

Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта

М.А. Домашенко², М.Ю. Максимова¹, М.Э. Гафарова³, М.М. Танащян¹, К.В. Антонова¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Россия;

³ГБУЗ ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, Москва, Россия

Введение. Системный тромболитический рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) является «золотым стандартом» реперфузионной терапии у тщательно отобранных пациентов с ишемическим инсультом в первые 4,5 ч с момента развития симптомов заболевания.

Цель исследования – оценка клинических (выраженность неврологической симптоматики при поступлении) и лабораторных (показатели общего анализа крови) факторов, влияющих на прогноз заболевания после проведения системного тромболитического.

Материалы и методы. Проспективно наблюдались 70 пациентов (48 мужчин и 22 женщины) в возрасте 61 [54; 69] лет с ишемическим инсультом, которым был проведен системный тромболитический rtPA в дозе 0,9 мг/кг. Забор крови для общего анализа (с подсчетом нейтрофилов и лимфоцитов) проводился до выполнения тромболитической терапии. Выраженность неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (НИН). Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по модифицированной шкале Рэнкина (mRS). Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) проведен ROC-анализ с определением чувствительности и специфичности.

Результаты. Выраженность неврологической симптоматики по шкале НИН при поступлении у пациентов составила 15 [11; 17] баллов. Время с момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар составило 138 [117; 170] мин, с момента поступления до начала системного тромболитического («от двери до иглы») – 40 [30; 55] мин.

На основании ROC-анализа при оценке по шкале НИН при поступлении 12 баллов и более (чувствительность – 94%, специфичность – 57%), количестве нейтрофилов более $7,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (чувствительность – 45,5%, специфичность – 90,6%), лимфоцитов – менее $1,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (чувствительность – 81,8%, специфичность – 59,4%) можно прогнозировать неблагоприятный функциональный исход после системного тромболитического.

Заключение. Персонифицированный подход к проведению системного тромболитического может помочь прогнозировать его эффективность и способствовать разработке адекватных подходов к ведению пациентов. Пациенты с потенциально неблагоприятным прогнозом при системном тромболитическом могут быть целевой группой для выполнения механических методов реперфузии (тромбэкстракции).

Ключевые слова: инсульт, системный тромболитический, предикторы.

Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke

Maksim A. Domashenko², Marina Yu. Maksimova¹, Marina E. Gafarova³, Marine M. Tanashyan¹, Kseniya V. Antonova¹, Mikhail A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, Moscow, Russia

Introduction. Systemic thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) is the “gold standard” of reperfusion therapy in certain patients with ischemic stroke during the first 4.5 h after stroke onset.

Objective. To assess the clinical (severity of neurological symptoms) and laboratory (complete blood cell count test) factors that affect the disease prognosis after systemic thrombolytic therapy.

Materials and methods. Seventy patients (48 males and 22 females) aged 61 [54; 69] years with ischemic stroke who received systemic thrombolytic therapy with rtPA at a dose of 0.9 mg/kg were prospectively studied. Blood for the complete blood count test including neutrophil and lymphocyte counts was sampled before the thrombolytic therapy. The severity of neurological impairment was assessed using the NIH Stroke Scale. The functional prognosis was assessed 3 months after stroke using the modified Rankin scale (mRS). Markers for the unfavorable prognosis of the acute phase of ischemic stroke (mRS score ≥ 3) were revealed by ROC analysis involving sensitivity and specificity determination.

Results. Severity of neurological symptoms assessed using the NIH scale at admission was 15 [11; 17] points. Time between the manifestation of neurological symptoms and admission to the hospital was 138 [117; 170] min; between admission and initiation of systemic thrombolytic therapy (the door-to-needle time), 40 [30; 55] min.

An unfavourable functional outcome of systemic thrombolytic therapy can be predicted according to the results of ROC analysis: the NIH score upon admission being 12 or higher (sensitivity, 94%; specificity, 57%); neutrophil count, $> 7.8 \cdot 10^9/\text{L}$ (sensitivity, 45.5%; specificity, 90.6%); lymphocyte count, $< 1.8 \cdot 10^9/\text{L}$ (sensitivity, 81.8%; specificity, 59.4%).

Conclusions. *The customized approach to systemic thrombolytic therapy can help predict its effectiveness and contribute to elaboration of adequate approaches to patient management. Patients with a potentially unfavourable prognosis for systemic thrombolysis can be the target group for using mechanical reperfusion techniques such as thrombus extraction.*

Keywords: *stroke, systemic thrombolysis, predictors.*

Несмотря на многообразие подходов, применяемых в лечении пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), только пять положений имеют высокий класс (I) и уровень доказательности (A) в отношении влияния на прогноз заболевания: неотложная госпитализация больных с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК); назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч с момента появления первых симптомов заболевания; проведение системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) тщательно отобранным пациентам в первые 4,5 ч ИИ; выполнение механической экстракции тромба с помощью стентов ретриверов в первые 6 ч инсульта пациентам с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии (СМА); декомпрессивная гемикраниэктомия для лечения отека головного мозга при окклюзии основного ствола СМА в течение первых 48 ч ИИ.

«Золотым стандартом» реперфузионной терапии остается системный тромболизис. Так, в случае рассмотрения возможности выполнения эндоваскулярных реперфузионных методов лечения у пациентов, соответствующим критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его, согласно обновленным в 2015 г. Североамериканским рекомендациям по лечению острого инсульта [1].

Впервые в России системный тромболизис с использованием rtPA был внедрен в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [2], с 2008 г. он применяется в Научном центре неврологии [3–5]. Метод системного тромболизиса был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболизис является неотъемлемой составляющей оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [6, 7].

Порядок проведения тромболитической терапии регламентирован Приказом МЗ РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ОНМК» № 389н от 06.07.2009 (в редакции Приказов МЗСР РФ № 44н от 02.02.2010 и № 357н от 27.04.2011), приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». В 2014 г. Всероссийским обществом неврологов одобрены отечественные Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (www.neurologia.info).

Появление устройств для тромбэктомии нового поколения (Solitaire), а также совершенствование протоколов эндоваскулярных вмешательств привело к пересмотру тактики лечения пациентов с ИИ, обусловленному окклюзией проксимальной части интракраниальных артерий. В первой половине 2015 г. опубликованы результаты 5 контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность комбинации системного тромболизиса rtPA с последующим эндоваскулярным вмешательством (прежде всего, механической тромбэкстракцией/тромбэктомией).

Учитывая положительные результаты вышеупомянутых исследований, в 2015 г. были обновлены рекомендации АНА-ASA по лечению пациентов в остром периоде инсульта. Так, тщательно отобранным больным с ИИ в течение первых 4,5 ч на фоне выполненного системного тромболизиса с подтвержденной окклюзией ВСА или сегмента М1 СМА рекомендовано выполнение механической тромбэкстракции с помощью стентов ретриверов (Класс I, уровень доказательности A). Показаниями к механической тромбэктомии являются: функциональная независимость пациента (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (mRS)) до инсульта; возраст старше 18 лет; оценка 6 и более баллов по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIH), 6 и более баллов по шкале ASPECTS (распространенность ишемии мозга по данным КТ); техническая возможность пункции артерий в первые 6 ч с момента инсульта (Класс I, уровень доказательности A).

Выполнение механической тромбэктомии с помощью стентов ретриверов пациентам, которым противопоказан системный тромболизис (пациенты с инсультом в анамнезе, больные, принимающие оральные антикоагулянты и др.), также возможно в течение первых 6 ч (Класс IIa, уровень доказательности C). Обсуждаемо применение эндоваскулярных вмешательств у тщательно отобранных пациентов с ИИ в течение первых 6 ч, выходящих за пределы вышеуказанных показаний (Класс IIb): при окклюзии артерий более мелкого диаметра (сегментов М2, М3 СМА, передней или задней мозговой артерии) (уровень доказательности C), ИИ на фоне окклюзии ВСА или сегмента М1 СМА у пациентов с уровнем функциональной независимости до инсульта более 1 балла по шкале mRS, а также оценкой по шкалам инсульта NIHSS и ASPECTS менее 6 (уровень доказательности B).

Следует подчеркнуть, что в любой клинической ситуации у пациентов, соответствующей критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его, даже в том случае, если в последующем планируется выполнение эндоваскулярных методов лечения (Класс I, уровень доказательности A) [1].

Залогом успеха и безопасности реперфузионной терапии является тщательное соблюдение протокола ее проведения. Вместе с тем, как и в отношении любого метода лечения, возможно выделение прогностически благоприятных факторов и, наоборот, предикторов неэффективности и повышенного риска осложнений.

Цель настоящего исследования – оценка клинических (выраженность неврологической симптоматики при поступлении) и лабораторных (показатели общего анализа крови) факторов, влияющих на прогноз после системного тромболизиса.

Материалы и методы

Проспективно наблюдались 70 пациентов (48 мужчин и 22 женщины) в возрасте от 32 до 76 лет (средний возраст – 61 [54; 69] лет) с ИИ, которым в соответствии с отечественными и международными рекомендациями был проведен системный тромболизис rtPA в дозе 0,9 мг/кг.

Всем пациентам после тромболизиса проводились: базисная терапия (гемодилюция, гипогликемическая терапия, гипотензивная терапия); антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты спустя 24 ч с момента развития симптоматики; антикоагулянтная терапия гепаринами низкого молекулярного веса (пациентам с выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч от начала ИИ для профилактики венозных тромбозомболических осложнений) и пероральными антикоагулянтами (пациентам с кардиогенным эмболическим инсультом спустя 7–14 сут); нейрометаболическая терапия; гиполипидемическая терапия (статины), ранняя реабилитация.

Всем включенным в исследование пациентам выполнялась магнитно-резонансная томография (МРТ) на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с величиной индукции магнитного поля 1,5 Тесла. Исследование проводилось в коронарной, сагиттальной и аксиальной плоскостях в стандартных режимах (T1-, T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ), T2-FLAIR, T2*-взвешенных изображений (T2*-ВИ)), также всем пациентам выполнялась диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ). Изображения, полученные в вышеуказанных режимах исследования, обрабатывались с помощью программы для работы с медицинскими изображениями eFilm Workstation. Нейровизуализационное исследование выполнялось до проведения системного тромболизиса, а также через 24 ч после его окончания.

Выраженность неврологических нарушений оценивалась с помощью шкалы инсульта NIH. Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по шкале mRS. Благоприятным исходом инсульта считали достижение оценки 2 и менее баллов по данной шкале, неблагоприятным – 3 и более.

Общий анализ крови с определением уровня гемоглобина, содержания эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, определением скорости оседания эритроцитов – СОЭ (с помощью гематологического анализатора МЕК-7222; NIHON KONDEN, Япония; с использованием пробирки с КЗ-этилендиаминтетрауксусной кислотой).

Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) проводили расчет отношения шансов (для бинарных показателей) и ROC-анализ (Receiver Operating Characteristic) по методу De Long, 2014 (для количественных показателей). Площадь под ROC-кривой AUC (Area Under Curve) колеблется в пределах от 0,5 (при неинформативности теста) до 1 (при высокой точности теста). Также определяли сле-

дующие показатели: чувствительность, специфичность, прогностическую ценность положительного результата и прогностическую ценность отрицательного результата. При построении ROC-кривой вычислялась оптимальная пороговая величина показателя (сочетание максимальных значений чувствительности и специфичности). Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемой группе в 29 случаях (41%) был диагностирован атеротромботический инсульт, в 33 (47%) – кардиогенный эмболический инсульт, лакунарный инсульт – у 3 (4%) больных и у 5 (7%) больных – инсульт вследствие коагулопатии.

Выраженность неврологической симптоматики по шкале NIH при поступлении у пациентов составила от 7 до 25 баллов, в среднем – 15 [11; 17] баллов. Инсульт легкой степени тяжести (при оценке по NIH – менее 7 баллов) наблюдался у 5 пациентов (7%); средней степени тяжести (по NIH – 7–13 баллов) – у 21 (30%) больных; тяжелой степени (по NIH 14 и более баллов) – у 44 (63%) пациентов.

Время с момента развития неврологической симптоматики до поступления пациентов в стационар колебалось от 40 и до 245 мин (в среднем – 138 [117; 170] мин), с момента поступления пациентов до начала системного тромболизиса («от двери до иглы») составило от 15 до 90 мин (в среднем 40 [30; 55] мин). Временной интервал между началом инсульта и началом тромболизиса составил 60–270 мин (в среднем 180 [150; 210] мин).

Благоприятный функциональный прогноз (оценка по mRS 2 и менее балла через 3 мес после инсульта) наблюдался у 42 пациентов (60%), летальный исход – у 5 пациентов (7,1%).

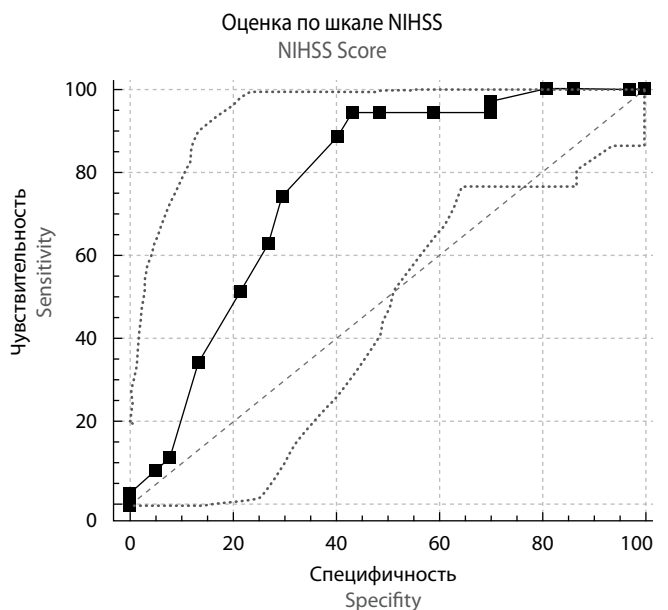


Рис. 1. ROC-кривая неблагоприятного исхода при оценке по шкале инсульта NIH

Fig. 1. The ROC curve of the unfavorable outcome in assessment using the NIH Stroke Scale

Таблица 1. ROC-анализ неблагоприятного прогноза ИИ при оценке показателей общего анализа крови

Показатель	Площадь под кривой	95% ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Нейтрофилы >7,8 × 10 ⁹ /л	0,71±0,07	0,57–0,83	0,003	45,5	90,6
Лимфоциты <1,8 × 10 ⁹ /л	0,68±0,08	0,53–0,79	0,02	81,8	59,4

На основании проведенного ROC-анализа (рис. 1) площадь под кривой для оценки по шкале NIH перед выполнением системного тромболизиса составила 0,766±0,058 (95% ДИ 0,65–0,86; p<0,001). Пороговым уровнем общего балла по шкале NIH для прогноза неблагоприятного функционального исхода (оценка по шкале mRS 3 и более балла через 90 дней после ИИ) в случае проведения системного тромболизиса явились значения более 12 баллов (чувствительность – 94%, специфичность – 57%).

Результаты оценки прогностической значимости показателей общего анализа крови – количественного содержания нейтрофилов и лимфоцитов – у пациентов с ИИ, которым выполнялся системный тромболизис, представлены в табл. 1. Проведенный ROC-анализ результатов тромболитической терапии 70 пациентов с ИИ продемонстрировал, что повышенное содержание нейтрофилов и/или пониженное содержание лимфоцитов в периферической крови пациентов перед проведением системного тромболизиса является предиктором неблагоприятного функционального прогноза ИИ (оценка по шкале mRS 3 и более баллов спустя 90 сут после инсульта).

Среди обследованных пациентов отмечено существенное различие значений глюкозы плазмы перед проведением системного тромболизиса. Так, гликемия при поступлении в группе пациентов с сахарным диабетом 2 типа составила 9,1±2,4 ммоль/л, в группе без СД – 5,8±0,6 ммоль/л. Гликированный гемоглобин у больных с сахарным диабетом 2 типа был повышен до 8,0±1,29% при длительности заболевания от 1 до 7 лет. Введение rtPA пациентам с сахарным диабетом не привело к клиническому улучшению в 40% случаев, тогда как у больных без СД – в 17% случаев.

Обсуждение

Ключевым фактором, определяющим эффективность системного тромболизиса (помимо проведения его в рамках существующих протоколов), является временной фактор [8–10]. Более раннее начало тромболизиса обуславливает большую его эффективность и безопасность [8]. Как и в отношении системного тромболизиса, временной фактор является определяющим для достижения благоприятного функционального исхода и при эндоваскулярных вмешательствах с целью реперфузии. Так, согласно рекомендациям АНА-ASA, целью эндоваскулярного лечения должно являться максимально быстрое достижение уровня реперфузии TICI 2b/3 (в течение 6 ч от развития ИИ) (Класс I, уровень доказательности А). В случае необходимости возможно дополнительное внутриартериальное введение фибринолитиков (Класс IIb, уровень доказательности В). Эффективность механической тромбэктомии, выполненной позже 6 ч ИИ, является неопределенной (Класс II, уровень доказательности С).

Выраженность неврологической симптоматики является также неоспоримым фактором эффективности и безопасности системного тромболизиса. Вероятность достижения положительного эффекта системного тромболизиса выше у пациентов с оценкой по шкале NIHSS до 10 баллов и от 16 до 21 балла. Вместе с тем большая выраженность неврологической симптоматики не исключает проведения тромболизиса [8], хотя и сопряжена с риском неблагоприятного прогноза.

Как было упомянуто выше, оценка по шкале инсульта NIH (более 6 баллов) является одним из ключевых критериев для определения показаний к эндоваскулярным методам реперфузии. Вместе с тем, учитывая полученные нами данные (см. рис. 1), можно расценивать оценку по шкале NIH именно в 12 баллов как ключевую в отборе пациентов для эндоваскулярного лечения, поскольку выраженность неврологической симптоматики в 11 баллов и менее по шкале инсульта NIH ассоциируется с благоприятным функциональным прогнозом при проведении системного тромболизиса.

Традиционно возраст пациентов рассматривают как предиктор эффективности и безопасности тромболизиса. Системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет, однако более старший возраст также не является ограничением к его проведению [8, 10, 11], но требует более тщательного взвешивания потенциальных рисков. Так, пожилой возраст является одним из ключевых факторов риска развития симптомного геморрагического компонента при тромболизисе [12, 13].

Относительно дискуссионными остаются вопросы, касающиеся объема и характера тромба и эффективности тромболизиса. Протяженные, сложные по составу тромбы в интракраниальных артериях менее подвержены реканализации [14] при внутривенном использовании rtPA. Действительно, вероятность успешного восстановления кровотока в окклюзированном сегменте M2 СМА (по мнению разных авторов варьирует от 30,8% [15] до 77% [16]) существенно выше, чем реканализация ВСА, где данный показатель при системном тромболизисе составляет от 4% [15] до 35% [16].

Тромбы в интракраниальном отделе ВСА или проксимальном (M1) сегменте СМА более 8 мм сводят вероятность восстановления кровотока на фоне системного введения rtPA к нулю, однако при протяженности тромба 2 мм и менее шансы успешной реканализации превышают 90% [17]. Учитывая это, больные с ИИ, обусловленным окклюзией проксимальной части интракраниальных артерий крупными, плохо растворимыми тромбами/эмболами при внутривенном фибринолитическом воздействии, являются основной группой пациентов, у которых

комбинация системного тромболизиса и эндоваскулярных вмешательств потенциально более эффективна, чем системный фибринолиз.

В отношении структуры тромба следует отметить, что свежие «красные» тромбы, состоящие из сетей фибрина, более чувствительны к воздействию тромболитиков, что подтверждается быстрым лизисом «венозных» тромбов по сравнению с «артериальными», где преобладают морфологически «белые» тромбы; в то же время при большом содержании фибриногена и липидов тромбы более устойчивы к лизису [18, 19]. Однако на сегодняшний день не существует ультразвуковых и нейровизуализационных способов быстрой прижизненной диагностики состава тромба, вызвавшего окклюзию интракраниальных артерий. Вместе с тем в мире начаты работы по клинико-нейровизуализационным и клинико-лабораторным сопоставлениям у пациентов после системного тромболизиса с морфологическим исследованием тромбов, не лизировавшихся при внутривенном введении tPA, полученных после эндоваскулярной тромбэктомии или посмертно.

Нарушения углеводного обмена имеют принципиальное значение для применения тромболизиса. Гипогликемия менее 2,7 ммоль/л и гипергликемия более 22,0 ммоль/л являются противопоказанием для системного тромболизиса [20]. Гипергликемия ассоциируется с высокой частотой развития геморрагической трансформации, недостаточной реканализацией, а также тяжелым клиническим исходом [13, 21, 22]. Гипергликемия более 7 ммоль/л является предиктором неэффективности системного тромболизиса [23]. Вероятность развития симптоматического геморрагического компонента увеличивается при уровне глюкозы крови более 16,7 ммоль/л [24]. Метаанализ 55 клинических исследований подтвердил линейную взаимосвязь между высоким уровнем глюкозы и развитием симптомной гематомы мозга после системного тромболизиса [25].

Список литературы

1. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; 46(10): 3020–35. PMID: 26123479 Doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
2. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2006; 106 (12): 24–31.
3. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2008; 2: 5–12.
4. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012; 4: 53–58.
5. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии. В 3-х т. Под ред. М.А. Пирадова, С.Н. Иллариошкина, М.М. Танашиян. М.: «АТМО», 2015; 2: 9–45.
6. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Лелюк В.Г. и др. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями». Ярославль, 2011: 13–33.
7. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. Фарматека. 2015; 9: 14–19.
8. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and

В последующих исследованиях было установлено, что и уровень HbA1c является предиктором геморрагической трансформации инфаркта мозга после терапии tPA [26], что может свидетельствовать о том, что в патогенезе геморрагической трансформации имеет значение острая гипергликемия и повреждение сосудистой стенки [27, 28]. По мнению многих исследователей, именно уровень HbA1c является более значимым предиктором в определении вероятности развития геморрагического компонента, чем однократное исследование глюкозы крови или анамнестические указания на сахарный диабет. Увеличение гликемии более 7,7 ммоль/л и HbA1c более 6,5 связано с неблагоприятным клиническим исходом и высокой летальностью после тромболизиса, особенно при значениях гликемии более 11,1 ммоль/л и HbA1c более 8 [26].

Таким образом, реперфузионная терапия является эффективной у определенной категории пациентов с ИИ. Персонализированный подход к ее проведению может помочь прогнозировать эффективность терапии и способствовать разработке адекватных подходов к ведению пациентов.

Выводы

1. Маркерами неблагоприятного функционального прогноза (3 и более балла по шкале mRS через 90 дней после ИИ) являются суммарный балл по шкале инсульта NIH более 12 баллов и повышенное содержание нейтрофилов и/или пониженное содержание лимфоцитов в периферической крови пациентов перед проведением системного тромболизиса.

2. Наличие сахарного диабета, отсутствие гликемического контроля при небольшой продолжительности заболевания обуславливают отсутствие клинического улучшения после системного тромболизиса.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare that there is no conflict of interest.*

References

1. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2015; 46(10):3020–35. PMID: 26123479 Doi: 10.1161/STR.0000000000000074.
2. Skvortsova V.I., Golukhov G.N., Gubskiy L.V. et al. [Systemic thrombolysis in ischemic stroke]. Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2006; 106 (12): 24–31. (In Russ.)
3. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [System thrombolysis in acute ischemic stroke]. Annals of Clinical and Experimental Neurology, 2008; 2: 5–12. (In Russ.)
4. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Mechanisms of reperfusion with intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke] Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psiosomatika. 2012; 4: 53–58. (In Russ.)
5. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Reperfusion treatment of ischemic stroke]. In: [XXI Century Neurology: diagnostic, treatment and research technologies. In 3 Volumes. Eds. Piradov M.A., Illarionshkin S.N., Tanashyan M.M.]. Moscow. ATMO, 2015. 2: P. 9–45. (In Russ.)
6. Skvortsova V.I., Stakhovskaya L.V., Lelyuk V.G. et al. [Formation of the care system for stroke patients in Russian Federation] In: [Proc. of the Russ. Scient.-Pract. Conf. "Improving medical care for patients with vascular disease"] Yaroslavl', 2011: 13–33. (In Russ.)
7. Shamalov N.A. [Problems and prospects of reperfusion therapy in ischemic stroke in Russia] Farmateka. 2015; 9: 14–19. (In Russ.)
8. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet. 2014; 384(9958): 1929–35. PMID:25106063 DOI: http://dx.doi.

- stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929–35. PMID:25106063 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).
9. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703. PMID: 20472172 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60491-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60491-6).
10. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. 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 [published correction appears in *Lancet* 2012;380:730]. *Lancet*. 2012; 379: 2352–63. PMID: 22632908 DOI:10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–29. PMID: 18815396 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.
12. Шамалов Н.А. Оптимизация реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012: 47 с.
13. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2275–8. PMID:17569874 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480475>.
14. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology*, 2002; 44: 695–9. PMID:12185548 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-002-0762-6>.
15. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41(10): 2254–8. PMID: 20829513 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>.
16. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 893–903. PMID: 23390923 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.
17. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42(6): 1775–7. PMID: 21474810 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>.
18. Del Zoppo C.J., Poeck K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.*, 1992, 32: 78–86. PMID:1642475 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410320113>.
19. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Neurology*, 1992; 42: 976–82. PMID: 1579252.
20. Adams H., Del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–711. PMID: 17431204 DOI:10.1161/STROKEAHA.107.181486.
21. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 331–3. PMID: 18984422 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012>.
22. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V. et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multicentre TCD study. *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1087–92. PMID: 26332252 Doi: 10.1111/ijis.12517.
23. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(5): 911–7. PMID: 25854290 DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0482>.
24. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator–related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(1): 34–39. PMID: 9880385 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.1.34>.
25. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies *Stroke*. 2012; 43(11): 2904–9. PMID: 22996959 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.
26. Rocco A., Heuschmann P.U., Schellinger P.D. et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8): 2134–8. PMID: 23715962 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>.
27. Masrur S., Cox M., Bhatt D.L. et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post thrombolysis: findings from get with the guidelines-stroke. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015; 4(10):e002193. PMID: 26408015 DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>.
28. Танащян М.М., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Состояние функции эндотелия у больных ишемическим инсультом при различной степени атеросклеротического поражения сонных артерий. *Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева*. 2007; 29 (1): 12–16.
9. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–703. PMID: 20472172 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60491-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60491-6).
10. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. et al. 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 [published correction appears in *Lancet* 2012;380:730]. *Lancet*. 2012; 379: 2352–63. PMID: 22632908 DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1317–29. PMID: 18815396 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.
12. Shamalov N. A. Optimizatsiya reperfuzionnoy terapii u patsientov s ishemiicheskim insultom. Avtoref. diss. dokt. med. nauk. [Optimization of reperfusion therapy in patients with ischemic stroke. Author's abstract D.Sci (Med.) diss.]. Moscow; 2012: 47 p. (In Russ.)
13. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R. et al. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke*, 2007; 38: 2275–8. PMID:17569874 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.480475>.
14. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology*, 2002; 44: 695–9. PMID:12185548 DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00234-002-0762-6>.
15. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke*. 2010; 41(10): 2254–8. PMID: 20829513 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.592535>.
16. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013; 368(10): 893–903. PMID: 23390923 DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1214300>.
17. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke*. 2011; 42(6): 1775–7. PMID: 21474810 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.609693>.
18. Del Zoppo C.J., Poeck K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann. Neurol.*, 1992, 32: 78–86. PMID:1642475 DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.410320113>.
19. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M. et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Neurology*, 1992; 42: 976–82. PMID: 1579252.
20. Adams H., Del Zoppo G., Alberts M. et al. Guidelines for the management of adults with ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1655–711. PMID: 17431204 DOI:10.1161/STROKEAHA.107.181486.
21. Cucchiara B., Tanne D., Levine S.R. et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2008; 17: 331–3. PMID: 18984422 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2008.03.012>.
22. Saqqur M., Shuaib A., Alexandrov A.V. et al. The correlation between admission blood glucose and intravenous rt-PA-induced arterial recanalization in acute ischemic stroke: a multi-centre TCD study. *Int J Stroke*. 2015; 10(7): 1087–92. PMID: 26332252 Doi: 10.1111/ijis.12517.
23. Vanacker P., Heldner M.R., Seiffge D. et al. ASTRAL-R score predicts non-recanalisation after intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Thrombosis and Haemostasis*. 2015; 113(5): 911–7. PMID: 25854290 DOI: <http://dx.doi.org/10.1160/TH14-06-0482>.
24. Demchuk A.M., Morgenstern L.B., Krieger D.W. et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator–related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999; 30(1): 34–39. PMID: 9880385 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.1.34>.
25. Whiteley W.N., Slot K.B., Fernandes P. et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies *Stroke*. 2012; 43(11): 2904–9. PMID: 22996959 DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331>.
26. Rocco A., Heuschmann P.U., Schellinger P.D. et al. Glycosylated hemoglobin A1 predicts risk for symptomatic hemorrhage after thrombolysis for acute stroke. *Stroke*. 2013; 44(8): 2134–8. PMID: 23715962 DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.675918>.
27. Masrur S., Cox M., Bhatt D.L. et al. Association of acute and chronic hyperglycemia with acute ischemic stroke outcomes post thrombolysis: findings from get with the guidelines stroke. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2015; 4(10): e002193. PMID: 26408015 DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002193>.
28. Tanashyan M.M., Suslina Z.A., Ionova V.G. et al. [Endothelial function in patients with ischemic stroke at different degrees carotid artery atherosclerosis]. *Neurologicheskii vestnik. Zhurnal im. V.M. Bekhtereva* 2007; 29 (1): 12–16. (In Russ.)

Информация об авторах: Домашенко Максим Алексеевич – канд. мед. наук, рук. Регионального сосудистого центра ГКБ им. С.П. Боткина. 125284 Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5, корп. 21. Тел.: +7 985-281-92-06, e-mail: mdomashenko@gmail.com; Максимова М.Ю. – рук. 2-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН; Гафарова М.Э. – врач-невролог ГКБ 67 им. Л.А. Ворохобова; Танашян М.М. – зам. директора по научной и лечебной работе, рук. 1-го неврол. отделения ФГБНУ НЦН; Антонова К.В. – врач-эндокринолог научно-консульт. отд. с лабораторией нейроурологии ФГБНУ НЦН; Пирадов М.А. – директор ФГБНУ НЦН, академик РАН.

Information about the authors: Maksim A. Domashenko, PhD, Head of the Regional Vascular Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; E-mail: mdomashenko@gmail.com; Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marina E. Gafarova, PhD, neurologist, L.A. Vorokhobov City Clinical Hospital no. 67, Moscow, Russia; Marine M. Tanashyan, D. Sci (Med.), Prof., Deputy Director, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Kseniya V. Antonova, PhD, endocrinologist, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Mikhail A. Piradov, D. Sci (Med.), Prof., Memb. of RAS, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia.

Для цитирования: Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Гафарова М.Э. и др. Персонификация подходов к реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(1): 7–13

For citation: Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Gafarova M.E. et al. [Personification of the approaches to reperfusion therapy of ischemic stroke]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2017; 11(1): 7–13 (In Russ.)