

<https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118>

Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации

А.А. КУЛЕШ*, Л.И. СЫРОМЯТНИКОВА, Ю.А. ГОЛОСОВА, В.В. ШЕСТАКОВ

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Цель исследования. Оценить неврологические и функциональные исходы острого периода ишемического инсульта (ИИ), детерминирующие их факторы и предикторы геморрагической трансформации в когорте пациентов, которым была выполнена тромболитическая терапия (ТЛТ). **Материал и методы.** Ретроспективно проанализированы данные 147 пациентов, которым проводилась ТЛТ, в сравнении с сопоставимой по основным параметрам когортой из 127 больных без ТЛТ. Оценивались особенности анамнеза, результаты клинического обследования, лабораторно-инструментальные показатели. Функциональный статус при выписке оценивался при помощи индекса мобильности Ривермид и модифицированной шкалы Рэнкина. Помимо стандартной КТ при поступлении и через 1 сут, 73 пациентам с ТЛТ было проведено перфузионное КТ-исследование (ПКТ). **Результаты.** Недостаточное число больных (37%) поступают в стационар в первые 2 ч от развития симптомов. Отмечена высокая частота встречаемости кардиоэмболического инсульта и афатических нарушений среди пациентов с ТЛТ в сравнении с группой контроля. У 14% больных, несмотря на поступление в пределах допустимого интервала, отмечался острый инфаркт мозга по данным КТ. По данным ПКТ зона ишемии мозга определялась лишь у 50% больных. Обращала на себя внимание низкая частота развития симптомной геморрагической трансформации (0,7%). Проведение ТЛТ было сопряжено с ростом встречаемости хорошего функционального исхода острого периода инсульта, уменьшением тяжести неврологического дефицита, большей мобильностью при выписке и укорочением продолжительности первого этапа реабилитации. Основными факторами, связанными с эффективностью ТЛТ, явились возраст, курение, исходный результат шкалы Рэнкина, наличие или отсутствие острого инфаркта на первичной КТ, патогенетический вариант инсульта, гипертрофия миокарда, атеросклероз сонных артерий и размер очага по МРТ. Основными предикторами геморрагической трансформации на фоне ТЛТ являются тяжесть инсульта, снижение скорости клубочковой фильтрации, наличие фибрилляции предсердий и прием антиагрегантов до поступления, а также полушарный инсульт. **Вывод.** Проведенный анализ продемонстрировал безопасность и эффективность ТЛТ при ИИ в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Ключевые слова: инсульт, тромболитическая терапия, предикторы, геморрагическая трансформация.

The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation

A.A. KULESH, L.I. SYROMYATNIKOVA, YU.A. GOLOSOVA, V.V. SHESTAKOV

Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Objective. To evaluate neurological and functional outcomes of early stage of ischemic stroke, their determining factors and predictors of hemorrhagic transformation in patients who received thrombolysis. **Material and methods.** A retrospective analysis of 147 patients, who underwent thrombolysis, and 127 patients, matched for basic parameters, who did not receive thrombolysis, was performed. Anamnesis, results of clinical examination, a spectrum of laboratory-instrumental parameters were evaluated. Functional status was assessed at discharge from the hospital using the Rivermead mobility index and the modified Rankin scale. Along with standard computed tomography (CT) at admission and after 24h, 73 patients receiving thrombolysis underwent CT-perfusion examination. **Results.** The insufficient number of patients (37%) are admitted to a hospital in the first 2 h after stroke. The high prevalence of cardioembolic stroke and aphasia disorders in patients treated with thrombolysis was identified compared to the control group. CT revealed acute cerebral infarction in 14% of patients admitted within 2h. CT-perfusion examination determined brain ischemia only in half of patients. There was a low prevalence of symptom hemorrhagic transformation (0.7%). Thrombolysis was correlated with the higher rate of good functional outcomes of acute stroke, reduced neurological deficit, better mobility at discharge and shorter duration of the first rehabilitation period. Age, smoking, Rankin scale score at baseline, acute infarction on the primary CT, pathogenetic variant of stroke, myocardial hypertrophy, atherosclerosis of carotid arteries and volume of MRI lesions were the main factors associated with the efficacy of thrombolysis. The main predictors of hemorrhagic transformation were the severity of stroke, glomerular filtration rate, atrial fibrillation, treatment with antiaggregants before admission and hemispheric stroke. **Conclusion.** The analysis has demonstrated the safety and efficacy of thrombolysis in ischemic stroke in real clinical practice of a regional Vascular center.

Keywords: stroke, thrombolysis, predictors, hemorrhagic transformation.

В качестве стратегической цели лечения ишемического инсульта (ИИ) рассматривается восстановление проходимости инфарктзависимой артерии. В настоящее время наиболее доступным методом церебральной реперфузии является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ). В европейских странах доля лиц с ИИ и выполненной ТЛТ достигает 33% [1]. По данным Федерального госпитального регистра стационарного больного с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) за 2013 г., в РФ ТЛТ была проведена 2,9% всех пациентов с ИИ. Оптимизация оказания медицинской помощи больным с ОНМК на базе региональных и первичных сосудистых центров постепенно приводит к увеличению числа выполненных процедур. Так, за период 2009—2013 гг. в РФ проведено более 10 тыс. процедур системной ТЛТ, что в 10 раз больше, чем на начальном этапе применения метода [2].

В Пермском крае выполнение ТЛТ больным с ИИ начато в 2014 г. и, по данным за 2016 г., его частота составила 5,7%. В Региональном сосудистом центре на базе ГКБ №4 Перми доля лиц с ИИ и выполненной ТЛТ с 2014 по 2016 г. увеличилась с 1,6 до 15,0%, что превышает краевой и российский показатели. Оказание медицинской помощи больным с ОНМК в ГКБ №4 было организовано согласно приказу Минздрава России №928н от 15.12.12 и соответствующему стандарту.

Цель исследования — оценить неврологические и функциональные исходы острого периода ИИ, детерминирующие их факторы и предикторы геморрагической трансформации у пациентов, которым была выполнена ТЛТ.

Материал и методы

Ретроспективно была проанализирована когорта 147 больных с ИИ и ТЛТ, набранная за период с 2015 по 2016 г., которые при поступлении в стационар соответствовали критериям для выполнения ТЛТ¹. Летальность в группе ТЛТ составила 11,1% в 2015 г. и 8,3% в 2016 г.

Для осуществления сравнительного анализа среди выписанных пациентов ретроспективно сформирована группа, состоявшая из 127 больных, которым ТЛТ не выполнялась. Основным критерием формирования группы сравнения явилось соответствие по возрасту и тяжести инсульта по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS) — параметрам, в наибольшей степени влияющим на исход ишемического инсульта [5, 6].

Всем 274 пациентам при поступлении была выполнена нейровизуализация — компьютерная томография (КТ) на аппарате GE Optima CT660 (128 срезов), 73 (50%) пациентам группы ТЛТ проведено КТ-перфузионное исследование. 87 пациентам на 2—7-е сутки выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) на аппарате GE Healthcare Brivo MR 355 с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Выделение патогенетических вариантов инсульта проводилось на основании классификации SSS-TOAST [7]. Функциональный статус при выписке оценивался при помощи индекса мобильности Ривермид и модифицированной шкалы Рэнкина [8].

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 8.0. Сравни-

тельный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью критерия Манна—Уитни, по качественному признаку — с использованием критерия χ^2 . При проведении корреляционного анализа применялся критерий Спирмена. Данные в таблицах представлены в виде медианы и межквартильного интервала.

Результаты

Доля мужчин составила 52% в группе ТЛТ и 51% в группе сравнения, также группы были сопоставимы по возрасту (64,1±11,7 и 65,4±11,0 года соответственно). Возраст пациентов группы ТЛТ варьировал от 30 до 90 лет, среди них имелось 2 больных в возрасте до 40 лет, а 4 пациента были старше 80 лет. Необходимо отметить, что 2 пациентам ТЛТ по поводу ОНМК была проведена повторно с интервалом в 5 и 8 мес соответственно. Клиническая характеристика пациентов, которым была проведена ТЛТ, и группы контроля представлена в **табл. 1**.

Обследованные группы характеризовал неблагоприятный метаболический статус в виде избыточной массы тела, так, каждый 4—5-й больной страдал сахарным диабетом. Более 1/4 пациентов имели анамнез курения. Антиагреганты до поступления в стационар принимали менее половины больных, при этом процент принимавших препараты в группе ТЛТ оказался выше, чем в группе сравнения. У 1/3 пациентов группы ТЛТ отмечались ограничения жизнедеятельности по модифицированной шкале Рэнкина до поступления в стационар. Каждый из этих больных уже имел в анамнезе инсульт.

Медиана времени от появления симптомов до поступления в стационар составила 100 мин (**рис. 1**). Минимальное время, равное 10 мин с момента развития симптомов сосудистой катастрофы до проведения КТ, зафиксировано у сотрудницы ГКБ №4 с развитием ОНМК на рабочем месте. У одного больного ТЛТ проведена на границе терапевтического окна (270 мин) под контролем КТ-перфузии.

Обследованные группы сопоставимы по тяжести инсульта по шкале NIHSS (8 [6; 12] по сравнению с 8 [5; 12] баллами, $p=0,43$). Для пациентов группы ТЛТ характерен умеренный неврологический дефицит, при этом малая выраженность неврологического дефицита (общий балл по шкале NIHSS менее 5) наблюдалась у 4 (3%) пациентов, результат шкалы более 15 баллов — у 18 (12%) больных. Наибольший результат по шкале NIHSS составил 21 балл.

Особенностью гемодинамического статуса в исследуемых группах при поступлении в стационар явилась умеренная артериальная гипертензия.

Исследование характера ишемического повреждения мозга выявило следующие особенности. Поражение ствола головного мозга отмечено у каждого пятого пациента в обеих группах. В обеих группах преобладали пациенты с атеротромботическим инсультом, второе место по частоте занимали больные с кардиоэмболическим. Выявлены различия между группами по распределению патогенетических типов ИИ, которые отражены в **табл. 1**.

Среди клинических проявлений ОНМК отмечались гемипарез ($n=102$, 69%), гемиплегия ($n=22$, 15%), гемигипестезия ($n=94$, 64%), афатические нарушения ($n=100$, 68%), синдром игнорирования ($n=28$, 19%), дизартрия ($n=53$, 36%), атактический синдром ($n=26$, 18%), глазодвигательные нарушения ($n=10$, 7%) и гемианопсия ($n=6$, 4%).

Обращает на себя внимание, что, несмотря на поступление в пределах «терапевтического окна», у 14% боль-

¹Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (утверждены 17.02.15), с. 35.
http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001410674S/HTML

Таблица 1. Клиническая характеристика групп

Показатель	Группа ТЛТ (n=147)	Группа сравнения (n=127)	p
Преморбидный статус			
Шкала Рэнкина до поступления ≥ 1 ; абс, (%)	47 (32)	UN	
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (24,0—31,2)	27,6 (24,4—31,3)	0,40
Курение, n (%)	38 (26)	35 (28)	0,49
Гипертоническая болезнь, n (%)	143 (97)	125 (98)	0,52
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	70 (48)	60 (47)	0,51
Фибрилляция предсердий, n (%)	43 (29)	26 (21)	0,12
Сахарный диабет, n (%)	29 (20)	33 (26)	0,17
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	58 (39)	30 (24)	0,010
Характеристики инсульта			
Повторный инсульт, n (%)	41 (28)	43 (34)	0,32
Время до поступления, мин	100 (77,5—150)	660 (300—1440)	<0,001
Шкала NIHSS, баллы	8 (6—12)	8 (5—12)	0,43
Систолическое артериальное давление при поступлении, мм рт.ст	160 (140—170)	160 (140—170)	0,90
Поражение ствола мозга, n (%)	31 (21)	24 (19)	0,40
Атеротромботический инсульт, n (%)	79 (54)	91 (72)	0,003
Кардиоэмболический инсульт, n (%)	42 (29)	21 (22)	0,008
Лакунарный инсульт, n (%)	19 (13)	10 (8)	0,12
Неизвестная этиология инсульта, n (%)	7 (5)	5 (4)	0,34
Гиподенсивная зона при поступлении (острый инфаркт) n, (%)	20 (14)	38 (30)	0,007
Гиподенсивная зона при поступлении (старый инфаркт) n, (%)	64 (44)	60 (48)	0,28
Наличие зоны ишемии по КТ-перфузии n, (%)	35 (48)	UN	
Наличие инфаркта мозга по КТ через 24 часа n, (%)	74 (50)	UN	
Наличие геморрагической трансформации по КТ через 24 часа n, (%)	18 (12)	UN	
Геморрагическая трансформация 1—2 типа n, (%)	9 (56)	6 (67)	0,24
Геморрагическая трансформация 3—4 типа n, (%)	7 (44)	3 (33)	0,26

Примечание. UN — данные отсутствуют.

ных на исходной КТ уже определялась гиподенсивная зона, соответствующая инфаркту мозга. У значительного числа больных (44%) наблюдались ранее перенесенные инфаркты мозга. По данным КТ-перфузии зона ишемии головного мозга выявлена у 73 (48%) больных. Важно отметить, что по результатам КТ через сутки инфаркт мозга не сформировался у половины пациентов. Однако у 11% больных наблюдалась геморрагическая трансформация ишемического очага, в 44% случаев представленная паренхиматозной гематомой. Лишь у 1 (0,7%) пациента геморрагическая трансформация IV типа была расценена как симптомная.

Выполнение ТЛТ оказало позитивное влияние на течение и госпитальный прогноз больных с ОНМК. Пациентов, которым проведена ТЛТ, характеризовали благоприятный функциональный исход острого периода инсульта, минимальный неврологический дефицит, меньшая продолжительность первого этапа реабилитации в сравнении с больными без ТЛТ (табл. 2).

На рис. 2 отражено, что среди пациентов, которым проводилась ТЛТ, чаще отмечался благоприятный функциональный исход. Так, на момент завершения первого этапа реабилитации результат модифицированной шкалы Рэнкина 0—1 балл отмечен у 52% пациентов группы ТЛТ и 43% группы сравнения ($p=0,008$).

У пациентов с ТЛТ при оценке показателей с потенциальным влиянием на функциональный исход острого периода инсульта установлено следующее. Неврологический и функциональный исход независим от пола и сопоставим у мужчин и женщин. Отмечено более высокое зна-

чение индекса мобильности Ривермид при выписке среди курящих пациентов и некурящих (14 [7; 15] по сравнению с 12 [7; 14] баллами, $p=0,012$). Важно отметить, что наличие у пациентов фибрилляции предсердий не оказало значимого влияния на исход. У больных с ишемической болезнью сердца отмечался более высокий результат модифицированной шкалы Рэнкина (2 [1—4] по сравнению с 1 [0—3] баллом, $p=0,047$). При развитии атеротромботического инсульта наблюдалась менее выраженная динамика по шкале NIHSS по сравнению с пациентами с кардиоэмболическим инсультом (4 [3—7] по сравнению с 6 [4—9] баллами, $p=0,022$).

Анализ полученных ретроспективных данных позволил также выявить различия эффективности ТЛТ в зависимости от нейровизуализационных параметров (табл. 3).

Пациентов с наличием острого очага инфаркта мозга по данным первичной КТ характеризовали большая тяжесть инсульта, низкая мобильность и увеличение баллов модифицированной шкалы Рэнкина по сравнению с больными, у которых очаг не определялся. Больные с ИИ, у которых зона ишемии мозга при поступлении верифицирована при помощи КТ-перфузии, также отличались значительной тяжестью инсульта. Однако именно у них наблюдался выраженный регресс неврологического дефицита (в среднем на 64%) по сравнению с больными без перфузионных отклонений.

Как представлено в табл. 4, факторами, связанными с отсутствием положительной динамики неврологического дефицита, ограниченной мобильностью и утратой незави-

Таблица 2. Сравнение исходов острого периода ишемического инсульта у пациентов в зависимости от применения реперфузионной терапии

Показатель	Группа ТЛТ (n=147)	Группа сравнения (n=127)	p
Шкала Рэнкина 0—1 балл, %	52	43	0,008
Шкала NIHSS, баллы	2 [1; 6]	4 [2; 7]	0,011
Индекс мобильности Ривермид	13 [7; 14]	11 [6; 14]	0,070
Длительность госпитализации, дни	13 [10; 16]	18 [13; 21]	<0,001

Таблица 3. Динамика неврологического и функционального статуса в зависимости от данных исходной нейровизуализации (баллы)

Показатель	Очаг «+»	Очаг «—»	p
КТ при поступлении			
Шкала NIHSS при поступлении	11,5 [8,5; 14]	7 [6; 11]	0,002
Шкала NIHSS при выписке	5,5 [2; 9]	2 [0; 5]	0,010
Индекс мобильности Ривермид	9 [6; 13]	13 [7; 15]	0,024
Модифицированная шкала Рэнкина	2,5 [2; 4]	1 [0; 3]	0,023
КТ-перфузия при поступлении			
Шкала NIHSS при поступлении	11 [8; 15]	6 [5; 8]	<0,001
Δ шкалы NIHSS	7 [5; 9]	4 [3; 5,5]	<0,001

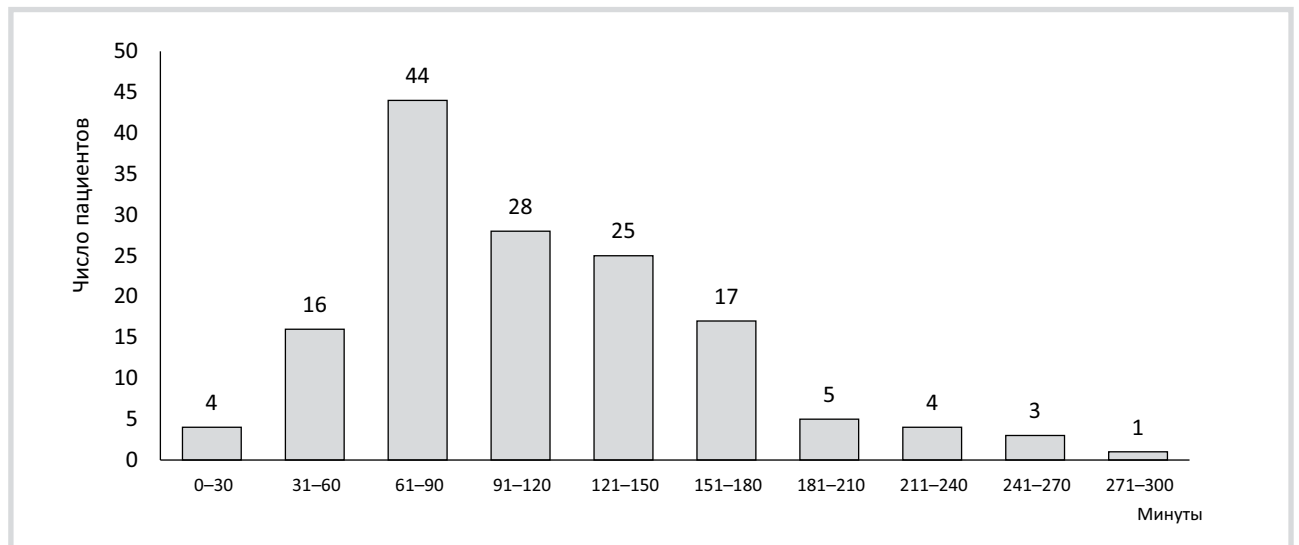
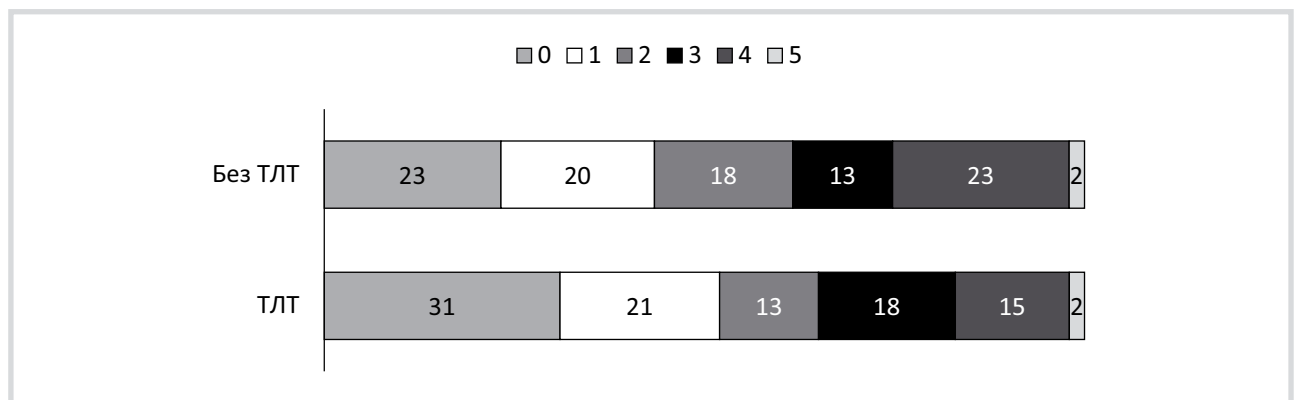
**Рис. 1.** Распределение пациентов группы ТЛТ по времени (мин) от появления симптомов до поступления в стационар.**Рис. 2.** Распределение больных (%) в зависимости от результатов шкалы Рэнкина при выписке в группах ТЛТ (n=134) и сравнения (n=127) (исключены пациенты с летальным исходом).

Таблица 4. Результаты корреляционного анализа клинических и лабораторно-инструментальных данных с показателями неврологического и функционального исхода в группе ТЛТ ($n=147$) в зависимости от наличия зоны ишемии по данным КТ ($n=21$) и КТ-перфузии ($n=73$) головного мозга

Показатель	Шкала NIHSS при выписке			Δ NIHSS			Индекс мобильности Ривермид			Модифицированная шкала Рэнкина		
	все	КТ без очага	КТ перфузия-очаг	все	КТ без очага	КТ перфузия-очаг	все	КТ без очага	КТ перфузия-очаг	все	КТ без очага	КТ перфузия-очаг
Возраст	0	0	0	—	—	0	—	—	0	+	+	0
Модифицированная шкала Рэнкина до поступления	+	+	0	—	—	0	—	—	—	+	+	+
Время симптом—поступление	—	0	0	0	0	0	+	0	+	0	0	—
Концентрация гемоглобина	0	0	+	0	0	0	0	0	0	—	—	0
Гематокрит	0	0	0	0	0	0	0	0	0	—	—	0
СОЭ	0	0	0	0	0	0	—	—	0	+	+	0
Общий билирубин	—	—	0	0	+	0	+	+	0	—	0	0
Альбумин	0	0	0	0	0	0	+	0	0	—	—	0
КИМ	0	0	0	0	—	0	0	0	0	0	0	0
Стеноз ВСА	—	—	—	0	+	0	0	+	0	0	0	0
Толщина МЖП	+	+	0	—	—	0	—	—	0	+	+	0
ФВ	0	0	0	0	0	0	+	+	0	—	—	0
Размер очага по МРТ	+	+	0	0	0	0	—	—	0	+	+	0

Примечание. КИМ — комплекс интима—медиа; ВСА — внутренняя сонная артерия; ФВ — фракция выброса сердца; МЖП — межжелудочковая перегородка; СОЭ — скорость оседания эритроцитов; МРТ — магнитно-резонансная томография; «+» — наличие положительной корреляционной зависимости (критерий Спирмена) с уровнем статистической значимости менее 0,05; «—» — наличие отрицательной корреляционной зависимости (критерий Спирмена) с уровнем статистической значимости менее 0,05; «0» — взаимосвязь не установлена.

Таблица 5. Оценка факторов, связанных с развитием геморрагической трансформации

Фактор	Геморрагическая трансформация		p
	«+» ($n=18$)	«—» ($n=129$)	
Шкала NIHSS при поступлении, баллы	11 [9—15]	8 [6—11,5]	0,010
Скорость клубочковой фильтрации (MDRD), мл/мин/1,73 м ²	68,6 [57,7—88,6]	83,0 [68,1—99,1]	0,018
Фракция выброса, %	53 [48—57]	57 [53,0—61,0]	0,018
Наличие фибрилляции предсердий, n (%)	11 (61)	28 (22)	0,002
Прием антиагрегантов до поступления, n (%)	11 (61)	41 (32)	0,052
Полушарный инсульт, n (%)	17 (94)	85 (65)	0,083

симости при завершении лечения среди всех обследованных пациентов с ТЛТ, явились возраст, наличие функциональных ограничений до поступления в стационар, низкая концентрация общего билирубина, гипертрофия межжелудочковой перегородки и размер очага инфаркта по магнитно-резонансной томографии (МРТ). Необходимо отметить, что среди пациентов без очага по данным первичной КТ выраженный каротидный стеноз явился предиктором минимального неврологического дефицита и высокой мобильности при выписке.

В подгруппе больных с наличием перфузионных отклонений показатели исхода сопряжены лишь с исходными функциональными ограничениями и временем от появления симптомов до поступления в стационар. При этом данная ассоциация явилась достаточно неожиданной, так как удлинение времени соответствовало лучшему функциональному исходу. К другим показателям, связанным с некоторыми из изученных параметров исхода, относились концентрация гемоглобина, гематокрит, скорость оседания эритроцитов, содержание альбумина и фракция выброса сердца.

Динамика неврологического статуса на фоне ТЛТ, в том числе среди пациентов без очага инфаркта, зависела в первую очередь от возраста, результата модифицированной шкалы Рэнкина до поступления и толщины межжелудочковой перегородки. Примечательно, что у пациентов с перфузионными нарушениями не обнаружено факторов, влияющих на динамику NIHSS.

Пациенты с развившейся геморрагической трансформацией характеризовались большей тяжестью инсульта при поступлении, возникновением полушарного инсульта, а также снижением скорости клубочковой фильтрации, увеличением доли лиц с фибрилляцией предсердий, наличием приема антиагрегантов на догоспитальном этапе. Различий в показателях неврологического и функционального исхода острого периода инсульта в зависимости от развития геморрагической трансформации не установлено.

Обсуждение и выводы

В выполненной работе представлена клиническая характеристика пациентов, которым проведена ТЛТ, оцене-

на эффективность метода в зависимости от исходного нейровизуализационного паттерна, изучены факторы, ассоциированные с клиническим и функциональным исходом, развитием геморрагической трансформации.

Исследование показало, что недостаточное число (37%) больных поступают в стационар в первые 2 ч от развития симптомов, что не позволяет выполнить ТЛТ в максимально эффективном 3-часовом периоде [9]. Исследованная выборка пациентов характеризовалась значительной гетерогенностью и включила больных, проведение которым ТЛТ на основании «Клинических рекомендаций по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте» (2015) [4] определено консилиумом врачей: возраст старше 80 лет, неинвалидизирующий неврологический дефицит, сахарный диабет и инсульт в анамнезе. Ни в одной из обозначенных подгрупп пациентов не наблюдалось повышение числа геморрагических осложнений или снижение эффективности лечения, что согласуется с рекомендациями АНА/ASA 2016 г. о целесообразности применения ТЛТ в указанных группах больных [10].

Обращает на себя внимание высокая частота встречаемости кардиоэмболического инсульта среди пациентов с ТЛТ в сравнении с общей выборкой пациентов с ишемическим инсультом, проанализированной нами ранее [11]. Данный факт может свидетельствовать о более быстром обращении больных с данным типом инсульта за медицинской помощью, что, вероятно, связано с остротой развития симптоматики.

У обследованных пациентов отмечалась довольно высокая частота развития афатических расстройств (68%), что может быть обусловлено малым числом пациентов с лакунарным инсультом на фоне увеличения доли больных с кардиоэмболическим инсультом. Данный факт важен еще тем, что наличие у пациента афазии зачастую не позволяло выяснить точное время развития симптомов. В обследованной выборке решение о проведении ТЛТ у пациентов с грубой афазией и неизвестным точным временем развития ОНМК принималось на основании сведений от родственников или иных лиц, а также результаты КТ-перфузии. Важно отметить, что у пациентов с неточным временем развития инсульта отсутствовали повышение геморрагического риска и снижение эффективности ТЛТ, что согласуется с данными других исследований [12, 13] и может объясняться тем фактом, что у половины больных с неизвестным временем развития инсульта по данным МРТ определяется соотношение DWI/FLAIR, характерное для пребывания в терапевтическом окне [14].

У 14% больных, несмотря на поступление в пределах допустимого интервала, отмечался острый инфаркт мозга по данным КТ, что соответствует данным о значительной вариабельности порога индивидуальной чувствительности

мозга к ишемии [15]. По данным КТ-перфузионного исследования зона ишемии мозга определялась лишь у половины больных, что может свидетельствовать как о неправильном выборе зоны мозга для оценки перфузионных показателей, так и о том факте, что у части больных могла иметь место одна из «масок» инсульта, которые, по данным литературы, наблюдаются у каждого десятого пациента и не повышают риски развития осложнений на фоне ТЛТ [16]. Обращает на себя внимание низкая частота развития симптомной геморрагической трансформации (0,7%) по сравнению с данными других исследований [2, 9].

Исследование показало, что проведение ТЛТ сопряжено с ростом встречаемости хорошего функционального исхода острого периода инсульта, уменьшением тяжести неврологического дефицита, большей мобильностью при выписке, укорочением продолжительности первого этапа реабилитации. Полученные результаты, на наш взгляд, расширяют данные о безоговорочной эффективности метода при оценке исходов в восстановительном периоде [17] и свидетельствуют о его явных преимуществах уже в первые недели острого периода заболевания, в том числе с экономической точки зрения. Проведение ТЛТ позволило добиться благоприятного результата шкалы Рэнкина дополнительно у каждого десятого пациента в рамках острого периода.

Основными факторами, связанными с эффективностью ТЛТ, явились возраст, курение, исходный результат шкалы Рэнкина, наличие или отсутствие острого инфаркта на первичной КТ, кардиоэмболический вариант инсульта, концентрация общего билирубина, гипертрофия миокарда, атеросклероз сонных артерий и размер очага по МРТ. В целом полученные ассоциации соответствуют данным других авторов [18–21]. Примечательно, что у пациентов с перфузионными нарушениями факторов, влияющих на исход, не обнаружено. Данное наблюдение согласуется с результатами исследований, в которых показано, что перфузионные параметры являются значимой детерминантой эффективности ТЛТ [22].

Выполненное исследование установило, что основными предикторами геморрагической трансформации на фоне ТЛТ являются тяжесть инсульта, снижение скорости клубочковой фильтрации, наличие фибрилляции предсердий и прием антиагрегантов до поступления, а также полусферный инсульт, что соответствует данным других авторов [23–24].

Проведенный анализ продемонстрировал безопасность и эффективность ТЛТ при ишемическом инсульте в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Reiff T, Michel P. Reasons and evolution of non-thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Emerg Med J*. 2016;0:1-8. <https://doi.org/10.1136/emmermed-2015-205140>
2. Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;2:15-21. [Shamalov NA. Reperfusionnaya terapiya pri ishemicheskom insul'te v Rossijskoj Federacii: problemy i perspektivy. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika*. 2014;2:15-21]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21>
3. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Утверждена 17.02.15, с. 35. http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001410674S/HTML
5. Nedeltchev K, Renz N, Karameshev A, Haefeli T, Brekenfeld C, Meier N, Remonda L, Schroth G, Arnold M, Mattle HP. Predictors of early mortality after acute ischaemic stroke. *Swiss Med Wkly*. 2010;140(17-18):254-249. <https://doi.org/smw-12919>

6. Veerbeek JM, Kwakkel G, van Wegen EE, Ket JC, Heymans MW. Early prediction of outcome of activities of daily living after stroke: a systematic review. *Stroke*. 2011;42(5):1482-1488. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.604090>
7. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Sorensen AG Stroke*. 2007;38(11):2979-2984. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490896>
8. *Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации*. Под ред. Данилова В.И., Хасановой Д.Р. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. [*Insul't. Sovremennyye podkhody diagnostiki, lecheniya i profilaktiki: metodicheskie rekomendacii*. Pod red. Danilova V.I., Hasanovoj D.R. M.: GJeOTAR-Media; 2014. (In Russ.)].
9. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL, Cohen JC. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379(9834):2364-2372. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60738-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60738-7)
10. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, Khalessi AA, Levy EI, Palesch YY, Prabhakaran S, Saposnik G, Saver JL, Smith EE. 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/American Stroke Association. *Stroke*. 2016;47(2):581-641. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000086>
11. Кулеш А.А., Шестаков В.В., Сыромятникова Л.И., Кравцова Е.Ю., Боков К.Н., Деметьева О.В., Селезнева С.И. Характеристика ишемического инсульта по данным госпитального регистра: место нейро-репаративной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;115(7):56-60. [Kulesh AA, Shestakov VV, Syromyatnikova LI, Kravcova EYu, Bokov KN, Dement'eva OV, Selezneva SI. Harakteristika ishemicheskogo insul'ta po dannym gospi-tal'nogo registra: mesto nejro-reparativnoj terapii. *Zhurnal neurologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2015;115(7):56-60. (In Russ.)].
12. Silva GS, Lima FO, Camargo EC, Smith WS, Singhal AB, Greer DM, Ay H, Lev MH, Harris GJ, Halpern EF, Sonni S, Koroshetz W, Furie KL. Wake-up stroke: clinical and neuroimaging characteristics. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 29(4):336-342. <https://doi.org/10.1159/000278929>
13. Manawadu D, Bodla S, Keep J, Jarosz J, Kalra L. An observational study of thrombolysis outcomes in wake-up ischemic stroke patients. *Stroke*. 2013;44(2):427-431. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.673145>
14. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, Simonsen CZ, Nighoghossian N, Pedraza S, Lemmens R, Roy P, Muir KW, Ebinger M, Ford I, Cheng B, Galinovic I, Cho TH, Puig J, Thijs V, Endres M, Fiehler J, Gerloff C. Stroke With Unknown Time of Symptom Onset: Baseline Clinical and Magnetic Resonance Imaging Data of the First Thousand Patients in WAKE-UP (Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke: A Randomized, Doubleblind, Placebo-Controlled Trial). *Stroke*. 2017;48(3):770-773. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015233>
15. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A, Elkind MS, George MG, Hamdan AD, Higashida RT, Hoh BL, Janis LS, Kase CS, Kleindorfer DO, Lee JM, Moseley ME, Peterson ED, Turan TN, Valderrama AL, Vinters HV. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-2089. <https://doi.org/10.1161/STR.0b013e318296aeca>
16. Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Chang J, Sharma VK, Hoover SL, Lao AY, Liu W, Stamboulis E, Alexandrov AW, Malkoff MD, Frey JL. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: a 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series. *Stroke*. 2011;42(6):1771-1774. Epub 2011 Apr 14. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609339>
17. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(7):CD000213. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000213.pub3>
18. Ali SF, Siddiqui K, Ay H, Silverman S, Singhal A, Viswanathan A, Rost N, Lev M, Schwamm LH. Baseline Predictors of Poor Outcome in Patients Too Good to Treat With Intravenous Thrombolysis. *Stroke*. 2016;47(12):2986-2992. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014871>
19. Ducci RD, Lange MC, Zetola VH. Predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with MCA stroke with intravenous thrombolysis. *Intern Emerg Med*. 2016. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1590-8>
20. Tong X, Wang C, Liao X, Pan Y, Yan H, Cao Y, Liu L, Zheng H, Zhao X, Wang C, Li H, Wang D, Wang Y, Wang Y. Smoking-Thrombolysis Relationship Depends on Ischemic Stroke Subtype. *Stroke*. 2016;47(7):1811-1816. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013124>
21. Lemarchand E, Gauberti M, Martinez de Lizarrondo S, Villain H, Repesé Y, Montagne A, Vivien D, Ali C, Rubio M. Impact of alcohol consumption on the outcome of ischemic stroke and thrombolysis: role of the hepatic clearance of tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2015;46(6):1641-1650. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007143>
22. Kawano H, Bivard A, Lin L, Ma H, Cheng X, Aviv R, O'Brien B, Butcher K, Lou M, Zhang J, Jannes J, Dong Q, Levi CR, Parsons MW. Perfusion computed tomography in patients with stroke thrombolysis. *Brain*. 2016. pii: aww338. Epub ahead of print. <https://doi.org/10.1093/brain/aww338>
23. Thanvi BR, Treadwell S, Robinson T. Haemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke following thrombolysis therapy: classification, pathogenesis and risk factors. *Postgrad Med J*. 2008;84(993):361-367. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2007.067058>
24. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, Ageno W, Alberti A, Lanari A, Caso V, Micheli S, Bertolani L, Venti M, Palmerini F, Biagini S, Comi G, Previdi P, Silvestrelli G. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39(8):2249-2256. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.510321>