизни [60].

Результаты настоящего исследования достоверно показали, что наиболее значимым для наступления неблагоприятного исхода инсульта является проведение ТЛТ после 3,3 часов. Роль данного фактора очень важна, т.к. на практике основной проблемой догоспитального этапа лечения пациентов с инсультом, является их поздняя обращаемость и доставка в специализированный центр.

Так, по статистическим данным ПСО Свердловской области (2019 г.), доля пациентов с ишемическим инсультом, которые поступали в стационар до 3 ч от начала заболевания, составила лишь 16%, что свидетельствует о крайне низкой информированности пациентов о признаках и симптомах инсульта, а также длительном времени доставки в специализированные отделения в связи с удаленностью прикрепленных территорий. Тогда как для достижения наиболее благоприятного исхода, принципиально важно доставить пациента в ПСО до 3х часов от момента возникновения симптомов болезни (с учетом времени на обязательные диагностические мероприятия - «от двери до иглы» - до проведения ТЛТ).

5. Уровень глюкозы в крови при поступлении, составивший при благоприятном исходе ТЛТ — 5,7 (5,1; 6,3) ммоль/л, при неблагоприятном — 6,5 (5,7; 8,3) ммоль/л ($p=0,002$). Значимость данного показателя объясняется тем, что гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий микрососудистого русла и сопровождается снижением собственной

фибринолитической активности крови, что затрудняет восстановление жизнедеятельности нейронов даже в условиях полной реканализации после ТЛТ [63]. Пороговый критерий уровня глюкозы по данным ROC-анализа составил 5,7 ммоль/л, проведение ТЛТ у пациентов с более высоким уровнем глюкозы сопровождалось повышением риска неэффективности в 8,6 раза. В результате исследования также было установлено значение повышения уровня глюкозы более 6,0 ммоль/л для достоверного увеличения риска развития геморрагической трансформации. Этот фактор оказался значимым и для развития летального исхода после ТЛТ. Подгруппа умерших после ТЛТ пациентов характеризовалась достоверно наиболее высоким уровнем гликемии, составившим 7,1 (6,2;10,9) ммоль/л. Полученные результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований [132], согласно которым высокий уровень глюкозы при поступлении (более 158 мг/дл (8,7 ммоль/л) сопровождался достоверным снижением частоты реканализации после системной ТЛТ и ухудшением функционального исхода реперфузионной процедуры. Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало достоверное значение даже незначительного увеличения показателей гликемии — выше 5,7 ммоль/л для неблагоприятных результатов ТЛТ и критических цифр глюкозы крови – более 6,5 ммоль/л для повышения риска наступления летального исхода после ТЛТ (уровень сахара крови у пациентов с летальным исходом составил 7,1 (6,2;10,9) ммоль/л, $p=0,003$). Путем ROC-анализа был установлен пороговый показатель уровня глюкозы, который характеризовался оптимальными параметрами чувствительности и специфичности, составивший 6,5 ммоль/л. При этом выполнение ТЛТ пациентам с более высоким уровнем глюкозы сопровождалось повышением риска летального исхода в 6,05 раза (ОШ=6,05 (95% ДИ 1,81 - 20,16 $p=0,003$). Достоверно высокий уровень сахара крови отмечался у пациентов с развитием геморрагической трансформации очага инфаркта после ТЛТ, и составил 6,4 (5,7;8,1) ммоль/л ($p=0,031$). Проведение ТЛТ пациентам с уровнем гликемии при поступлении более 6,4 ммоль/л характеризовалось повышением риска ГТ в 2,1 раза (ОШ=2,1 (95% ДИ 1,3 - 3,1 $p=0,004$). Можно сделать вывод, что уровень гликемии имеет достоверно высокое прогностическое

значение и для развития ГТ после ТЛТ. Данные результаты являются прогностически важными, т.к. могут контролироваться и корректироваться на догоспитальном этапе и на этапе подготовки к ТЛТ.

6. Систолическое и диастолическое АД при поступлении в ходе острого периода ишемического процесса. Уровень систолического давления при поступлении в группе неблагоприятного исхода тромболизиса был достоверно выше и составил, в среднем, 157,0 (137,5; 170,0) мм рт. ст., во второй на 8,5 мм рт. ст. ниже— 148,5 (130,0; 160,0) мм рт. ст. ($p=0,032$). Особенности церебрального кровеносного русла у больных артериальной гипертензией, в частности, повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, обеспечивают условия для неблагоприятного исхода тромболизиса, в частности, облегчают формирование реперфузионных кровоизлияний. С целью определения порогового значения систолического давления при поступлении был выполнен ROC-анализ влияния этого параметра на исход ТЛТ. Пороговое значение для систолического давления составило 158 мм рт.ст., при этом выполнение ТЛТ при более высоких значениях систолического давления при поступлении сопровождалось повышением риска неэффективности в 4,1 раза. Согласно данным литературы [49], группа пациентов с неблагоприятным исходом, определяемым как оценка по шкале Рэнкин от 3 до 6 баллов через 3 месяца от поступления, характеризовалась достоверно более высоким САД при поступлении, составившим 159,06 (26,34) мм рт.ст ($p=0,054$). Таким образом, мы подтвердили достоверно неблагоприятное влияние высокого САД на исход ТЛТ и дополнительно изучили его влияние на неэффективность ТЛТ и развитие геморрагических осложнений. С учетом полученных данных, получен важный корректируемый фактор риска развития неблагоприятных результатов ТЛТ, требующий наблюдения и назначения своевременной и эффективной терапии на догоспитальном этапе и этапе подготовки к проведению ТЛТ.

Выявленные «сигнальные» факторы позволяют прогнозировать вероятную неэффективность тромболитической терапии, летальный исход и развитие

геморрагической трансформации, но особенно важным и проблемным является сочетание данных факторов риска.

Наряду с выявлением значимых для исхода ТЛТ параметров, были получены данные о вероятно негативном влиянии фибрилляции предсердий в анамнезе жизни пациентов с ишемическим инсультом. Увеличение тяжести неблагоприятного исхода ТЛТ было ассоциировано с нарастанием частоты встречаемости фибрилляции предсердий, от 41% в общей группе выживших пациентов, до 53% в подгруппе пациентов с летальным исходом ($p=0,375$). У 54,2% пациентов с геморрагической трансформацией при поступлении регистрировалась фибрилляция предсердий, тогда как в группе сравнения — это нарушение сердечного ритма наблюдалось у 40,3% пациентов ($p=0,303$).

Развитие неблагоприятных исходов ТЛТ и геморрагической трансформации очага ишемии было отмечено также при выявлении у пациентов на КТ головного мозга при поступлении множественных очагов ишемии, предшествовавших острому периоду повторного инсульта, особенно у лиц мужского пола. Была выявлена близкая к статистически достоверной значимость выраженной инвалидизации пациентов при поступлении по шкале Ренкин - более 4 баллов, которая отмечалась у 46% пациентов с геморрагической трансформацией ($p=0,067$).

Был выявлен ряд параметров, имевших значение для неблагоприятного прогноза при ТЛТ у пациентов мужского пола, особенно старше 65 лет, страдающих артериальной гипертензией с высоким систолическим 160,0 (140,8; 175,3) мм рт. ст. против 150,0 (136,5; 160,0) мм рт. ст., ($p=0,014$) и диастолическим (100,0 (90,0;102,8) мм рт. ст. против (90 (80;100) мм рт. ст., $p=0,028$) давлением. Кроме того, у мужчин неблагоприятный прогноз при ТЛТ был связан с преобладанием криптогенных инсультов (22% против 5%, $p=0,047$) и более поздним началом тромболитической терапии (215 (200;248) мин. против 190 (165;210) мин., $p=0,001$). В целом, при однофакторном анализе у мужчин было выявлено четыре фактора, определяющие успех тромболитической терапии, однако два из них характеризовались выраженной корреляционной взаимосвязью

(систолическое артериальное давление и диастолическое артериальное давление при поступлении).

Изучение влияния на исход ТЛТ различных патогенетических подтипов и локализации ишемического инсульта, позволило выявить, что эффективность тромболитической терапии при атеротромботическом инсульте была обусловлена ранним проведением тромболизиса — через 180 (122;203) минут, в отличие от 209 (185;227) минут у пациентов с неэффективной ТЛТ. Во всех подгруппах с неблагоприятным исходом, в т.ч. среди пациентов с летальным исходом, преобладали пациенты с кардиоэмболическим вариантом ишемического инсульта — 47-50%. В группе с геморрагической трансформацией также наибольшую долю составили пациенты с кардиоэмболическим инсультом (n=12, 50%), что следует рассматривать как фактор риска развития этого неблагоприятного осложнения, которое, более вероятно, связано с ранним и быстрым развитием гиперперфузии, иногда спонтанно развивающейся, особенно на фоне тромболитической терапии. Достоверно негативное влияние на исход ТЛТ выявлено при криптогенном варианте ишемического инсульта, особенно в случаях смешанных патогенетических вариантов.

Высокую степень достоверности для развития неблагоприятного исхода ТЛТ имела степень тяжести неврологического дефицита при поступлении - средняя оценка по шкале NIHSS при поступлении в группе пациентов с летальным исходом составила 17 (10; 20) баллов. Между тем, состояние всех выживших пациентов при поступлении было достоверно менее тяжелым (NIHSS 11,0 (8;15) баллов, $p=0,014$). Путем ROC-анализа было определено пороговое значение шкалы NIHSS, составившее 16 баллов. Проведение ТЛТ пациентам с более тяжелым неврологическим дефицитом сопровождалось повышением риска летального исхода в 4,08 раза (ОШ=4,08, 95%ДИ=1,37-12,23). Особенно значимое влияние ($p=0,048$) имел тяжелый неврологический дефицит (в среднем, 15 баллов) у пациентов с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярном бассейне (в том числе, задней мозговой артерии).

Протективное значение для исхода ишемического инсульта курения, описанного в литературе [78], наблюдалось в группе исследования только у женщин. Получены данные по вероятному влиянию на благоприятный исход ТЛТ ишемических инсультов, развившихся в мае, в период с 9 до 12 час. К вероятным позитивным причинам следует отнести атеротромботический и лакунарный варианты инсульта вне зависимости от пола и возраста.

В результате исследования не было получено данных за влияние показателей МНО, АЧТВ и численности тромбоцитов на исход ТЛТ.

В соответствии с целью работы и с учетом выявленных статистически значимых факторов для эффективности ТЛТ и вероятности летального исхода, нами была разработана и предложена прогностическая шкала исходов ТЛТ, включавшая четыре параметра с наиболее высоким уровнем доказательности.

Алгоритм расчета прогностической шкалы исходов у больных после тромболитической терапии представлен в Главе 5.

Было установлено, что в исследуемой группе повышение балла прогностической шкалы до 50 баллов и более сопровождается ростом частоты неэффективности ТЛТ до 58%, при 60 баллах – до 67%. Итоговый анализ исходов лечения в объединенной группе пациентов с баллом прогностической шкалы 50 и более, показал, что этот уровень является критическим для роста численности пациентов с летальным исходом с 10% при 40 баллах до 26-33% при 50-60 баллах.

Расчет прогностической шкалы исходов ТЛТ может применяться при решении вопроса о возможности и безопасности проведении реперфузионной терапии в случаях, требующих проведения медицинского консилиума, и оказать дополнительное значение для оценки прогнозирования исхода ТЛТ и осуществления необходимых экстренных лечебных мероприятий по коррекции значимых параметров пациента с баллом прогностической шкалы более 45, а также принятия взвешенного решения об отказе от ее у пациентов с баллами выше 75.

ВЫВОДЫ

1. Достоверно высокий риск развития неблагоприятных исходов тромболитической терапии ассоциирован с ранним началом инсульта в период с 6 до 9 утра, увеличением длительности временного интервала между появлением первых симптомов инсульта и проведением ТЛТ с пороговым значением 199 минут (3,3 часа), уровнем глюкозы в крови более 5,7 ммоль/л, высокими показателями систолического АД при поступлении.

2. Сигнальными факторами развития геморрагической трансформации являются уровень гликемии более 6,4 ммоль/л, пожилой возраст пациента и выраженная степень инвалидизации (mRS более 4 баллов по шкале Ренкин) при поступлении, фибрилляция предсердий и ассоциированный с ней кардиоэмболический инсульт с множественными очагами ишемии, предшествующими острому периоду повторного инсульта.

3. Риск развития летального исхода после ТЛТ связан с пожилым и старческим возрастом пациентов (более 73 лет), значительной тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS (более 16 баллов), тяжелой инвалидизацией по шкале Ренкин (mRS 5 баллов) и гипергликемией более 6,5 ммоль/л при поступлении.

4. Разработанная прогностическая шкала исходов ТЛТ позволяет определить пациентов группы риска неблагоприятного исхода ТЛТ, может быть применена на этапе поступления пациента в первичное сосудистое отделение и благодаря своевременному проведению корректирующих мероприятий, способствовать увеличению эффективности реперфузионной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения частоты неблагоприятных исходов ТЛТ важно учитывать пороговое значение временного интервала между первыми симптомами инсульта и проведением реперфузионной терапии – 199 минут (3,3 часа) и осуществлять информирование населения о симптомах инсульта и необходимости раннего обращения за медицинской помощью, а также организовать приоритетную экстренную транспортировку бригадами СМП пациентов с инсультами в специализированные стационары.

2. Важными корректируемыми факторами риска развития неблагоприятных результатов ТЛТ явились артериальная гипертензия и уровень глюкозы в крови, требующие наблюдения и назначения своевременной и эффективной терапии на догоспитальном этапе и этапе подготовки к проведению ТЛТ с пороговыми показателями систолического АД более 158 мм рт. ст. и гликемии – выше 5,7 ммоль/л.

3. Полученные в ходе анализа сведения о достоверно влияющих на исход ТЛТ корректируемых факторах риска возможно использовать при разработке дополнений в существующий Порядок оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения.

4. Прогностическая шкала исходов ТЛТ проста в использовании, не требует дополнительного оборудования и может быть внедрена в клиническую практику неврологических отделений для лечения больных ОНМК с целью градации пациентов по степени риска развития неблагоприятных исходов ТЛТ на догоспитальном, раннем госпитальном этапах лечения и явиться дополнительным инструментом, определяющим назначение ТЛТ в спорных случаях, что является экономически обоснованным.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВББ	– вертебробазиллярный бассейн
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВМК	– Внутримозговое кровоизлияние
ГБУЗ СО «СОКБ№ 1»	– Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»
ГКБ	– городская клиническая больница
ГТ	– геморрагическая трансформация
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ГТ	– геморрагическая трансформация
ДВИ	– диффузно-взвешенное изображение
ДИ	– доверительный интервал
ЗМА	– задняя мозговая артерия
ИИ	– ишемический инсульт
КТ	– компьютерная томография
ЛВСА	– левая внутренняя сонная артерия
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение
ЛСМА	– левая средняя мозговая артерия
ЛЭК	– Локальный этический комитет
МЗСО	– Министерство здравоохранения Свердловской области
МЗиСР	– Министерство здравоохранения и социального развития
ММР	– матриксная металлопротеиназа
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МНО	– международное нормализованное отношение
НОАК	– новые оральные антикоагулянты
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения

ОШ	– отношение шансов
ПВСА	– правая внутренняя сонная артерия
ПСМА	– правая средняя мозговая артерия
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
СМА	– средняя мозговая артерия
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФП	– фибрилляция предсердий
ЦГБ	– Центральная городская больница
ЭКГ	– электрокардиография
ATLANTIS	– исследование тромболизисаальтеплазой при ишемическом инсульте
ECASS	– объединенное европейское исследование острого инсульта
mRS	– модифицированная шкала инвалидизации Рэнкин
NIHSS	– шкала Национальных институтов здоровья
NINDS	– Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта
PAI	– ингибитор активатора фибриногена
TOAST	– классификация подтипов ишемического инсульта
t-PA	– тканевый активатор плазминогена

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айрапетова, А. С. Возрастные особенности ишемического инсульта у лиц мужского и женского пола / А. С. Айрапетова, М. Ю. Максимова // III национальный конгресс «Кардионеврология» [Москва, 06-07 декабря 2018 г.] : сборник материалов. – 2018. – С.6.
2. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта / Н. А. Шамалов, Л. В. Стаховская, О. А. Клочихина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – № 119 (3). – С. 5-10. – Doi : 10.17116/jnevro20191190325.
3. Вагапова, Г. Р. Особенности течения острого инсульта у больных сахарным диабетом / Г. Р. Вагапова, Д. Р. Хасанова ; Казанский государственный медицинский университет // Врач скорой помощи. – Москва : Издательский дом «Панорама», 2019. – № 12. – С. 20-27. – ISSN : 2074-742X. – Текст : непосредственный.
4. Ведение пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения и гипергликемией: диагностика, мониторинг, цели и методы коррекции : учебно-методическое пособие / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова [и др.] ; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврология». – Москва : ФГБНУ НЦН, 2017. – 39 с. : ил., табл.; 30 см. : 200 экз. – ISBN 978-5-9909625-0-7. – Текст : непосредственный.
5. Гемореология и гемостаз у пациентов с ишемическим инсультом при проведении тромболитической терапии / М. Э. Гафарова, М. А. Домашенко, Д. З. Коробкова [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2015. – Т. 9, № 1. – С. 23. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533.
6. Геморрагическая трансформация инфаркта мозга: классификация, патогенез, предикторы и влияние на функциональный исход / Д. Р. Хасанова, М. Н. Калинин, М. М. Ибатуллин, И. Ш. Рахимов // Анналы клинической и

- экспериментальной неврологии. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2019. – Т. 13, № 2. – С. 47-59. – ISSN: 2075-5473. – eISSN: 2409-2533.
7. Гемостазиологические и гематологические изменения и клинический исход у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне внутривенной тромболитической терапии / М. Ю. Максимова, М. А. Домашенко, М. А. Лоскутников, М. Э. Гафарова // *Здравоохранение Таджикистана*. – 2014. – № 1. – С. 87.
 8. Гемостатические, гематологические и гемореологические факторы при внутривенной тромболитической терапии ишемического инсульта / М. Э. Гафарова, М. А. Домашенко, И. А. Соколова, М. Ю. Максимова // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № S3 (67). – С. 116-117. – ISSN: 2078-1008.
 9. Гусев, Е. И. Ишемия головного мозга / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова. – М. : Медицина, 2001. – 328 с. : –ил. – ISBN 5-225-04642-8. – Текст : непосредственный.
 10. Домашенко, М. А. Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. М. Танашян // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2019. – Т. 13, № 1. – С. 5-14. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533. – Doi : 10.25692/ACEN.2019.1.1.
 11. Домашенко, М. А. Тромболитическая терапия ишемического инсульта у пациентов, находящихся на терапии пероральными антикоагулянтами / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова // *Medica mente. Лечим с умом*. – Москва : Изд-во «Медиа Менте», 2017. – Т. 3, № 3. – С. 35-37. – ISSN: 2500-364x.
 12. Изменение показателей гемостаза при ишемическом инсульте, роль хронической гипергликемии / К. В. Антонова, М. М. Танашян, А. А. Шабалина [и др.] // *Тромбоз, гемостаз и реология*. – 2016. – № S3 (67). – С. 44-46. – ISSN: 2078-1008.

13. Инсульт: диагностика, лечение и профилактика : руководство для врачей / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – [2-е изд.]. – М. : «МЕДпресс-информ», 2009. – 288 с. : ил. – ISBN 5-98322-566-9. – Текст : непосредственный.
14. Калинин, М. Н. Комплексная оценка перфузионных данных головного мозга у больных с острым ишемическим инсультом для предикции геморрагической трансформации / М. Н. Калинин, Д. Р. Хасанова, М. М. Ибатуллин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2019. – Т. 119, № 3. – С. 24-36. – Doi : 10.17116/jnevro201911903224.
15. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Всероссийское общество неврологов. – Москва, 2015. – 34 с.
16. Максимова, М. Ю. Гендерные особенности нарушений мозгового кровообращения в различных возрастных группах / М. Ю. Максимова, В. Ю. Сазонова, А. С. Айрапетова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2019. – Т. 13, № 3. – С. 11-19. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533. – Doi: 10.25692/ACEN.2019.3.2.
17. Максимова, М. Ю. Изменение андрогенного статуса у мужчин с атеротромботическим инсультом / М. Ю. Максимова, А. С. Москвичева, А. О. Чечеткин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2017. – Т. 11, № 3. – С. 29-34. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533.
18. Максимова, М. Ю. Особенности гормонального статуса у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения и гипергликемией : Материалы XI Всероссийского съезда неврологов и IV конгресса Национальной ассоциации по борьбе с инсультом / М. Ю. Максимова, О. А. Степанченко // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – М. : Изд-во «Медиа Сфера», 2019. – Т. 119. – С. 444.
19. Максимова, М. Ю. Факторы риска развития ишемического инсульта в артериях каротидной системы у мужчин и женщин / М. Ю. Максимова, А. С. Москвичева, А. О. Чечеткин // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. –

- Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2018. – Т. 12, № 1. – С. 5-11. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533.
20. Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии : руководство для врачей : в 3 т. / под ред. М. А. Пирадова, С. Н. Иллариошкина, М. М. Танамян. – Москва : АТМО, 2015. – 1280 с. – 24 см. : ил. – ISBN 978-5-902123-64-4 : 500 экз.
- Т. 2 : Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта / М. А. Пирадов, М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова. – 2015. – С. 9-45.
21. Очерки ангионеврологии : монография / под ред. З. А. Суслиной. – М. : Атмосфера, 2005. – 368 с. : ил. – ISBN: 5-902123-19-4. – Текст : непосредственный.
22. Патогенетическая гетерогенность ишемического инсульта при фибрилляции предсердий // Л. А. Гераскина, М. М. Алиева, А. В. Фоякин [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – Т. 67, № 3. – С. 36-38. – Doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-36-38.
23. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации / В. И. Скворцова, Н. А. Шамалов, К. В. Анисимов, Г. Р. Рамазанов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2010. – № 12(2). – С. 17–22.
24. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации» / В. И. Скворцова, И. М. Шетова, Е. П. Какорина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 4. – С. 5-12. – Doi : 10.17116/jnevro2018118415-12.
25. Реперфузионная терапия ишемического инсульта : клинический протокол / Н. А. Шамалов, Д. Р. Хасанова, Л. В. Стаховская [и др.]. – Москва : Медпресс-информ, 2019. – 80 с. : ил. – ISBN 978-5-00030-722-9. – Текст : непосредственный.
26. Системный медикаментозный тромболизис в острейшем периоде ишемического инсульта / М. А. Домашенко, М. Ю. Максимова, М. А. Лоскутников [и др.] //

- Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – Москва : Изд-во «РКИ Соверо пресс», 2008. – Т.2, № 2. – С. 5-12. – ISSN: 2075-5473, eISSN: 2409-2533.
27. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте : метод. Рекомендации / НИИ инсульта РГМУ ; под ред. В. И. Скворцовой. – Москва, 2007. – 70 С. – Текст : непосредственный.
28. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: метод. Рекомендации / под ред. В. И. Скворцовой. – Москва, 2011. – 48 с. – Текст : непосредственный.
29. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации : сборник методических рекомендаций, программ, алгоритмов / под ред. В. И. Скворцовой. – М. : Литерра, 2007. – 192 с. – ISBN 978-5-98216-098-0. – Текст : непосредственный.
30. Состояние углеводного обмена и развитие цереброваскулярной патологии у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, М. М. Танащян, М. Ю. Максимова [и др.] // Фарматека. – М. : Изд-во «Бионика Медиа». – Т. 26. – № 4. – С. 61-67. – ISSN: 2073-4034, eISSN: 2414-9128. – Doi: 10.18565/pharmateca.2019.4.61-67.
31. Толмачев, А. П. Клинико-инструментальные предикторы эффективности и безопасности тромболитической терапии (ТЛТ) у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в вертебрально-базилярной системе (ВБС) / А. П. Толмачев, К. В. Анисимов, Н. А. Шамалов // Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта : сборник материалов. – 2017. – С. 683-684.
32. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте : метод. рекомендации / под ред. В.И. Скворцовой. – Москва, 2005.
33. Хельсингборгская декларация о европейских стратегиях в отношении инсульта / [оригинал : английский ; под редакцией Т. Kjellstrom, В. Norrving, А. Shatchkute] ; Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро. – 2006. – 29 с.
34. Эпидемиология инсульта в России / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, Л. В. Стаховская [и др.] // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 5. – С. 3-5.

35. Эtiология криптогенного инсульта / Г. Р. Рамазанов, Т. А. Магомедов, Л. Т. Хамидова [и др.] // Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – Т. 8, № 3. – С. 302-314. – <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2019-8-3-302-314>.
36. IV tPA therapy in acute stroke patients with atrial fibrillation / K. Kimura, Y. Iguchi, K. Shibasaki [et al.] // J Neurol Sci. – 2009. – Vol. 276 (1-2). – P. 6-8. – Doi: 10.1016/j.jns.2008.10.018.
37. A multilevel intervention to increase community hospital use of alteplase for acute stroke (INSTINCT): a cluster-randomised controlled trial / P. A. Scott, W. J. Meurer, S. M. Frederiksen [et al.] // Lancet Neurol. – 2013. – Vol. 12 (2). – P. 139-48. – Doi: 10.1016/S1474-4422(12)70311-3.
38. 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.
39. A systems approach to immediate evaluation and management of hyperacute stroke : Experience at eight centers and implications for community practice and patient care / The national institute of neurological disorders and stroke (NINDS) rt-PA stroke study group // Stroke. – 1997. – Vol. 28 (8). – P. 1530-1540. – Doi: 10.1161/01.str.28.8.1530.
40. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat / A. Pandolfi, A. Giaccari, C. Cilli [et al.] // Acta Diabetol. – 2001. – Vol. 38 (2). – P. 71–76. – Doi: 10.1007/s005920170016.
41. Acute hyperglycemia state is associated with lower tPA-induced recanalization rates in stroke patients / M. Ribo, C. Molina, J. Montaner [et al.] // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1705–1709. – Doi: 10.1161/01.STR.0000173161.05453.90.9f.
42. Analysis of thrombi retrieved from cerebral arteries of patients with acute ischemic stroke / V. J. Marder, D. J. Chute, S. Starkman [et al.] // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2086–2093.

43. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke / S. I. Savitz, G. Schlaug, L. Caplan, M. Selim // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1447–1451. – Doi:10.1161/01.STR.0000170647.42126.a8.
44. Askevold, E. T. Predictors for recanalization after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke / E. T. Askevold, H. Naess, L. Thomassen // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2007. – Vol. 16 (1). – P. 21–24. – Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2006.08.002.
45. Association of smoking with improved myocardial perfusion and the angiographic characterization of myocardial tissue perfusion after fibrinolytic therapy for ST-segment elevation myocardial infarction / A. J. Kirtane, P. Martinezclark, A. M. Rahman [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2005. – Vol. 45 (2). – P. 321–323.
46. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke / G. W. Albers, W. M. Clark, K. P. Madden, S. A. Hamilton / *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 493-495 – Doi: 10.1161/hs0202.102599.
47. Atrial fibrillation as an independent predictor for no early recanalization after IV-t-PA in acute ischemic stroke / K. Kimura, Y. Iguchi, S. Yamashita [et al.] // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2008. – Vol. 267 (1-2). – P. 57-61. – Doi:10.1016/j.jns.2007.09.036.
48. Atrial fibrillation predicts good functional outcome following intravenous tissue plasminogen activator in patients with severe stroke / S. F. Sung, Y. W. Chen, M. C. Tseng [et al.] // *Clin Neurol Neurosurg*. – 2013. – Vol. 115 (7). – P. 892–5. – Doi: 10.1016/j.clineuro.2012.08.034.
49. Britton M, Gustafsson C. Non-rheumatic atrial fibrillation as a risk factor for stroke. *Stroke*. – 1985. – Vol. 16 (2). – P. 182-8.
50. Characterizing the diffusion/perfusion mismatch in experimental focal cerebral ischemia / X. Meng, M. Fisher, Q. Shen [et al.] // *Ann Neurol*. – 2004. – Vol. 55 (2). – P. 207-212. – Doi: 10.1002/ana.10803.

51. Chronobiological aspects of acute cerebrovascular diseases / M. Gallerani, R. Manfredini, L. Ricci [et al.] // *Acta Neurol Scand.* – 1993. – Vol. 87. – P. 482–487. – Doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04141.x.
52. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial / H.P. Adams, B.H. Bendixen, L.J. Kappelle [et al.] // *Stroke.* –1993.– Vol. 24(1). –P. 35–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.24.1.35>.
53. Current smoking does not modify the treatment effect of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients-a post-hoc analysis of the WAKE-UP Trial / L. Schlemm, A. Kufner, F. Boutitie [et al.] // *Front Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 1239. – Doi: 10.3389/fneur.2019.01239.
54. Del Zoppo, G. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke / G. del Zoppo, R. von Kummer, G. F. Hamann // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 1998. – Vol. 65 (1). – P. 1-9. – Doi: 10.1136/jnnp.65.1.1.
55. Development and validation of a simplified stroke-thrombolytic predictive instrument / D. M. Kent, R. Ruthazer, C. Decker [et al.] // *Neurology.* – 2015. – Vol. 85 (11). – P. 942-949. – DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001925>.
56. Development of a computerised decision aid for thrombolysis in acute stroke care / Flynn D Nesbitt DJ Ford GA [et al.] // *BMC Med Inform Decis Mak.* – 2015. – Vol. 15. – P. 6 – Doi: 10.1186/s12911-014-0127-1.
57. Diabetes mellitus and stroke : a clinical update / N. N. Tun, G. Arunagirinathan, S. K. Munshi, J. M. Pappachan // *J Diabetes.* – 2017. – Vol. 8 (6). – P. 235-248. – Doi: 10.4239/wjd.v8.i6.235.
58. Doll, R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto // *Br Med J.* – 1976. – Vol. 2. – P. 1525–1536.
59. Effect of glycated hemoglobin index and mean arterial pressure on acute ischemic stroke prognosis after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator / S. Y. Liu, W. F. Cao, L. F. Wu [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2018. – Vol. 97 (49). – P. e13216. – Doi: 10.1097/MD.00000000000013216.

60. Effect of cigarette smoking on outcome after thrombolytic therapy for myocardial infarction / C. L. Grines, E. J. Topol, W. W. O'Neill [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 91. – P. 298–303.
61. Effects of hyperglycemia and hyperinsulinemia on circulating tissue factor procoagulant activity and platelet CD40 ligand / V. R. Vaidyula, A. K. Rao, M. Mozzoli [et al.] // *Diabetes*. – 2006. – Vol. 55. – P. 202–208.
62. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a metaanalysis of individual patient data from randomised trials / J. Emberson, K. R. Lees, P. Lyden [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384 (9958). – P. 1929-1235. – Doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- 63.** Efficacy and Safety of Intravenous Thrombolysis in Patients with Unknown Onset Stroke: A Meta-Analysis / D. Luan, Y. Zhang, Q. Yang [et al.] // *Behav Neurol*. – 2019. – Doi: 10.1155/2019/5406923.
64. Elevated blood glucose is associated with aggravated brain edema in acute stroke / G. Brooks, A. Kemmling, J. Aberle [et al.] // *Journal of Neurology*. – 2020. – Vol. 267. – P. 440–448.
65. Elliott, W. J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis / W. J. Elliott // *Stroke*. – 1998. – Vol. 29. – P. 992-996.
66. Endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke in failed intravenous tissue plasminogen activator versus non-intravenous tissue plasminogen activator patients: revascularization and outcomes stratified by the site of arterial occlusions / Z. S. Shi, Y. Loh, G. Walker, G. R. Duckwiler ; MERCI and Multi MERCI Investigators // *Stroke*. 2010. – Vol. 41 (6). – P. 1185-1192. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.568451.
67. Factors associated with thrombolysis outcome in ischemic stroke patients with atrial fibrillation / Q. Zhao, X. Li, W. Dong [et al.] // *Neurosci Bull*. – 2016. – Vol. 32 (2). – P. 145-52. – Doi: 10.1007/s12264-016-0019-8.

68. Factors predicting the outcome of intravenous thrombolysis in stroke patients before rt-PA administration / M. Mehrpour, M. Afrakhte, S. F. Shojaei [et al.] // *Caspian J Intern Med.* – 2019. – Vol. 10 (4). – P. 424-430. – Doi:10.22088/cjim.10.4.424.
69. Fugate, J. E. Contraindications to intravenous rtPA for acute stroke: a critical reappraisal / J. E. Fugate, A. A. Rabinstein // *Neurol Clin Pract.* – 2013. – Vol. 3. – P. 177–185. – Doi: 10.1212/CPJ.0b013e318296f0a9.
70. Guerrero, W. R. Defining Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator Failure / W. R. Guerrero, J. C. Grotta // *Stroke.* — 2013. — Vol. 44 (3). — P. 819-21. — Doi: 10.1161/STROKEAHA.112.678888.
71. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke : a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / E. C. Jauch, J. L. Saver, H. P. Adams [et al.] ; American Heart Association // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 3. – P. 870-947.
72. 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 / H. P. Jr. Adams, G. del Zoppo, M. J. Alberts [et al.] // *Circulation.* – 2007. – Vol. 115(20). – P. e478-534.
73. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? / B. A. Lemkes, J. Hermanides, J. H. Devries // [et al.] // *J Thromb Haemost.* – 2010. – Vol. 8 (8). – P. 1663–1669. – Doi: 10.1111/j.1538-7836.2010.03910.x.
74. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study // J. B. Meigs, M. A. Mittleman, D. M. Nathan [et al.] // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283 (2). – P. 221–228. – Doi: 10.1001/jama.283.2.221.
75. Hyperglycemia predicts unfavorable outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis among a Chinese population: A prospective cohort study / S. F. Lin, A. C. Chao, H. H. Hu [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2018. – Vol. 388. – P. 195-202. – Doi: 10.1016/j.jns.2018.03.022.

76. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolized patients with stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) / B. Frank, R. Fulton, C. Weimar [et al.] ; VISTA Collaborators // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – P. 1872–1877. – Doi:10.1161/STROKEAHA.112.650838.
77. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study / E. J. Benjamin, P. A. Wolf, R. B. D'Agostino [et al.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98 (10). – P. 946–52. – Doi: 10.1161/01.cir.98.10.946.
78. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis / D. E. Newby, A. L. McLeod, N. G. Uren [et al.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103 (15). – P. 1936–1941.
79. Impaired fasting glucose is associated with unfavorable outcome in ischemic stroke patients treated with intravenous alteplase / E. Osei, S. Fonville, A. A. M. Zandbergen [et al.] // *J Neurol*. – 2018. – Vol. 265 (6). – P. 1426-1431 – Doi: 10.1007/s00415-018-8866-z.
80. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults // B. M. Psaty, T. A. Manolio, L. H. Kuller [et al.] // *Circulation*. – 1997. – Vol. 96 (7). – P. 2455–61. – Doi: 10.1161/01.cir.96.7.2455.
81. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis / P. Seners, G. Turc, B. Maïer [et al.] // *Stroke*. — 2016. — Vol. 47 (9). — P. 2409-2412. — Doi:10.1161/STROKEAHA.116.014181.
82. Influence of gender on baseline features and clinical outcomes among 17 370 patients with confirmed ischaemic stroke in the international stroke trial / M. Niewada, A. Kobayashi, P. A. Sandercock // *Neuroepidemiology*. – 2005. – Vol. 24. – P. 123–128.
83. Influence of hyperglycaemia on infarct size and clinical outcome of acute ischemic stroke patients with intracranial arterial occlusion / D. Toni, M. DeMichele, M. Fiorelli [et al.] // *J Neurol Sci*. – 1994. – Vol. 123. – P. 129–133. – Doi: 10.1016/0022-510X(94)90214-3.

84. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke : The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) / W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi [et al.] // *JAMA*. – 1995. – Vol. 274 (13). – P. 1017–25.
85. 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.
86. Intravenous thrombolysis based on diffusion-weighted imaging and fluid-attenuated inversion recovery mismatch in acute stroke patients with unknown onset time / J. Aoki, K. Kimura, Y. Iguchi [et al.] // *Cerebrovascular Diseases*. – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 435–441. – Doi: 10.1159/000323850.
87. Intravenous thrombolysis in unwitnessed stroke onset: MR WITNESS trial results / L. H. Schwamm, O. Wu, S. S. Song [et al.] // *Annals of Neurology*. – 2018. – Vol. 83, № 5. – P. 980–993. – Doi: 10.1002/ana.25235.
88. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? / D. Sanak, R. Herzig, M. Kral [et al.] // *J Neurol*. – 2010. – Vol. 257 (6). – P. 999–1003. – Doi: 10.1007/s00415-010-5452-4.
89. Kent, D. M. The gender effect in stroke thrombolysis: of cases, controls, and treatment-effect modification / D. M. Kent, A. M. Buchan, M. D. Hill // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71 (14). – P. 1080–1083. – Doi: 10.1212/01.wnl.0000316191.84334.bd.
90. Kelley, R. E. Taiwan thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (TTT-AIS) / R. E. Kelley // *The Journal of the Louisiana State Medical Society*. – 2020. – Vol. 152 (5). – P. 253-8.
91. Local intraarterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? / H. Urbach, A. Hartmann, C. Pohl [et al.] // *Neuroradiology*. – 2002. – Vol. 44. – P. 695-699.
92. Neglecting the difference: does right or left matter in stroke outcome after thrombolysis? / S. Di Legge, G. Saposnik, Y. Nilanont, V. Hachinski // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 2066–2069.

93. Ntaios, G. Blood pressure change and outcome in acute ischemic stroke: the impact of baseline values, previous hypertensive disease and previous antihypertensive treatment / G. Ntaios, D. Lambrou, P. Michel // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29, № 8. – P. 1583–1589. – Doi: 10.1097/HJH.0b013e328348c957.
94. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke / M. Guillan, A. Alonso-Canovas, J. Garcia-Caldentey [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 390–394. – Doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03517.x.
95. Optimizing functional outcome endpoints for stroke recovery studies / M. Balkaya, S. Cho // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2019. – Vol. 39 (12). – P. 2323-2342. – Doi: 10.1177/0271678X19875212.
96. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review / H. Abboud, E. Meseguer, M. Mazighi [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40. – P. 2104-2110. – Doi:10.1161/STROKEAHA.108.546325.
97. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage / G. Tsivgoulis, J. L. Frey, M. Flaster [et al.] // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40 (11). — P. 3631-3634. — Doi:10.1161/STROKEAHA.109.564096.
98. Prognostic factors in first-ever stroke in the carotid artery territory seen within 6 hours after onset / Corsori B, Camerlingo M, Casto L. [et al.] // *Stroke*. – 1993. – Vol. 24 (4). – P. 532-535.
99. Prediction of stroke thrombolysis outcome using CT brain machine learning / P. Bentley, J. Ganesalingam, A. L. Carlton Jones [et al.] // *Neuroimage Clin*. – 2014. – Vol. 4. – P. 635-640. – Doi: 10.1016/j.nicl.2014.02.003.
100. Predictors of good outcome after intravenous tPA for acute ischemic stroke / A. M. Demchuk, D. Tanne, M. D. Hill [et al.] // *Neurology*. – 2001. – Vol. 57. – P. 474–480. – Doi: 10.1212/wnl.57.3.474.
101. Predictors of outcome after endovascular thrombectomy in acute basilar artery occlusion and the 6hr time window to recanalization / J. Ravindren, M. Aguilar Pérez,

- V. Hellstern [et al.] // *Front Neurol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 923. – Doi: 10.3389/fneur.2019.00923.
102. Prehospital thrombolysis in acute stroke: results of the PHANTOM-S pilot study / J. E. Weber, M. Ebinger, M. Rozanski [et al.] // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80 (2). – P. 163–168. – Doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b90e5.
103. Predictors of tissue-type plasminogen activator nonresponders according to location of vessel occlusion / N. Mendonça, D. Rodriguez-Luna, M. Rubiera [et al.] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43. – P. 417–421. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.111.632653.
104. Purcell, I. F. Lower cardiac mortality in smokers following thrombolysis for acute myocardial infarction may be related to more effective fibrinolysis / I. F. Purcell, N. Newall, M. Farrer // *QJM.* – 1999. – Vol. 92. – P. 327–333.
105. Rabinstein, A. Prediction of outcome after ischemic stroke: the value of clinical scores / A. Rabinstein, T. Rundek // *Neurology.* – 2013. – Vol. 80. – P. 15–16. – Doi: 10.1212/WNL.0b013e31827b1b5c.
106. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) : second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators / W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi [et al.] // *Lancet.* – 1998. – Vol. 352 (9136). – P. 1245-51.
107. Recanalization after thrombolysis in stroke patients: predictors and prognostic implications / A. Zangerle, S. Kiechl, M. Spiegel [et al.] // *Neurology.* – 2007. – 68 (1). – 39–44. – Doi: 10.1212/01.wnl.0000250341.38014.d2.
108. Reducing in-hospital delay to 20 minutes in stroke thrombolysis / A. Meretoja, D. Strbian, S. Mustanoja [et al.] // *Neurology.* – 2012. – Vol. 79. – P. 306-13. – Doi: 10.1212/WNL.0b013e31825d6011.
109. 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. 925–33. – Doi: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.

110. Safety of thrombolysis in patients over the age of 80 / J. Z. Willey, N. Petersen, M. S. Dhamoon [et al.] // *The Neurologist*. – 2012. – Vol. 18 (2). – P. 99-101. – Doi: 10.1097/NRL.0b013e318248ea3c.
111. Saver, J. L. Alteplase for ischaemic stroke — much sooner is much better / J. L. Saver, S. R. Levine // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9727). – P. 1667-1668. – Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60634-4.
112. Saver, J. L. Time Is Brain — Quantified / J. L. Saver // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37 (1). – P. 263-266. – Doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
113. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association / B. M. Demaerschalk, D. O. Kleindorfer, O. M. Adeoye [et al.] ; American Stroke Association // *Stroke*. — 2016. — Vol. 47(2). — P. 581-641. — Doi: 10.1161/STR.0000000000000086.
114. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? / M. Selim, S. Kumar, J. Fink [et al.] // *Cerebrovasc Dis*. – 2002. – Vol. 14. – P. 54–57. – Doi: 10.1159/000063724.
115. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials / D. M. Kent, L. L. Price, P. Ringleb [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36 (1). – P. 62–65.
116. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the registry of the Canadian Stroke Network / M. K. Kapral, J. Fang, M. D. Hill [et al.] // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36 (4). – P. 809–814.
117. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial / G. I. Barbash, H. D. White, M. Modan [et al.] // *Circulation*. – 1993. – Vol. 87. – P. 53–58.
118. Smoking is not a good prognostic factor following first-ever acute ischemic stroke / J. H. Lee, J. Y. Lee, S. H. Ahn [et al.] // *J Stroke*. – 2015. – Vol. 17 (2). – P. 177-91. – Doi: 10.5853/jos.2015.17.2.177.

119. Smoking-thrombolysis paradox: recanalization and reperfusion rates after intravenous tissue plasminogen activator in smokers with ischemic stroke / A. Kufner, C. H. Nolte, I. Galinovic [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44(2). – P. 407-13. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.112.662148.
120. Stroke Severity in Atrial Fibrillation. The Framingham Study / H.-J. Lin, P. A. Wolf, M. Kelly-Hayes [et al.] // *Stroke*. – 1996. – Vol. 27 (10). – P. 1760-4.
121. Systolic blood pressure contributes to intracerebral haemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke / F. I. Perini, A. De Boni, M. Marcon [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2010. – Vol. 297(1-2). – P. 52-4.
122. Temporal trends in acute stroke management / D. Kleindorfer, F. de los Rios La Rosa, P. Khatri [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. S129–S131. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001457.
123. 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. I. Lindley [et al.] ; IST-3 Collaborative Group // *Lancet*. – 2012. – Vol. 379. – P. 2352–2363. – Doi: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
124. The effect of age and sex on clinical outcome after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment in patients with acute ischemic stroke / J. E. Buijs, M. Uyttenboogaart, R. Brouns [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2016. – Vol. 25 (2). – P. 312–316. – Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.09.035.
125. The effects of hypertension on the cerebral circulation / P. W. Pires, C. M. Dams Ramos, N. Matin, A. M. Dorrance // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2013. – Vol. 304 (12). – P. H1598–H1614. – Doi: 10.1152/ajpheart.00490.2012.
126. Thrombolysis in acute ischaemic stroke: time for a rethink? / B. S. Alper, M. Malone-Moses J. S. McLellan [et al.] // *BMJ*. – 2015. – Vol. 350. – P. h1075. – Doi: 10.1136/bmj.h1075.
127. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA) / N. K. Mishra, P. Lyden, J. C. Grotta [et al.] ; VISTA

- Collaborators // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 2612–2617. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589317.
128. Thrombolysis in brain ischemia (TIBI) transcranial Doppler flow grades predict clinical severity, early recovery, and mortality in patients treated with intravenous tissue plasminogen activator / A. M. Demchuk, W. S. Burgin, I. Christou [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 89–93.
129. Thrombolytic therapy for patients who wake-up with stroke / A. D. Barreto, S. Martin-Schild, H. Hallevi [et al.] // *Stroke*. – 2009. – Vol. 40 (3). – P. 827–32.
130. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke / W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1317-29.
131. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials / K. Lees, E. Bluhmki, R. von Kummer [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9727). – P. 1695-1703. – Doi: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6.
132. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke / J. L. Saver, G. C. Fonarow, E. E. Smith [et al.] // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – P. 2480–2488.
133. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: patient characteristics, hospital factors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes / G. C. Fonarow, E. E. Smith, J. L. Saver [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123 (7). – P. 750-758. – Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.974675.
134. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke / The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1581–1588. – Doi: 10.1056/NEJM199512143332401.
135. Transcranial doppler ultrasound criteria for recanalization after thrombolysis for middle cerebral artery stroke / W. S. Burgin, M. Malkoff, R. A. Felberg [et al.] // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31 (5). – P. 1128-32. – Doi: 10.1161/01.str.31.5.1128.

136. Tissue Window in Stroke Thrombolysis study (TWIST): a safety study / M. D. Hill, C. Kenney, I. Dzialowski [et al.] // *Can J Neurol Sci.* – 2013. – Vol. 40 (1). – P. 17–20. – Doi: 10.1017/s0317167100012890.
137. Ultraearly thrombolysis in acute ischemic stroke is associated with better outcome and lower mortality / D. Strbian, L. Soenne, T. Sairanen [et al.] ; Helsinki Stroke Thrombolysis Registry Group // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41 (4). – P. 712-716. – Doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571976.
138. Wake-up strokes are similar to known-onset morning strokes in severity and outcome / M. C. Denny, A. K. Boehme, A. M. Dorsey [et al.] // *Journal of Neurology and Neurological Disorders.* – 2014. – Vol. 1, № 1. – Doi: 10.15744/2454-4981.1.102.
139. Wake-up stroke and stroke of unknown onset: a critical review / A. Wouters, R. Lemmens, P. Dupont, V. Thijs // *Front Neurol.* – 2014. – Vol. 5. – P. 153. – Doi: 10.3389/fneur.2014.00153.
140. Wardlaw, J. M. Thrombolysis (different doses, routes of administration and agents) for acute ischaemic stroke / J. M. Wardlaw, P. Koumellis, M. Liu // *Cochrane database Syst Rev.* — 2013. — Vol. 5 (5). — P. CD000514. — Doi: 10.1002/14651858.CD000514.pub3.
141. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility / P. A. Barber, J. Zhang, A. M. Demchuk [et al.] // *Neurology.* – 2001. – Vol. 56. – P. 1015–1020. – Doi:10.1212/WNL.56.8.1015.
142. World stroke organization global stroke services guidelines and action plan / P. Lindsay, K. L. Furie, S. M. Davis // *International Journal of Stroke.* – 2014. – Vol. 9 (Suppl A100). – P. 4–13. – Doi: 10.1111/ijss.12371.
143. Wu, H. M. Similar thrombolysis outcomes in acute stroke patients with and without atrial fibrillation if pre-stroke CHA2DS2-VASc score is low: A retrospective study / H. M. Wu, C. P. Chung, Y. Y. Lin // *Medicine (Baltimore).* – 2020. – Vol. 99 (2). – P. e18680. – Doi: 10.1097/MD.00000000000018680.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1.

Опросник по тромболитической терапии для скорой медицинской помощи

Опросник для СМП

	Да	Нет
1. возраст от 18 до 80 лет		
<i>Данные анамнеза настоящего заболевания</i>		
2. Известно ли время начала заболевания?		
3. укажите время начала заболевания (чч\мм)		
4. инсульт развился во время сна?		
5. симптомы возникли более 3 часов назад?		
6. был ли судорожный припадок в дебюте инсульта?		
<i>Данные анамнеза жизни</i>		
7. Переносил ли инсульт за последние 3 месяца?		
8. Переносил ли пациент гемorragический инсульт?		
9. Инсульт в анамнезе+сахарный диабет		
10. Выполнялись ли какие либо оперативные вмешательства за последние 3 месяца?		
11. была ли какая травма головы за последние 3 месяца?		
12. Выполнялась ли пункция центральных вен за последние 3 месяца?		
13. Выполнялся ли аборт за последние 3 месяца?		
14. Производились ли экстракции зубов в последние 2 недели?		
15. Имеется ли менструальное кровотечение у пациентки?		
16. Беременна ли сейчас пациентка?		
17. Было ли обострение ЯБ желудка и 12 перстной кишки за последние 3 месяца?		
18. Переносил ли пациент ранее операции на головном и спинном мозге?		
19. Устанавливался ли ранее диагноз опухоли мозга, аневризмы, АВМ?		
20. Страдает ли пациент почечной и печеночной недостаточностью?		
21. Страдает ли пациент острым панкреатитом, гепатитом, эндокардитом?		
22. Отмечались ли ранее повышенная кровоточивость? Находился ли пациент по этому поводу на лечении\обследовании?		
23. Уровень сознания менее 12 баллов по шкале Глазго		
24. Получал ли пациент за 48 часов до инсульта гепарин, варфарин, фенилин?		

Любой отмеченный системный тромболизис противопоказан

Приложение 2.

Проверочный список перед тромболитической терапией

ФИО ПАЦИЕНТА			ДАТА	ВРЕМЯ	
ПОКАЗАНИЯ				ДА	НЕТ
Возраст: от 18 лет и старше					
ОНМК по ишемическому типу					
Время от начала симптомов до проведения тромболизиса менее 4 ½ часов					
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ				ДА	НЕТ
Известная гиперчувствительность к актилизе					
Известная гиперчувствительность к гентмицину					
Известная гиперчувствительность к другим компонентам препарата					
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: РИСК КРОВОТЕЧЕНИЙ				ДА	НЕТ
Настоящее кровотечение или обширное кровотечение за последние 6 месяцев					
Геморрагический диатез					
Обширное хирургическое вмешательство, травма, роды, пункция некомпенсируемых сосудов в течение последних 10 дней					
Печеночная недостаточность (цирроз, активный гепатит, портальная гипертензия)					
Артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен					
Опухоли с высоким риском кровотечения					
Бактериальный эндокардит, перикардит					
Острый панкреатит					
Подтвержденная язвенная болезнь желудка в течение последних 3 месяцев					
Прием непрямых антикоагулянтов (варфарин) и МНО > 1.3					
Недавний инфаркт миокарда (относительное)					
Беременность					
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: РИСК ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ				ДА	НЕТ
Геморрагический инсульт					
Быстрое улучшение состояния (монотонное и драматическое) или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии (неинвалидизирующая симптоматика)					
Тяжело протекающий инсульт клинически (сознание ниже сопора или NIHSS >25 баллов) или по данным КТ/МРТ (гиподенсивный участок > 1/3 сосудистого бассейна)					
Судороги в начале инсульта (относительное)					
Сведения о перенесенном инсульте или серьезной ЧМТ за последние 3 месяца (относительное)					
Сахарный диабет и любой инсульт в анамнезе					
Применение гепарина в течение 48 часов с повышенным АЧТВ					
Тромбоцитопения менее 100 000 кл/л					
Артериальная гипертензия свыше 185/110 мм рт. ст. или необходимость интенсивного снижения менее этих цифр					
Гликемия менее 3 и более 20 ммоль/л (относительное)					
РЕШЕНИЕ	ДА	НЕТ	ВРАЧ	РОСПИСЬ	
Тромболизис					

Приложение 3.

Шкала международных институтов здоровья (NIHSS)

		Время	
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 неверный Оба ответа неверные	0 1 2
1c	Попросите закрыть-открыть глаза и пожать-расслабить руку	Обе просьбы выполнены правильно 1 просьба выполнена неправильно Обе просьбы выполнены неправильно	0 1 2
2	Глазодвигательные расстройства (предложите больному проследить за пальцем)	Нет Лёгкий парез Грубый парез	0 1 2
3	Зрительные расстройства (оценка полей зрения)	Нет Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двухсторонняя гемианопсия	0 1 2 3
4	Парез лицевого нерва (попросите больного оскалить зубы, вскинуть брови, а затем, сопротивляясь насильственному подъёму бровей, зажмурить глаза)	Нет Еле заметный Частичный Паралич	0 1 2 3
5	Движения в левой руке* (попросите поднять руку наугол 90° 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* (попросите поднять руку наугол 90° 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* (попросите поднять ногу наугол 30° 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* (попросите поднять ногу наугол 30° и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается	0
		Нога медленно опускается	1
		Больной не может удерживать ногу	2
		Больной не пытается поднять ногу	3
		Движения в ноге отсутствуют	4
9	Атаксия в конечностях (проведите пальце-носовую и колено-пяточную пробы)	Нет	0
		Атаксия в 1 конечности	1
		Атаксия в 2 конечностях	2
10	Чувствительность† (проверяется затупленной иглой на лице, руках, ногах)	Неизменная	0
		Частичные выпадения	1
		Грубые выпадения	2
11	Аутоотопоанозгнозия/прочие агнозии (проверяется одновременно на обеих сторонах)	Нет агнозии	0
		Частичная агнозия	1
		Полная агнозия	2
12	Дизартрия (попросите повторить контрольные слова‡)	Нормальная артикуляция	0
		Умеренная или средняя дизартрия	1
		Речь неразборчивая или совсем непонятная	2
13	Афазия (способность называть предметы и описывать картинки)	Нет афазии	0
		Умеренная или средняя афазия	1
		Грубая афазия	2
		Мутизм	3
	Общая оценка	—	0— 42