

*на правах рукописи*

ДЁМИН ТИМУР ВИКТОРОВИЧ

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА  
(НА ОСНОВЕ ОПЫТА РАБОТЫ СОСУДИСТЫХ ЦЕНТРОВ  
РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН)

3.1.24 – неврология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Казань – 2022

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

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор  
Хасанова Дина Рустемовна

Официальные оппоненты:

Шамалов Николай Анатольевич — доктор медицинских наук, директор Института цереброваскулярной патологии и инсульта федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства

Кулеш Алексей Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий неврологическим отделением для больных с ОНМК ГАУЗ Пермского края «Городская клиническая больница №4»

Ведущая организация: Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 20 сентября 2022г. в 9 часов на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.058.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова 49 и на сайте организации: [www.kazangmu.ru](http://www.kazangmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

Лапшина  
Светлана Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) на протяжении многих десятилетий остаются серьёзной медицинской и социальной проблемой. Для инсульта характерна высокая летальность и высокий уровень инвалидизации среди перенёсших это заболевание (Paul C., 2021; Котов С.В., 2021, Мартынов М.Ю., 2020). Снижение заболеваемости и смертности от инсульта является одной из приоритетных задач Национального проекта «Здравоохранение», реализуемого в Российской Федерации (Танашян М.М., 2021). В настоящее время к наиболее эффективным медицинским технологиям, позволяющим уменьшить степень инвалидизации после острого ишемического инсульта (ОИИ), относится реперфузионная терапия, одним из вариантов которой является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) тканевым активатором плазминогена (ТАП) (Berge E., 2021). Частота проведения ТЛТ рассматривается как один из ключевых индикативных показателей реализации Федерального проекта «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями» (Бойцов С.А., 2021, Скворцова В.И., 2018). Частота ТЛТ в России, в том числе, в Республике Татарстан, в настоящее время не превышает 10% (Хасанова Д.Р., 2021 г.). При этом в отдельных регионах стран Западной Европы частота ТЛТ достигает 25% (Richter D., 2021). Внедрение и применение медицинских технологий всегда требует поправок с учётом региональных особенностей (Вознюк И.А., 2021), обусловленных этническими, демографическими, социально-экономическими и юридическими факторами. Поэтому оптимизация внутривенной реперфузионной терапии ОИИ, направленная на увеличение эффективности и частоты применения ТЛТ в условиях клинической практики сосудистых центров Республики Татарстан (СЦРТ), имеет высокую актуальность.

### **Цель исследования**

Изучить результаты внедрения в практику работы сосудистых центров Республики Татарстан внутривенной тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте для разработки оптимального алгоритма отбора пациентов для внутривенной реперфузии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии у больных с ишемическим инсультом, пролеченных в сосудистых центрах Республики Татарстан за период с 2008 по 2019 гг., на основании данных госпитального регистра.

2. Определить основные невременные факторы, влияющие на эффективность внутривенной тромболитической терапии.

3. Оценить значимость и ценность прогностических шкал эффективности и безопасности внутривенной тромболитической терапии SEDAN, DRAGON и GRASPS в практике сосудистых центров Республики Татарстан.

4. Разработать алгоритм отбора пациентов для проведения внутривенной тромболитической терапии в сосудистых центрах Республики Татарстан.

### **Научная новизна**

Впервые изучена эффективность и безопасность ТЛТ у больных с ОИИ в условиях реальной клинической практики СЦРТ.

Выявлены невременные факторы (исходная тяжесть инсульта и использование критериев отбора, основанных на данных магнитно-резонансной терапии головного мозга (МРТ)), влияющие на эффективность ТЛТ.

Впервые показана прогностическая ценность шкал эффективности и безопасности тромболитической терапии DRAGON и SEDAN у пациентов, пролеченных в условиях СЦРТ.

Показано, что при отборе для ТЛТ пациентов с тяжёлым инсультом применение прогностических шкал DRAGON и SEDAN и критериев, основанных на данных МРТ, позволит улучшить результаты лечения.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Результаты исследования, подтверждающие безопасность и эффективность ТЛТ в условиях реальной клинической практики, позволяют рекомендовать и максимально широко использовать данный метод лечения для улучшения функциональных исходов у пациентов с ОИИ в СЦРТ.

Полученные данные определяют целесообразность использования при принятии решения о проведении ТЛТ у пациентов с инсультом тяжёлой степени тяжести дополнительных инструментов отбора, которыми могут являться шкалы прогнозирования исходов и осложнений тромболитической терапии DRAGON и SEDAN, отбор пациентов на основании данных МРТ.

Предложенный алгоритм отбора пациентов для ТЛТ на основе подтверждённой информативности прогностических шкал DRAGON и SEDAN и данных о целесообразности использования МРТ у пациентов с инсультом тяжёлой степени тяжести может способствовать достижению лучших исходов лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. На основании анализа данных регионального госпитального регистра инсульта за двенадцать лет была подтверждена эффективность и безопасность ТЛТ ОИИ в условиях реальной клинической практики СЦРТ.

2. Наибольшая эффективность ТЛТ определена при средней степени тяжести ишемического инсульта (от 9 до 15 баллов по шкале инсульта Национального института здоровья США (NIHSS)).

3. Использование прогностических шкал SEDAN и DRAGON, использование МРТ-критериев (в сосудистых центрах с расширенным парком нейровизуализационного оборудования) у пациентов с тяжёлым инсультом

(NIHSS 16-25) оптимизирует алгоритм отбора для ТЛТ и позволяет улучшить функциональные исходы лечения.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Исследование основано на статистическом анализе данных 101551 пациентов с ОИИ (из них ТЛТ была проведена 4903 больным), проходивших лечение в СЦРТ в период с 2008 г. по 2019 г. Методология исследования включала использование валидных клинических шкал и данных инструментальной диагностики. Статистическая обработка материала проводилась принятыми для определения достоверности полученных результатов в медицинских исследованиях методами. Выводы основаны на проверяемых данных, проведено сопоставление с данными, полученными в проведённых ранее исследованиях по рассматриваемой тематике.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на X Всероссийском съезде неврологов с международным участием (Нижний Новгород, 2012), на III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 2014), на VII Всероссийском съезде нейрохирургов (Казань, 2015), на XVII Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2018), на IX Международном конгрессе «Нейрореабилитация» (Москва, 2019), на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы инсультологии, перспективы развития» (Республика Казахстан, Шымкент, 2019), на Международной научно-практической конференции «Междисциплинарная неврология» (Республика Казахстан, Шымкент, 2021).

### **Внедрение результатов исследования**

Основные результаты исследования внедрены в работу сосудистых центров ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» г. Казани, ГАУЗ «Городская клиническая больница» №7 г. Казани, ГАУЗ «Нижнекамская центральная районная многопрофильная больница», ГАУЗ «Арская центральная районная больница», а также в учебный процесс кафедры

неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 4 — в научных рецензируемых изданиях, рекомендованных Высшей Аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личное участие автора**

Автор сформулировал цель и задачи исследования, самостоятельно собрал и изучил данные литературы, составил программу исследования, выполнил сбор и статистическую обработку материалов, провел их обобщение и анализ полученных результатов.

### **Структура и объём диссертации**

Диссертация объёмом 133 страницы машинописного текста оформлена в традиционном стиле: состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, их обсуждения (заключения), выводов, практических рекомендаций и библиографического списка, включающего 82 отечественных и 172 иностранных литературных источника. В диссертации приведены 15 рисунков и 22 таблицы, 1 клиническое наблюдение.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

Исследование выполнено на базе кафедре неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России в соответствии с планом научно-исследовательских работ. Работа одобрена локальным этическим комитетом ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр». В исследование, выполненное на основании данных госпитального

регистра инсульта Республики Татарстан, были включены пациенты, проходившие лечение в период с 2008 г. по 2019 г. в восемнадцати СЦРТ.

Сосудистые центры, в которых при поступлении пациентов с инсультом проводилась только рентгеновская компьютерная томография головного мозга (РКТ), были определены как РКТ-центры (14 РКТ-центров). По данным РКТ оценивалось наличие признаков кровоизлияния, объёмного образования, ранних признаков ишемии с количественной оценкой объёма поражения по шкале ASPECTS и «правила одной трети бассейна средней мозговой». В соответствии с инструкцией по медицинскому применению ТАП выявленные качественные (структурные) и количественные (объём очага ишемии) изменения определяли показания и противопоказания для проведения ТЛТ (РКТ-критерии).

Сосудистые центры с расширенным парком оборудования, в которых отбор пациентов перед проведением ТЛТ осуществлялся на основании данных МРТ, были определены как МРТ-центры (4 МРТ-центра). По данным МРТ оценивалось наличие признаков кровоизлияния, объёмного образования, ранних признаков ишемии с количественной оценкой объёма поражения по шкале DWI-ASPECTS и «правила одной трети бассейна средней мозговой». В соответствии с инструкцией по медицинскому применению ТАП выявленные качественные (структурные) и количественные (объём очага ишемии) изменения определяли показания и противопоказания для проведения ТЛТ (МРТ-критерии).

С 2008 г. по 2019 г. в СЦРТ пролечено 142245 пациентов с ОНМК, у 71,4% больных был верифицирован ОИИ. В исследование были включено 101551 пациентов с ОИИ, из них ТЛТ была проведена 4903 больным.

Для предварительного корреляционного анализа невременных факторов, влияющих на исходы ТЛТ, из этих 4903 пациентов были отобраны 67 пациентов, у которых до инфузии ТАП и после инфузии ТАП в течение первых 24 часов от начала заболевания нейропротективные препараты (НП) не вводились. Из этих 67 пациентов у 22 пациентов в первые сутки от начала



заболевания НП не вводились, а у 45 пациентов до начала инфузии ТАП и после её завершения НП не вводились, но одновременно с ТЛТ был введён НП.

Для дальнейшего анализа из общей базы данных пациентов с ОИИ (101551 больных), пролеченных в СЦРТ за период с 2008 г. по 2019 г., были отобраны пациенты на основании следующих критериев: возраст пациента от 18 лет до 80 лет; госпитализация в период 6-часового терапевтического окна; значение NIHSS при поступлении от 4 до 25 баллов, наличие полноценных записей в регистре. На основании этих критериев была сформирована база данных из 2213 пациентов. Исходя из исходной выраженности неврологического дефицита, оценённого по NIHSS, пациенты были разделены на три группы: пациенты с инсультом лёгкой степени тяжести (ЛИ) (NIHSS 4-8), пациенты с инсультом средней степени тяжести (СИ) (NIHSS 9-15) и пациенты с инсультом тяжёлой степени тяжести (ТИ) (NIHSS 16-25). В каждой группе выделяли две подгруппы, исходя из факта проведения тромболитической терапии: подгруппа «ТЛТ» и подгруппа «без ТЛТ». В группу пациентов ЛИ вошли 1017 пациентов («ТЛТ» — 115, «Без ТЛТ» — 902); в группу пациентов СИ — 617 пациентов («ТЛТ» — 255, «Без ТЛТ» — 362); в группу пациентов ТИ — 525 пациентов («ТЛТ» — 222, «Без ТЛТ» — 303).

Пациенты, которым проводилась ТЛТ, были стратифицированы на пациентов, которые проходили лечение в РКТ-центрах, и пациентов, которые проходили лечение в МРТ-центрах. К первым были отнесены пациенты, которым ТЛТ проводилась на основании РКТ-критериев отбора. Ко вторым — пациенты, которым ТЛТ проводилась на основании МРТ-критериев отбора.

Анализ исходов после ТЛТ проводился в подгруппах «ТЛТ» всех трёх различающихся по исходной тяжести групп пациентов (592 больных). Анализ исходов после осложнённой ТЛТ и ретроспективная оценка прогностической значимости шкал DRAGON, GRASPS, SEDAN проводились на выборке пациентов с исходным уровнем NIHSS более 8 баллов (477 больных).

### **Методы статистической обработки данных**

Статистическая обработка проводилась с использованием программы MS Excel (пакета программ Microsoft Office) и оригинальной программы STRINF (регистрационный номер 2010617487). Статистическая обработка материала проводилась принятым для определения достоверности полученных результатов в медицинских исследованиях методом вариационной статистики. Определялась нормальность распределения с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, рассчитывались средние величины, среднее квадратичное отклонение, ошибки средних. Для оценки достоверности различий использовался критерий Стьюдента, различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

Для исследования связи между значениями изучаемых признаков использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

При анализе качественных показателей использовали критерий  $\chi^2$  и точный критерий Фишера. Отличия полагались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Полученные значения считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования, их обсуждение**

Общая госпитальная летальность среди пациентов с ОИИ за период с 2008 г. по 2019 г. составила 9,5%. Среди больных с ОИИ, которым ТЛТ не проводилась, летальность составила 9,7%. Частота проведения ТЛТ в СЦРТ за 12 лет увеличилась с 2,9 в 2008 г. до 7,8% в 2019 г. ( $p < 0,005$ ). Частота развития симптомных геморрагических трансформаций (СГТ), ассоциированных с проведением ТЛТ, снизилась за этот период с 7,6% в 2008 г. до 1,5% в 2019 г. ( $p < 0,001$ ). Госпитальная летальность среди пациентов после ТЛТ составила 5,1%.

Общее количество пациентов с ОИИ, функциональная независимость которых по модифицированной шкале Рэнкина (мШР) к 30 дню от начала заболевания оценивалась от 0 до 2 баллов, составило 32467 человек (31,9% от всех больных с ОИИ, пролеченных в СЦРТ за двенадцать лет).

Функциональная независимость (мШР 0-2) к моменту выписки из стационара среди пациентов с ОИИ, которым ТЛТ не проводилась, была зафиксирована у 29771 пациента (30,8%). К моменту выписки из стационара среди пациентов, у которых проводилась ТЛТ, функциональная независимость (мШР 0-2) была зафиксирована у 2696 человек (54,9%).

По ключевым показателям эффективности и безопасности ТЛТ данные, полученные из госпитального регистра СЦРТ, сопоставимы с данными крупного международного регистра инсульта SITS-MOST (Külkens S., 2007): летальность после ТЛТ в данном исследовании составила 5,1%, по данным регистра SITS-MOST — 5,8%; частота СГТ — 4,1% и 4,6% соответственно; частота выхода на независимость — 54,9% и 55,8% соответственно.

Реперфузионная терапия является время-зависимым методом лечения ОИИ. Но эффективность ТЛТ определяется не только временным фактором. Для оценки значимости отдельных невременных факторов в предикции исходов лечения был проведён корреляционный анализ на выборке из 67 пациентов с ОИИ, которым была проведена ТЛТ. Оценивались связи исходов после лечения (степень инвалидизации по мШР к 30 дню) с возрастом и полом пациента, с исходной тяжестью инсульта, с патогенетическим вариантом инсульта, с исходными значениями артериального давления и гликемии, с наличием коморбидных состояний, с фактом применения НП, с применением различных нейровизуализационных методик отбора пациентов-кандидатов для ТЛТ. Зависимости исходов лечения от возраста, пола пациента, патогенетического варианта инсульта, исходных значений артериального давления и гликемии, предшествующих инсульту гипертонической болезни, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, от факта применения НП одновременно с ТАП не выявлено ( $r=0$ ). Выраженность инвалидизации к 30 дню от начала заболевания имеет прямую зависимость от исходной выраженности (по шкале NIHSS) неврологического дефицита ( $r=0,95$ ,  $p<0,001$ ). Кроме того, выраженность инвалидизации к 30 дню от начала заболевания,

оценённая по мШР, имела обратную зависимость с лечением в МРТ-центре ( $r = -0,39, p < 0,01$ ).

Таким образом, этот предварительный анализ продемонстрировал значимость исходной тяжести инсульта в предикции исходов после ТЛТ и значимость нейровизуализационных технологий (а именно, использование МРТ-критериев при отборе пациентов для ТЛТ) для уменьшения частоты развития неблагоприятных исходов после лечения.

Для дальнейшего анализа из общей базы записей пациентов с ОИИ на основании критериев включения и исключения были отобраны данные 2213 пациентов. Анализ значимости различных методов селекции пациентов-кандидатов для проведения ТЛТ проводился в трёх отличающихся по степени исходной тяжести инсульта группах пациентов.

Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в группе пациентов ЛИ представлены в таблице 1.

Таблица 1 — Исходы лечения в группе пациентов с инсультами лёгкой степени тяжести

Балл по мШР	Пациенты, которым не проводилась ТЛТ (n=902)		Пациенты, которым проводилась ТЛТ (n=115)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	98	10,9%	11	9,8%
1 балл	254	28,2%	40	34,8%
2 балла	273	30,3%	37	32,2%
3 балла	201	22,3%	20	17,4%
4 балла	28	3,1%	2	1,7%
5 баллов	26	2,9%	2	1,7%
6 баллов	22	2,4%	3	2,6%

Таким образом, в группе пациентов ЛИ доли пациентов с минимальными ограничениями (мШР 0-1) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 39,0% и 44,4% соответственно ( $p < 0,05$ ); доли пациентов с незначительными ограничениями (мШР 2-3) — 52,6% и 49,6% соответственно ( $p = 0,552$ ); доли пациентов с грубой инвалидизацией (мШР 4-5) — 6,0% и 3,5% ( $p < 0,05$ ) (рисунок 1). В группе пациентов ЛИ СГТ зафиксировано не было.

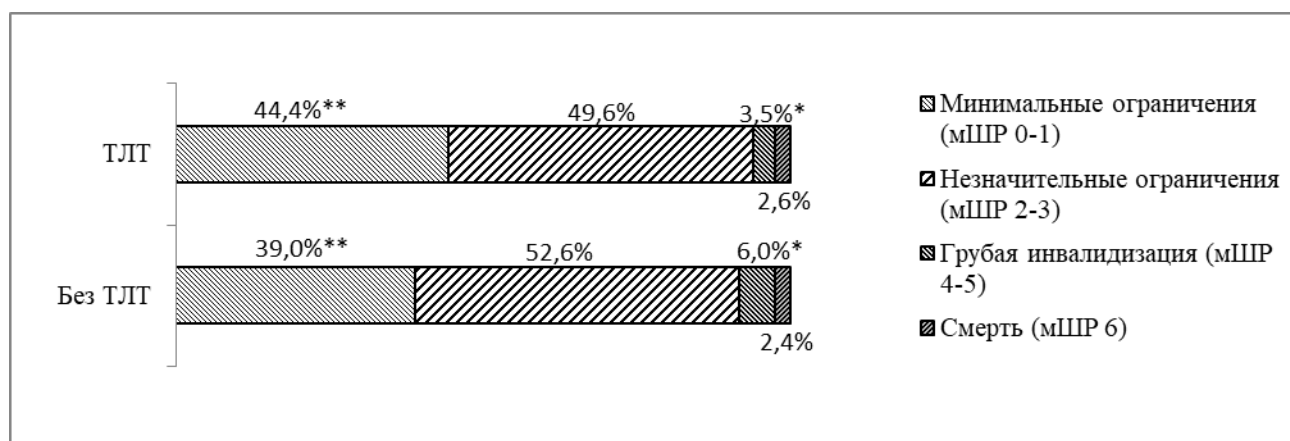


Рисунок 1 — Выраженность функциональных ограничений на 30 день от начала заболевания в группе пациентов с инсультом лёгкой степени тяжести (отмечены показатели, имеющие достоверные различия ( $p < 0,05$ ) — «мШР 0-1» (\*\*)) и «мШР 6» (\*))

Частота выхода на независимость (мШР 0-2) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 69,3% и 76,5% соответственно ( $p < 0,05$ ). Достоверных различий по уровню летальности в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» в группе пациентов ЛИ выявлено не было (2,4% и 2,6% соответственно,  $p = 0,912$ ).

Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в группе пациентов СИ представлены в таблице 2.

Таблица 2 — Исходы лечения в группе пациентов с инсультами средней степени тяжести

Балл по мШР	Пациенты, которым не проводилась ТЛТ (n=416)		Пациенты, которым проводилась ТЛТ (n=255)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	22	5,3%	24	9,4%
1 балл	38	9,1%	52	20,4%
2 балла	99	23,8%	66	25,9%
3 балла	106	25,5%	64	25,1%
4 балла	59	14,2%	20	7,8%
5 баллов	67	16,1%	15	5,9%
6 баллов	25	6,0%	14	5,5%

СГТ в группе пациентов СИ были только в подгруппе «ТЛТ» — 9 (3,5% от числа пациентов в подгруппе).

Таким образом, в группе пациентов СИ доли пациентов с минимальными ограничениями (мШР 0-1) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 14,4% и 29,8% соответственно ( $p < 0,001$ ); доли пациентов с незначительными

ограничениями — 49,3% и 51,0% соответственно ( $p=0,670$ ); доли пациентов с грубой инвалидизацией (мШР 4-5) — 30,3% и 13,7% ( $p<0,001$ ) (рисунок 2).

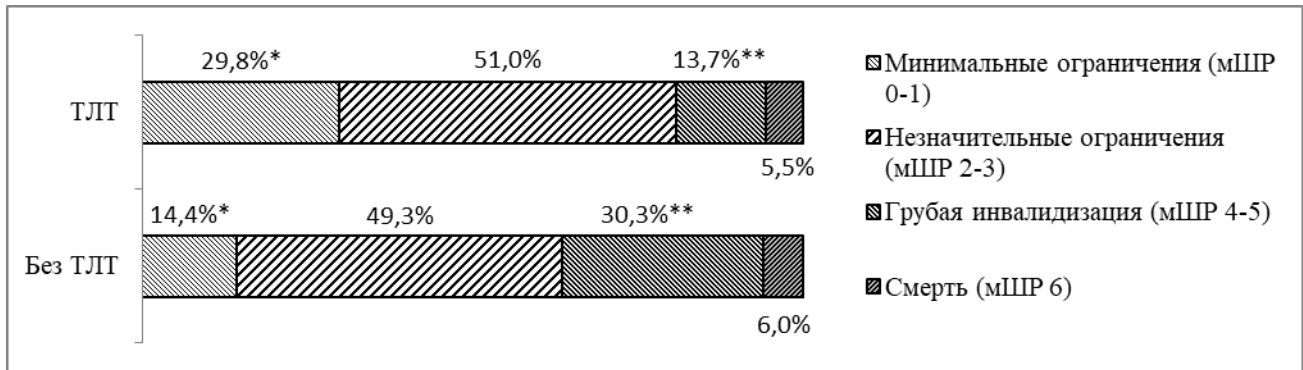


Рисунок 2 — Выраженность функциональных ограничений на 30 день от начала заболевания в группе пациентов с инсультом средней степени тяжести (отмечены показатели, имеющие достоверные различия ( $p < 0,05$ ) — «мШР 0-1» (\*) и «мШР 4-5» (\*\*))

Частота выхода на независимость (мШР 0-2) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 38,2% и 55,7% соответственно ( $p<0,05$ ). Достоверных различий по уровню летальности в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» в группе пациентов СИ выявлено не было (6,1% и 5,5% соответственно,  $p=0,780$ ).

Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в группе пациентов ТИ представлены в таблице 3.

Таблица 3 — Исходы лечения в группе пациентов с инсультами тяжёлой степени тяжести

Балл по мШР	Пациенты, которым не проводилась ТЛТ (n=303)		Пациенты, которым проводилась ТЛТ (n=222)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	4	1,3%	4	1,8%
1 балл	12	4,0%	18	8,1%
2 балла	22	7,3%	24	10,8%
3 балла	28	9,2%	34	15,3%
4 балла	82	27,1%	49	22,1%
5 баллов	94	31,0%	49	22,1%
6 баллов	61	20,1%	44	19,8%

В подгруппе «без ТЛТ» СГТ развилась у одного пациента (0,3%). В подгруппе «ТЛТ» было 16 случаев СГТ (7,2%). Частота развития СГТ в подгруппах «ТЛТ» и «без ТЛТ» достоверно отличалась (7,2% и 0,3% соответственно,  $p<0,01$ ).

Таким образом, в группе пациентов ТИ доли пациентов с минимальными ограничениями (мШР 0-1) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 5,3% и 9,9% соответственно ( $p=0,315$ ); доли пациентов незначительными ограничениями — 16,5% и 26,1% соответственно ( $p<0,05$ ); доли пациентов с грубой инвалидизацией (мШР 4-5) — 58,1% и 44,1% ( $p<0,05$ ) (рисунок 3).

Частота выхода на независимость (мШР 0-2) в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» составили 12,5% и 20,7% соответственно ( $p<0,05$ ). Достоверных различий по уровню летальности в подгруппах «без ТЛТ» и «ТЛТ» в группе пациентов ТИ выявлено не было (20,1% и 19,8% соответственно,  $p=0,927$ ).

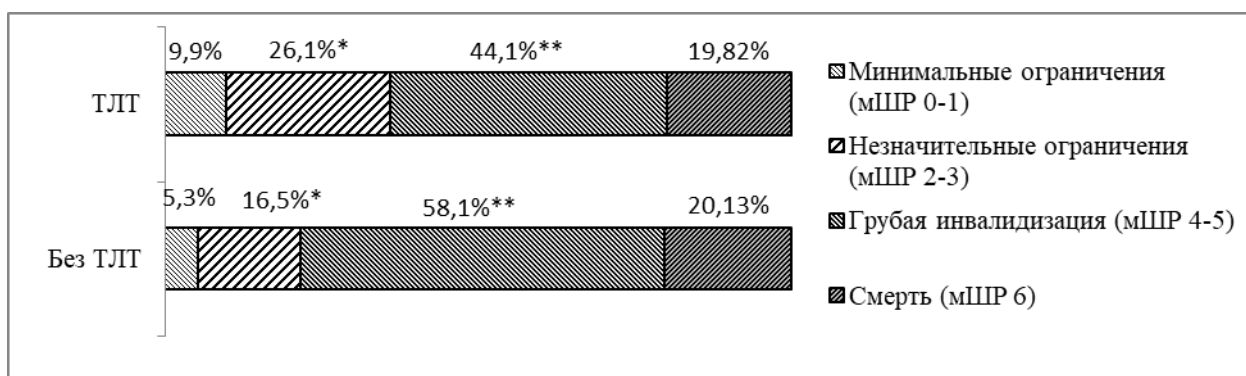


Рисунок 3 — Выраженность функциональных ограничений на 30 день от начала заболевания в группе пациентов с тяжёлым инсультом (отмечены показатели, имеющие достоверные различия ( $p<0,05$ ) — «мШР 2-3» (\*) и «мШР 4-5» (\*\*))

Представленные выше данные показали, что во всех группах пациентов применение ТЛТ достоверно увеличивает частоту выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню от начала заболевания (мШР 0-2) по сравнению с пациентами, которым ТЛТ не проводилась: среди пациентов ЛИ на 7,2%, среди пациентов СИ на 17,4%, среди пациентов ТИ на 8,2%. Применение ТЛТ во всех группах пациентов достоверно не увеличивает летальность по сравнению с пациентами, которым ТЛТ не проводилась.

Учитывая данные полученные при предварительном корреляционном анализе, были проведены анализ и сравнение исходов после ТЛТ у пациентов, отобранных на основании стандартных РКТ-критериев селекции, и пациентов, отобранных на основании МРТ-критериев селекции, в разных по исходной

тяжести группах пациентов. Кроме этого, была выполнена ретроспективная оценка прогностической значимости шкал DRAGON, GRASPS, SEDAN.

Из общего числа пациентов ЛИ, которым был проведён внутривенный тромболизис (115 больных), в РКТ-центрах лечение проходили 61 пациент (53,1% от числа пациентов в подгруппе), а в МРТ-центрах — 54 пациента (46,9%).

Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в этой выборке пациентов представлены в таблице 4.

Таблица 4 — Исходы после лечения в группах пациентов с инсультами лёгкой степени тяжести, проходивших лечение в РКТ-центрах и в МРТ-центрах

Балл по мШР	Пациенты, которые проходили лечение в РКТ-центрах (n=61)		Пациенты, которые проходили лечение в МРТ-центрах (n=54)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	5	8,2%	6	11,1%
1 балл	21	34,4%	19	35,2%
2 балла	20	32,8%	17	31,5%
3 балла	11	18,0%	9	16,7%
4 балла	1	1,6%	1	1,9%
5 баллов	1	1,6%	1	1,9%
6 баллов	2	3,3%	1	1,9%

Таким образом, у пациентов ЛИ, которым проводилась ТЛТ в РКТ-центрах, частота выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню (мШР 0-2) составила 75,4%, у пациентов ЛИ, которым проводилась ТЛТ в МРТ-центрах — 77,8% ( $p=0,695$ ); доли пациентов с неблагоприятным исходом (мШР 5-6) в РКТ- и МРТ-центрах составили 4,9% и 3,7% ( $p=0,884$ ) соответственно (рисунок 4).



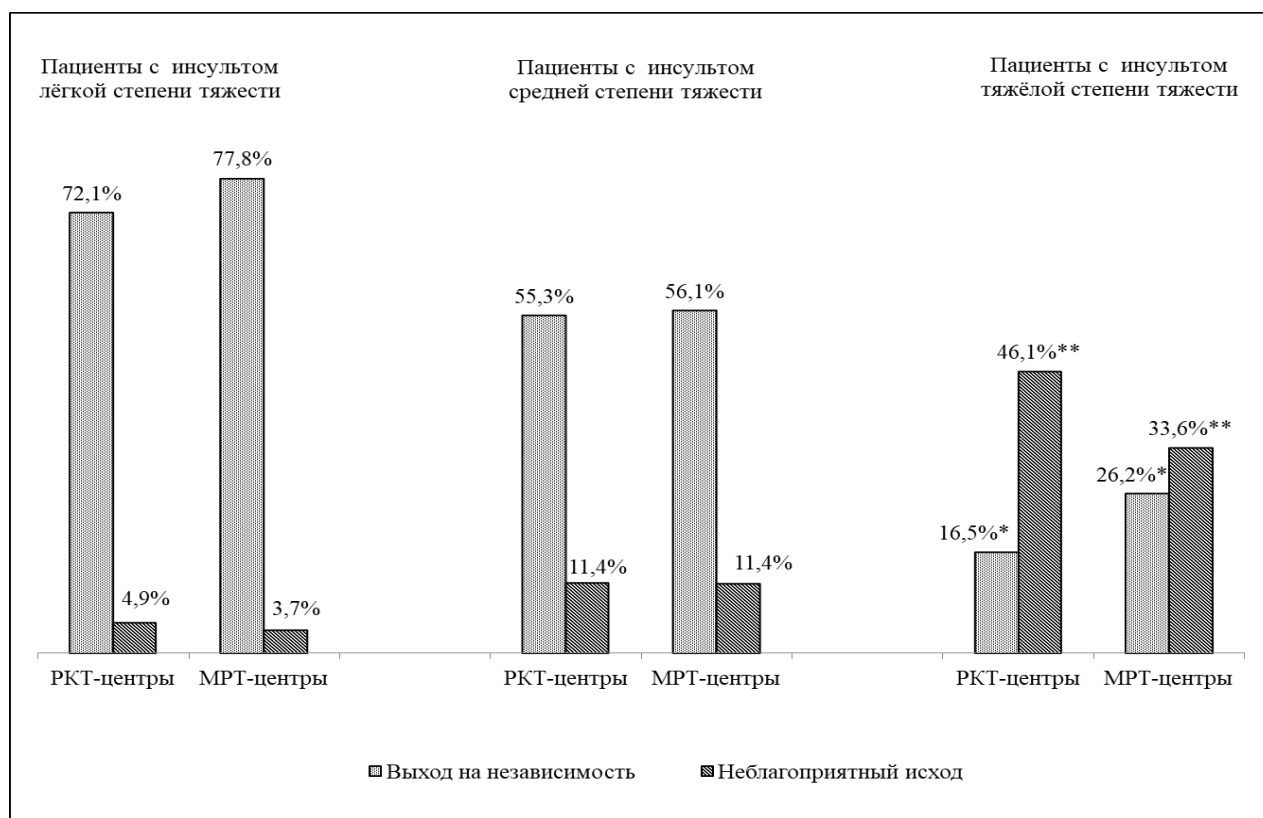


Рисунок 4 — Сравнение исходов лечения у пациентов, после ТЛТ, проходивших лечение в РКТ-центрах и МРТ-центрах (отмечены показатели, имеющие достоверные различия ( $p < 0,05$ ) — «независимость» (\*) и «неблагоприятный исход» (\*\*))

Достоверной разницы между исходами после лечения пациентов ЛИ, которым проводилась ТЛТ, в РКТ-центрах и МРТ-центрах не зафиксировано.

Из общего числа пациентов СИ, которым был проведён внутривенный тромболизис (255 больных), в РКТ-центрах лечение проходили 123 пациента, в МРТ-центрах — 132 пациента (48,2% и 51,8% соответственно). Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в этой выборке пациентов представлены в таблице 5.

Таким образом, у пациентов СИ, которым проводилась ТЛТ в РКТ-центрах, частота выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню (мШР 0-2) составила 55,3%, у пациентов СИ, которым проводилась ТЛТ в МРТ-центрах — 56,1% ( $p = 0,782$ ); доли пациентов с неблагоприятным исходом (мШР 5-6) в РКТ- и МРТ-центрах составили 11,4% и 11,4% соответственно ( $p = 0,814$ ) (рисунок 4). Достоверной разницы между исходами после лечения

пациентов СИ, которым проводилась ТЛТ, в РКТ-центрах и МРТ-центрах не зафиксировано.

Таблица 5 — Исходы после лечения в группах пациентов с инсультами средней степени тяжести, проходивших лечение в РКТ-центрах и в МРТ-центрах

Балл по мШР	Пациенты, которые проходили лечение в РКТ-центрах (n=123)		Пациенты, которые проходили лечение в МРТ-центрах (n=132)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	12	9,8%	12	9,1%
1 балл	25	20,3%	27	20,5%
2 балла	31	25,2%	35	26,5%
3 балла	31	25,2%	33	25,0%
4 балла	10	8,1%	10	7,6%
5 баллов	7	5,7%	8	6,1%
6 баллов	7	5,7%	7	5,3%

Из общего числа пациентов ТИ, которым был проведён внутривенный тромболизис (222 больных), в РКТ-центрах лечение проходили 115 пациентов, в МРТ-центрах — 107 пациента (51,8% и 48,2% соответственно). Исходы лечения к 30 дню от начала заболевания по мШР в этой выборке пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 6 — Исходы после лечения в группах пациентов с инсультами тяжёлой степени тяжести, проходивших лечение в РКТ-центрах и в МРТ-центрах

Балл по мШР	Пациенты, которые проходили лечение в РКТ-центрах (n=115)		Пациенты, которые проходили лечение в МРТ-центрах (n=107)	
	Число	Процент	Число	Процент
0 баллов	2	1,7%	2	1,9%
1 балл	7	6,1%	11	10,3%
2 балла	9	7,8%	15	14,0%
3 балла	14	12,2%	20	18,7%
4 балла	26	22,6%	23	21,5%
5 баллов	31	27,0%	18	16,8%
6 баллов	26	22,6%	18	16,8%

Таким образом, у пациентов ТИ, которым проводилась ТЛТ в РКТ-центрах, частота выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню (мШР 0-2) составила 15,7%, у пациентов ТИ, которым проводилась ТЛТ в МРТ-центрах — 26,2% ( $p < 0,001$ ); доли пациентов с неблагоприятным исходом (мШР

5-6) в РКТ- и МРТ-центрах составили 49,6% и 33,6% соответственно ( $p < 0,001$ ) (рисунок 4).

В группе пациентов, которым проводилась ТЛТ с исходным значением NIHSS  $> 8$  баллов, была выполнена оценка по шкалам DRAGON, GRASPS, SEDAN.

Балльная оценка по шкале DRAGON проводилась на основании оригинальной формулы, разработанной авторами шкалы (Strbian D., 2012), исходя из демографических, клинических и нейровизуализационных данных.

Минимальное значение по шкале DRAGON в исследуемой группе составило 2 балла, максимальное — 7 баллов. У пациентов с баллами по шкале DRAGON 2, 3, 4, 5, 6, 7 летальность составила 5,6%, 7,1%, 9,8%, 13,9%, 22,819% и 29,8% соответственно. Частота развития неблагоприятного исхода (мШП 5-6) у пациентов с баллами по шкале DRAGON 2, 3, 4, 5, 6, 7 составила 7,4%, 11,6%, 22,9%, 39,8%, 40,4%, 45,8% соответственно. Отношение исходов после лечения и баллов по шкале DRAGON представлено на рисунке 5. Частота выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню (мШП 0-2) у пациентов с баллами по шкале DRAGON 2, 3, 4, 5, 6, 7 составила 70,4%, 52,7%, 33,6%, 26,9%, 28,1% и 20,8% соответственно.

Полученные данные демонстрируют статистически достоверную связь балльной оценки по шкале DRAGON с исходами у пациентов с инсультами к 30 дню по мШП ( $p < 0,001$ ).

Балльная оценка по шкале GRASPS проводилась на основании оригинальной формулы, разработанной авторами шкалы (Menon B., 2012), исходя из демографических, клинических и нейровизуализационных данных.

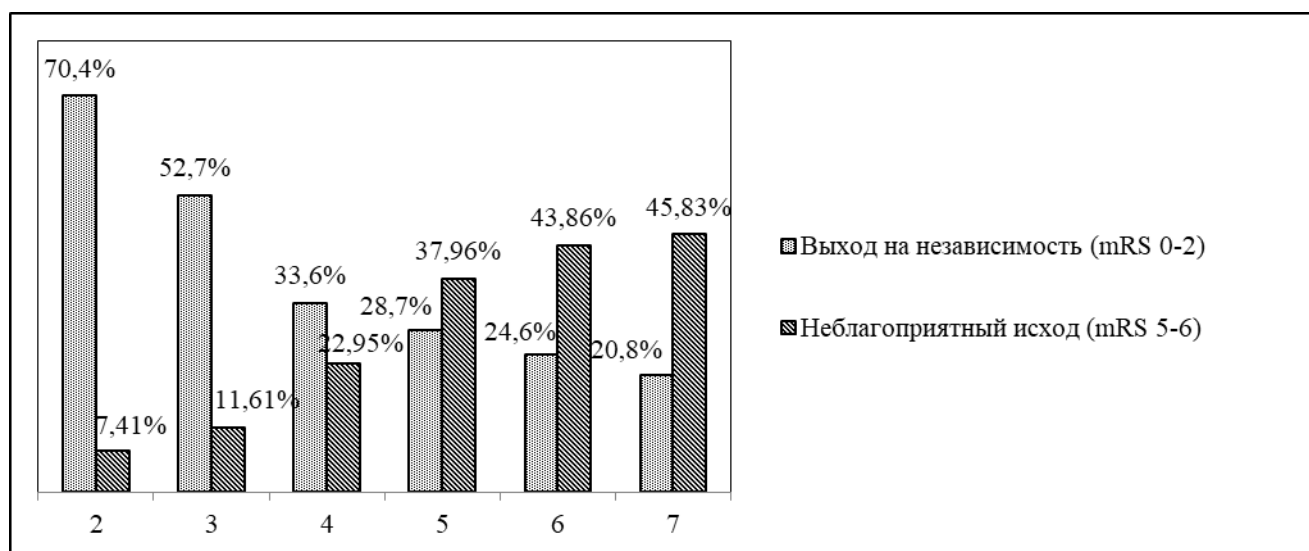


Рисунок 5 — Частота неблагоприятных исходов и частота выхода на независимость в повседневной жизни к 30 дню от начала заболевания у пациентов после ТЛТ в зависимости от балльной оценки по шкале DRAGON (по оси абсцисс указаны баллы по шкале DRAGON)

Минимальное значение по шкале GRASPS в группе пациентов с исходным уровнем NIHSS более 8 баллов, которым проводилась ТЛТ, составило 51 балл, максимальное значение — 83 балла. У пациентов с оценкой по шкале GRASPS от 45 до 73 баллов частота развития СГТ составила 3,8%, у пациентов с оценкой по шкале GRASPS от 74 до 82 баллов частота развития СГТ развилась в 5,8%. А у пациентов с оценкой по шкале GRASPS от 83 до 87 баллов — частота развития СГТ была зарегистрирована у 8,5%. Связи между показателями шкалы GRASPS и частотой развития СГТ в группе пациентов, которым проводилась ТЛТ и исходный уровень NIHSS составлял более 8 баллов, в данном исследовании не выявлено.

Балльная оценка по шкале SEDAN проводилась на основании оригинальной формулы, разработанной авторами шкалы (Turc G., 2015), исходя из демографических, клинических и нейровизуализационных данных. Минимальное значение по шкале SEDAN в группе пациентов, которым проводилась ТЛТ и исходный уровень NIHSS составлял более 8 баллов, составило 0 баллов, максимальное значение по шкале SEDAN — 4 балла. У пациентов с баллами 0, 1, 2, 3 и 4 по шкале SEDAN частота развития СГТ

составила 0%, 4,1%, 13,6%, 33,3% и 42,9% соответственно (таблица 23). Обнаружена статистически достоверная связь оценки по шкале SEDAN с частотой развития СГТ ( $p < 0,001$ ) (рисунок 6).

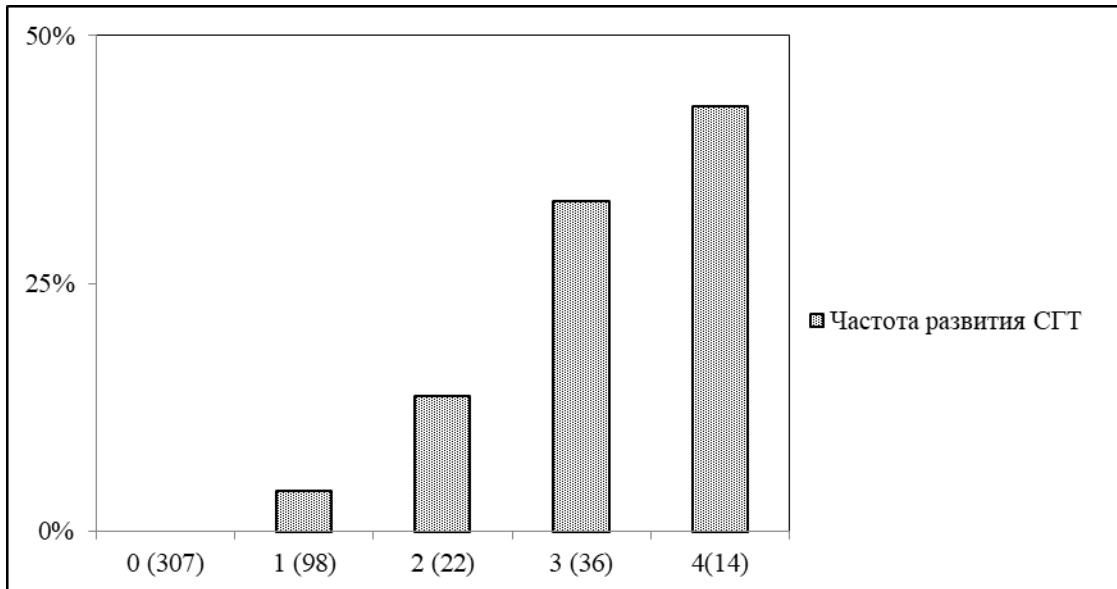


Рисунок 6 — Частота развития ранней симптомной гемorragической трансформации после тромболиза в зависимости от балльной оценки по шкале SEDAN (по оси абсцисс указаны баллы по шкале SEDAN и количество пациентов с данным количеством баллов (в скобках))

На основании данных, полученных в исследовании, предлагается следующий алгоритм отбора пациентов для проведения тромболитической терапии в сосудистых центрах. Блок-схема алгоритма представлена на рисунке 7.

При поступлении пациента-кандидата для ТЛТ в соответствии с «Порядком оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» пациента осматривает врач-невролог, проводит общеклинический и неврологический осмотр (с оценкой неврологического дефицита по шкале NIHSS), пациенту проводят забор крови для лабораторных исследований. Если значение NIHSS не превышает 15 баллов, то вне зависимости от возможности проведения МРТ, в соответствии с «Российским протоколом реперфузионной терапии ишемического инсульта» пациенту выполняют РКТ (с оценкой наличия ранних признаков ишемии и оценкой наличия симптома гипертензивной артерии).

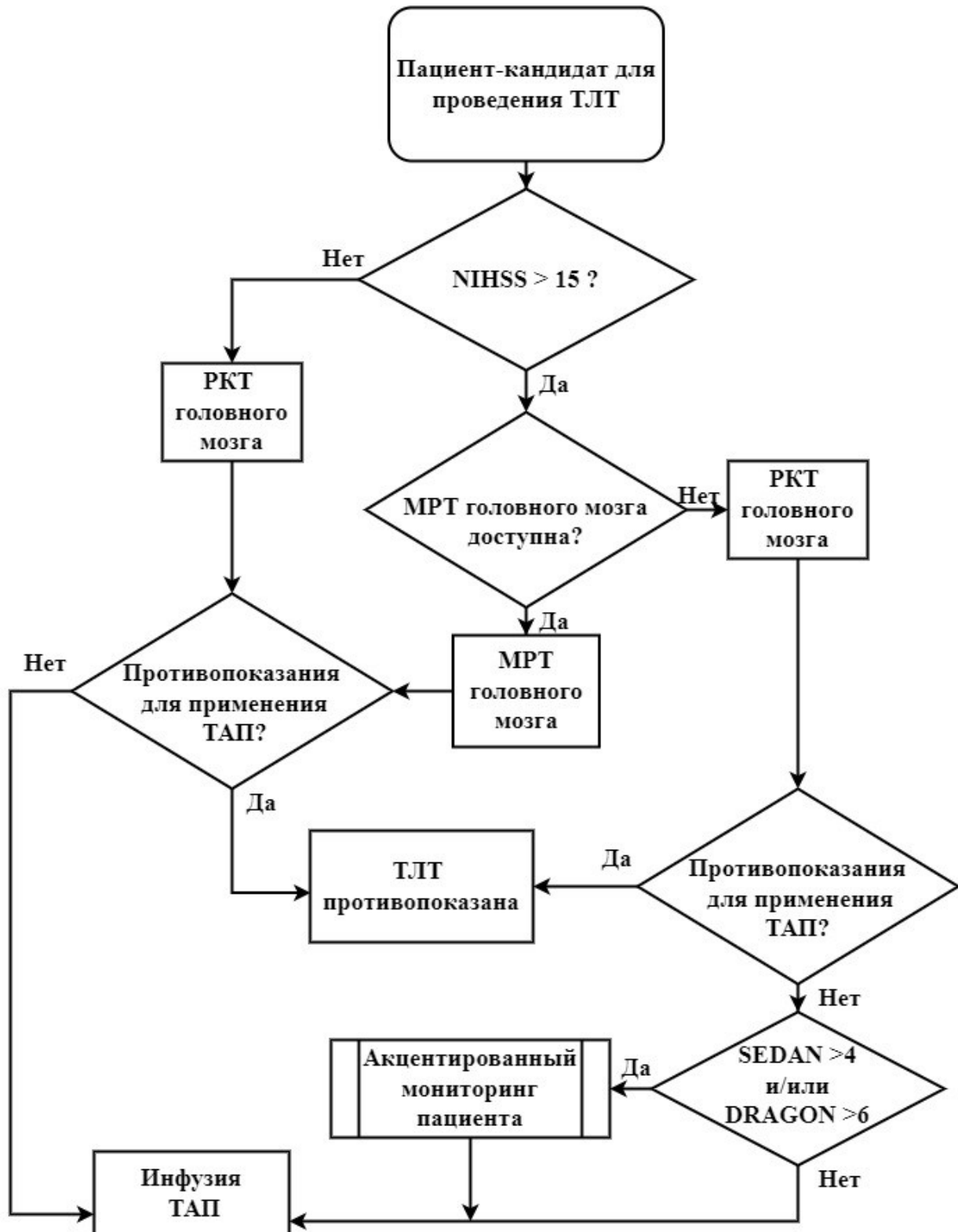


Рисунок 7 — Рекомендуемый алгоритм отбора пациентов для проведения тромболитической терапии в сосудистых центрах

На основании полученных клинических и инструментальных данных принимается решение о показаниях и противопоказаниях к ТЛТ в соответствии с инструкцией к ТАП.

В тех случаях, когда исходное значение NIHSS превышает 15 баллов, при наличии возможности проведения МРТ, на основании данных этого метода выполняется оценка наличия признаков ишемии и объёма инфаркта мозга. Клинические и инструментальные данные определяют показания и противопоказания к ТЛТ в соответствии с инструкцией к ТАП. Важно, что проведение МРТ не должно приводить к увеличению времени до инфузии ТАП.

В тех случаях, когда исходное значение NIHSS превышает 15 баллов, и отсутствует возможность проведения МРТ, пациенту выполняют РКТ (с оценкой наличия ранних признаков ишемии и оценкой наличия симптома гипертензивной артерии). На основании полученных клинических и инструментальных данных принимается решение о показаниях и противопоказаниях к ТЛТ в соответствии с инструкцией к ТАП. При отсутствии противопоказаний для внутривенной реперфузии, дополнительно необходимо провести оценку по шкалам DRAGON и SEDAN. В тех случаях, когда оценка по шкале DRAGON более 6 (вероятность неблагоприятного исхода превышает 56%) и/или оценка по шкале SEDAN более 4 (вероятность развития симптомной геморрагической трансформации более 16%), на этапе инфузии ТАП и в течение последующих 24 ч. для уменьшения риска неблагоприятного исхода следует осуществлять акцентированный мониторинг состояния пациента.

## **ВЫВОДЫ**

1. Установлена эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии в условиях реальной клинической практики СЦРТ: частота выхода на независимость (мШР 0-2) среди пациентов, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия составила 55,0%, летальность — 5,1%, частота ТЛТ-ассоциированных симптомных геморрагических трансформаций — 4,0%, что сопоставимо с аналогичными

показателями международных рандомизированных клинических исследований и проспективных регистров инсульта.

2. Определено, что основными невременными факторами, определяющим эффективность внутривенной тромболитической терапии, являются исходная тяжесть ишемического инсульта по шкале NIHSS ( $r=0,95$ ,  $p<0,001$ ) и использование МРТ-критериев отбора пациентов ( $r= -0,39$ ,  $p<0,01$ ). Лучший сравнительный результат благоприятных исходов к 30 дню (мШР 0-2) установлен у больных СИ (NIHSS 9-15 баллов) — 55,7% в группе ТЛТ относительно 38,2% в группе без проведения ТЛТ ( $p<0,05$ ). У больных ЛИ (NIHSS 0-8 баллов) — 76,5% и 69,3% соответственно ( $p<0,05$ ), у больных ТИ (NIHSS 16-25) — 20,7% и 12,5% соответственно ( $p<0,05$ ).

3. Установлена прогностическая значимость по эффективности и безопасности ТЛТ шкал DRAGON и SEDAN в условиях реальной клинической практики СЦРТ. Наиболее эффективно эти шкалы могут быть использованы у пациентов с инсультом тяжёлой степени тяжести (NIHSS 16-25). Прогностическая информативность шкалы GRASPS не была подтверждена.

4. Предложен алгоритм отбора пациентов с острым ишемическим инсультом для проведения внутривенной тромболитической терапии на основе Российского протокола реперфузионной терапии, с дополнительным использованием у пациентов с тяжёлым инсультом (NIHSS 16-25) прогностических шкал DRAGON и SEDAN, в центрах с расширенным парком оборудования — МРТ-критериев отбора.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. С учётом полученных данных об эффективности и безопасности ТЛТ в рутинной практике СЦРТ все пациенты с ОИИ, не имеющие противопоказаний, должны получать внутривенную тромболитическую терапию.



2. Для увеличения эффективности и безопасности при проведении ТЛТ пациентам с NIHSS от 16 до 25 баллов в сосудистых центрах с расширенным парком нейровизуализационного оборудования целесообразно использование МРТ-критериев отбора.

3. Для уменьшения рисков неблагоприятного исхода при отборе пациентов для ТЛТ с NIHSS от 16 до 25 баллов в сосудистых центрах со стандартным парком нейровизуализационного оборудования целесообразно дополнительное использование прогностических шкал DRAGON и SEDAN.

4. В работе сосудистых центров целесообразно использовать разработанный алгоритм отбора пациентов-кандидатов для тромболитической терапии ишемического инсульта.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Полученные в работе данные определяют необходимость дальнейшего изучения возможных путей оптимизации ТЛТ у пациентов с ОИИ, особенно в условиях современных тенденций расширения критериев отбора пациентов для внутривенной реперфузии.

В связи со сменой парадигмы реперфузионной терапии с временного фактора на фактор сохранности мозговой ткани целесообразно дальнейшее изучение эффектов НП для улучшения исходов после ТЛТ.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Опыт реперфузионной терапии ишемического инсульта в условиях Межрегионального клинико-диагностического центра Казани / Д.Р. Хасанова, М.В. Сайхунов, Т.В. Дёмин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № S22. – С. 22-29.**
2. **Особенности применения реперфузионных технологий в период «терапевтического окна» ишемического инсульта / Д.Р. Хасанова, Т.В. Дёмин, М.Ю. Володюхин [и др.] // Неврологический журнал. – 2009. – Т. 14, № 5. – С. 28-34.**

3. Эффективность тромболитической терапии инфаркта мозга на основе регистра инсульта Республики Татарстан / Д.Р. Хасанова, Т.В. Дёмин, Д.Р. Нефедьева [и др.] // Нервные болезни. – 2012. – № 2. – С. 15-20.
4. Опыт внутривенной тромболитической терапии ишемического инсульта в Республике Татарстан / Т.В. Дёмин, Ш.Г. Мусин, М.В. Сайхунов [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2013. – № 45. – С. 14-20.
5. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте / А.М. Алашеев, А.А. Белкин, Т.В. Дёмин [и др.] // Москва, 2015. – 49 с.
6. Кнни К.С. Влияние применения мексидола в период «терапевтического окна» ишемического инсульта на эффективность внутривенной тромболитической терапии / К.С. Кнни, Т.В. Дёмин, Л.Б. Адеева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 86-90.
7. Оценка по шкале ПРЕВИЗ – метод предикции исходов после внутривенного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом / Т.В. Дёмин, М.Ю. Володюхин, Д.Р. Хасанова [и др.] // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2018. – Т. X., Специальный выпуск. – С. 71.
8. Инсульт. Современные подходы диагностики, лечения и профилактики: методические рекомендации / Д.Р. Хасанова, В.И. Данилов, Т.В. Дёмин [и др.] // Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 362 с.
9. **Некоторые итоги работы инсультной службы в Республике Татарстан за десять лет / Т.В. Дёмин, Д.Р. Хасанова, Д.Л. Нефедьева [и др.] // Фарматека. – 2019. – Т. 26, №. 3. – С. 27-30.**
10. Дёмин Т. В. Расширенная нейровизуализация и эффективность тромболизиса у пациентов с тяжелыми ишемическими инсультами / Т.В. Дёмин, Д.Р. Хасанова // Российский Нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. X., Специальный выпуск. – С. 85.
11. Оценка риска неблагоприятного исхода после тромболитической терапии ишемического инсульта с помощью прогностических шкал / Т.В. Дёмин, Д.Л.

Нефедьева, М.Ю. Володюхин [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, № 1. – С. 54-60.

12. **Когортное исследование эффективности и безопасности тромболитической терапии ишемического инсульта в условиях сосудистых центров Республики Татарстан / Т.В. Дёмин, Д.Р. Хасанова, Д.Л. Нефедьева [и др.] // Фарматека – 2021. – Т. 28, № 3. – С. 81-88.**

13. Decision-making problem - a factor limiting the use of thrombolytic therapy in ischemic stroke / T.V. Demin, D.R. Khasanova, D.L. Nefedyeva [et al.] // Mind & Brain. Abstract book 2021. – Zagreb, 2021. – P. 74-75.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЛИ	инсульт лёгкой степени тяжести
МРТ	магнитно-резонансная томография головного мозга
мШР	модифицированная шкала Рэнкина
НП	нейропротективный препарат
ОИИ	острый ишемический инсульт
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
РКТ	рентгеновская компьютерная томография головного мозга
СГТ	симптомная геморрагическая трансформация
СИ	инсульт средней степени тяжести
СЦРТ	сосудистые центры Республики Татарстан
ТАП	тканевой активатор плазминогена
ТИ	инсульт тяжёлой степени тяжести
ТЛТ	тромболитическая терапия
DRAGON	шкала прогнозирования неблагоприятных исходов после тромболитической терапии
GRASPS	шкала прогнозирования развития симптомной геморрагической трансформации
NIHSS	шкала инсульта Национального института здоровья США
SEDAN	шкала прогнозирования развития симптомной геморрагической трансформации