

ОПЫТ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В РЕГИОНАЛЬНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ

Казаков С.Д.^{1,2}, Плотников Д.М.^{1,2}, Павлушкина Д.А.¹, Канев А.Ф.¹, Каменских Е.М.¹, Алифирова В.М.¹

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Томская областная клиническая больница, Томск, Россия

Резюме

Введение: восстановить кровоток в головном мозге при ишемическом инсульте (ИИ) позволяют современные методы реканализации — системная тромболитическая терапия (сТЛТ) и механическая тромбэкстракция (МТЭ).

Цель исследования: анализ эффективности методов реперфузионной терапии ИИ, используемых в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2022 г.

Материал и методы. Проведена ретроспективная оценка 666 анализируемых случаев специфической терапии ИИ: в 505 применялась сТЛТ (67 [59,0; 75,0] лет), в 126 МТЭ (69 [60,5; 77,5] лет) и в 35 была использована комбинация сТЛТ с последующей МТЭ (69 [63,0; 76,7] лет).

Результаты. Тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) перед вмешательством была больше в группе МТЭ и сТЛТ + МТЭ (18 [14,0; 25,0] и 18 [14,5; 20,0] баллов) относительно пациентов, получивших сТЛТ (11 [8,0; 16,0] и 4 [2,0; 10,0]). Летальность в группе МТЭ составила (64/127, 50,8%) и была выше по сравнению с пациентами, получившими сТЛТ (104/505, 20,6%, $p < 0,001$). В группе пациентов, которым проводилось комбинированное вмешательство сТЛТ + МТЭ (9/27, 25,7%) отмечена тенденция к более низкой летальности ($p = 0,050$) по сравнению с изолированной МТЭ.

Заключение. Выявлена тенденция к меньшему количеству летальных исходов при использовании комбинированного вмешательства в лечении ИИ по сравнению с изолированной МТЭ, что может свидетельствовать о более высокой эффективности этапной реперфузии.

Ключевые слова: ишемический инсульт; «терапевтическое окно»; реперфузия; системная тромболитическая терапия; механическая тромбэкстракция; этапная реперфузия; геморрагическая трансформация.

Для цитирования: Казаков С.Д., Плотников Д.М., Павлушкина Д.А., Канев А.Ф., Каменских Е.М., Алифирова В.М. Опыт реперфузионной терапии ишемического инсульта в региональном сосудистом центре. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):52–59. DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59

Для корреспонденции: Казаков С.Д., e-mail: docstastomsk@gmail.com

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение № 23-25-00342 от 17.01.2023.

Информация об авторах

Казаков С.Д., <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>; e-mail: docstastomsk@gmail.com

Плотников Д.М., <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>; e-mail: dmarkych@gmail.com

Павлушкина Д.А., <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com

Канев А.Ф., <https://orcid.org/0000-0001-9612-8815>; e-mail: alexkanev92@gmail.com

Каменских Е.М., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: kamenskikh.em@ssmu.ru

Алифирова В.М., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru

EXPERIENCE OF REPERFUSION THERAPY OF ISCHEMIC STROKE IN THE REGIONAL STROKE CENTER

Kazakov S.D.^{1,2}, Plotnikov D.M.^{1,2}, Pavlushkina D.A.¹, Kanev A.F.¹, Kamenskikh E.M.¹, Alifirova V.M.¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk, Russia

Abstract

Introduction. Modern methods of recanalization — systemic thrombolytic therapy (STT) and mechanical thrombectomy (MT) — allow restoring blood flow in the brain tissue in ischemic stroke (IS).

Purpose of the study: to analyze the effectiveness of IS reperfusion therapy methods used in the Regional Stroke Center (RSC) of the Tomsk Regional Clinical Hospital from 2017 to 2022.

Material and methods. A retrospective evaluation of 666 analyzed cases of specific therapy for IS was performed: 505 cases of STT (67 [59.0; 75.0] years), 126 cases of MT (69 [60.5; 77.5] years), 35 cases a combination of STT followed by MT (69 [63.0; 76.7] years).

Results. The severity of neurological deficit according to the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) before the intervention was greater in the MT and STT + MT groups (18 [14.0; 25.0] and 18 [14.5; 20.0] points) relative to patients who received STT (11 [8.0; 16.0] and 4 [2.0; 10.0]). Mortality in the MTE group was (64/127, 50.8%) and was higher compared to patients who received STT (104/505, 20.6%, $p < 0.001$). In the group of patients who un-

derwent combined intervention with STT + MT (9/27, 25.7%), there was a trend towards lower mortality ($p = 0.050$) compared with isolated MT.

Conclusion. A trend towards fewer deaths was found when using a combined intervention in the treatment of IS compared with isolated MT, which may indicate a higher efficiency of bridging-therapy.

Key words: ischemic stroke; therapeutic window; reperfusion; systemic thrombolytic therapy; mechanical thrombectomy; staged reperfusion; hemorrhagic transformation.

For citation: Kazakov S.D., Plotnikov D.M., Pavlushkina D.A., Kanev A.F., Kamenskikh E.M., Alifirova V.M. Experience of reperfusion therapy of ischemic stroke in the Regional Stroke Center. *Russian Neurological Journal (Rossijskij Nevrologicheskij Zhurnal)*. 2023;28(5):52–59. (In Russian). DOI 10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59

For correspondence: Kazakov S.D., e-mail: docstastomsk@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Acknowledgements. The work was supported by the Russian Science Foundation Grant “Development of a precision method for predicting the development of hemorrhagic transformation after systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke by assessing the activity of neuroinflammation”, agreement No. 23-25-00342 dated 01/17/2023.

Information about authors

Kazakov S.D., <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>; e-mail: docstastomsk@gmail.com

Plotnikov D.M., <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>; e-mail: dmarkych@gmail.com

Pavlushkina D.A., <https://orcid.org/0009-0002-0294-8551>; e-mail: dashapavlushkina@gmail.com

Kanev A.F., <https://orcid.org/0000-0001-9612-8815>; e-mail: alexkanev92@gmail.com

Kamenskikh E.M., <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>; e-mail: kamenskih.em@ssmu.ru

Alifirova V.M., <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>; e-mail: alifirova.vm@ssmu.ru

Received 27.01.2023

Accepted 08.06.2023

Сокращения: ВВБ — вертебробазиллярный бассейн; ВСА — внутренняя сонная артерия; ГИ-1 — геморрагический инфаркт 1-го типа; ГИ-2 — геморрагический инфаркт 2-го типа; ГТ — геморрагическая трансформация; ИИ — ишемический инсульт; КИ — клиническое исследование; КТ — компьютерная томография; МРТ — магнитно-резонансная томография; МТЭ — механическая тромбэкстракция; НЯ — нежелательное явление; ПГ-1 — паренхиматозная гематома 1-го типа; ПГ-2 — паренхиматозная гематома 2-го типа; РСЦ — региональный сосудистый центр; сГТ — симптомная геморрагическая трансформация; СМА — средняя мозговая артерия; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; ТОКБ — Томская областная клиническая больница; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale (шкала инсульта Национального института здоровья).

Введение. Ишемический инсульт (ИИ) занимает лидирующие позиции в структуре причин инвалидизации и смертности населения, являясь важнейшей медико-социальной проблемой современного общества [1]. Увеличение доли пожилого населения и снижение среднего возраста заболеваемости ИИ повышают актуальность, увеличивают экономическое бремя, вызванное данным состоянием, и тем самым требуют постоянного совершенствования методов диагностики и лечения узаконной патологии [2].

Современные реперфузионные технологии включают системную тромболитическую терапию (сТЛТ), механическую тромбэкстракцию (МТЭ), и комбинацию этих способов — применение МТЭ после сТЛТ в случае ее безуспешности, получившую название этапной реперфузии, или «мост-терапии»

(англ. bridging therapy) [3, 4]. Метод сТЛТ является «золотым стандартом» лечения больных в острейшем периоде ИИ и получил широкое распространение в большинстве специализированных неврологических стационаров ввиду относительной простоты применения [5]. Однако сТЛТ менее эффективна по сравнению с МТЭ в достижении полноценной реканализации при ИИ вследствие проксимальной окклюзии крупных церебральных сосудов (внутренняя сонная артерия (ВСА), М1–М2-сегменты средней мозговой артерии (СМА), А1–А2-сегменты передней мозговой артерии (ПМА)) [6–11]. В связи с этим открытым остается вопрос о необходимости этапной реперфузии при выявлении проксимальной окклюзии, проведение которой следует из международных рекомендаций Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта вместо проведения изолированной МТЭ с целью уменьшения отсрочки до начала эндоваскулярного вмешательства и снижения риска развития нежелательных явлений (НЯ) [12–14].

Целью исследования являлся анализ эффективности методов реперфузионной терапии ИИ, в том числе этапной реперфузии, используемых в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2022 г.

Материал и методы. В рамках клинического исследования (КИ), одобренного локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета — заключение № 9454 от 27.04.2023, — была произведена ретроспективная оценка регистра пациентов с ИИ, получавших реперфузионную терапию в РСЦ ТОКБ с 2017 по 2022 г. Регистр включал 672 пациента с ИИ, 6 из которых были исключены из исследования, так как получили

специфическое лечение для устранения окклюзии церебральных сосудов, являющейся осложнением планового эндоваскулярного вмешательства. В итоговый анализ вошли данные 666 пациентов, поступивших в приемное отделение РСЦ ТОКБ в порядке скорой медицинской помощи или самообращения с внезапно возникшими симптомами ИИ.

Для проведения сТЛТ использовали алтеплазу (Актилизе®, «Boehringer Ingelheim», Германия) и со второй половины 2022 г. рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы (Фортелизин®, «Фермент», Россия), для МТЭ применялись стент-ретриверы Solitaire®, Trevo®, аспирационная система Penumbra®.

Изолированную МТЭ получали пациенты, имеющие противопоказания к сТЛТ, наиболее частыми из которых были прием антикоагулянтов, ранние признаки ишемии на нативной КТ головного мозга с оценкой по шкале ASPECTS < 7 баллов, позднее «терапевтическое окно» > 4,5 ч от начала симптомов. В ряде случаев направленную пациента на сТЛТ перед МТЭ при установленной проксимальной окклюзии по данным КТ-ангиографии препятствовал субъективный психологический барьер дежурного врача-невролога из-за опасения развития симптомной геморрагической трансформации (сГТ).

Параметрами, оцениваемыми в регистре, были возраст, пол, используемая методика артериальной реканализации, тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)) перед реперфузионной терапией и на момент выписки, время от начала инсульта до поступления в стационар, время от поступления до вмешательства, количество проведенных койко-дней, исход госпитализации и наличие геморрагической трансформации (ГТ) по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ), выписанных через 24 ч после вмешательства. Также в регистре содержалась информация о бассейне ИИ для пациентов, получивших МТЭ, подтвержденная по данным КТ или церебральной ангиографии. Оценка исходов госпитализации производилась в соответствии с 3 категориями: 1) улучшение или благоприятный исход — снижение выраженности неврологического дефицита на ≥ 4 баллов по шкале NIHSS; 2) без эффекта — увеличение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS либо его снижение на < 4 баллов; 3) смерть. Определение типов ГТ осуществляли в соответствии с Гейдельбергской классификацией, согласно которой выделяют геморрагический инфаркты 1-го и 2-го типа (ГИ-1 и ГИ-2), паренхиматозные гематомы 1-го и 2-го типа (ПГ-1 и ПГ-2), кровоизлияния вне зоны инфаркта или экстрааксиальные кровоизлияния [15]. сГТ была классифицирована как ГТ, приведшая к летальному исходу или нарастанию неврологического дефицита по шкале NIHSS ≥ 4 баллов на момент выписки.

Статистический анализ данных и графическое представление результатов выполнены с применением языка программирования R. Используются

стандартные возможности языка и библиотеки dplyr, gplots, corrplot, ggstatsplot, rstatix, PairedData, ggpubr. Количественные данные представлены в виде среднего значения (Mean) \pm стандартное отклонение (SD), медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR; Q1; Q3), качественные — в виде абсолютного числа и процентного соотношения. Для проверки соответствия полученных данных закону нормального распределения использовался тест Колмогорова–Смирнова, после чего первоначальная гипотеза была отвергнута, что потребовало применения методов непараметрического анализа. Для сравнения показателей, представленных в количественной шкале, использовался тест Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis). В случае выявления значимых различий применялись попарные сравнения с использованием поправки Бенджамини–Хочберга (Benjamini–Hochberg correction). Для анализа зависимых количественных показателей использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon rank sum test for dependent variables). Для сравнения показателей, представленных в номинальных шкалах, использовался тест Хи-квадрат Пирсона (Pearson chi-square test) с последующим post-hoc попарным сравнением с поправкой на ожидаемую долю ложных отклонений (false discovery rate, fdr) в случае выявления значимых различий. С целью выявления корреляций использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена (Spearman's rank correlation coefficient). Во всех случаях в качестве критерия статистической значимости использовался уровень $p < 0,050$.

Результаты. Характеристика пациентов, получивших специфическую терапию при ИИ, представлена в табл. 1. В исследуемых группах пациенты были однородны по полу и возрасту, не было выявлено отличий во времени от момента начала симптомов до поступления в стационар. Тяжесть неврологического дефицита перед вмешательством и на момент выписки была больше у пациентов, которым выполнялась МТЭ и сТЛТ + МТЭ, относительно пациентов, получивших сТЛТ.

Самая высокая летальность отмечена среди пациентов, прошедших МТЭ, она была достоверно выше по сравнению с пациентами, получившими сТЛТ ($p < 0,001$). При сравнении с пациентами из группы сТЛТ + МТЭ отмечена тенденция к более низкой летальности в группе комбинированного вмешательства ($p = 0,050$). Различий в показателях летальности между группами сТЛТ и сТЛТ + МТЭ не выявлено. Доля процедур, не способствующих существенному снижению неврологического дефицита к моменту выписки, была меньше в группе МТЭ по сравнению с группами сТЛТ ($p < 0,001$) и сТЛТ + МТЭ ($p = 0,034$). В частоте благоприятных исходов отличий между исследуемыми группами выявлено не было (рис. 1). Длительность госпитализации пациентов без учета умерших больных не отличалась между группами сТЛТ, МТЭ и сТЛТ + МТЭ ($p = 0,715$). У пациентов, получивших комбинированное вмешательство, время от поступления до инициации сТЛТ было сопоставимо с таковым в группе изолированной

Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от типа полученной реперфузионной терапии

Показатель	Тип вмешательства			Статистическая значимость
	сТЛТ (n = 505, 496 [@] + 9 ^{&})	МТЭ (n = 126)	сТЛТ + МТЭ ^{&} (n = 35, 24 [@] + 11 ^{&})	
Возраст, медиана [IQR], годы	67 [59,0; 75,0]	69 [60,5; 77,5]	69 [63,0; 76,7]	p = 0,131
Пол, n (%)				p = 0,433
мужской	290 (57,4)	72 (57,1)	16 (45,7)	
женский	215 (42,6)	54 (42,9)	19 (54,3)	
NIHSS до вмешательства, медиана [IQR], баллы	11 [8,0; 16,0]	18 [14,0; 25,0]*	18 [14,5; 20,0]*	p < 0,001 p сТЛТ-МТЭ < 0,001 p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ < 0,001 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,323
NIHSS при выписке, медиана [IQR], баллы	4 [2,0; 10,0]	6 [2,0; 14,0]*	6,5 [3,0; 13,0]*	p = 0,004 p сТЛТ-МТЭ = 0,032 p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ = 0,033 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,700
Частота геморрагической трансформации, n (%)				p = 0,012 p сТЛТ-МТЭ = 0,048 p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ = 0,161 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,984
ГИ-1	67 (13,3)	28 (22,2)*	9 (25,7)	
ГИ-2	18 (26,9)	6 (21,4)	3 (33,3)	
ПИ-1	27 (40,3)	14 (50)	3 (33,3)	
ПИ-2	5 (7,4)	1 (3,6)	0 (0)	
Экстрааксиальные кровоизлияния	17 (25,4)	3 (10,7)	3 (33,3)	
сГТ, n (%)	0 (0)	4 (14,3)	0 (0)	
сГТ, n (%)	30 (5,9)	21 (16,7)	5 (14,3)	p < 0,001 p STT-MT < 0,001 p STT-STT + MT = 0,210 p MT-STT + MT = 0,981
Число койко-дней без учета умерших пациентов, медиана [IQR], сут	14 [10,0; 17,0]	13,5 [11,0; 17,0]	13,0 [10,0; 22,0]	p = 0,715
Результаты госпитализации, n (%):				p < 0,001 p сТЛТ-МТЭ < 0,001; p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ = 0,992 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,050 p сТЛТ-МТЭ < 0,001; p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ = 0,993 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,034 p сТЛТ-МТЭ = 0,102 p сТЛТ-сТЛТ + МТЭ = 0,994 p МТЭ-сТЛТ + МТЭ = 0,992;
смерть	104 (20,6)	64 (50,8)*	9 (25,7)	
без эффекта	85 (36,6) [#]	22 (17,5)	14 (40,0) [#]	
улучшение	216 (42,8)	40 (31,7)	12 (34,3)	
Время от начала инсульта до поступления в стационар, медиана [IQR], мин	90 [60,25; 125,0]	100 [72,5; 126,0]	90 [60,0; 117,5]	p = 0,231
Время от поступления до сТЛТ, медиана [IQR], мин	45 [35,0; 60,0]	–	50,0 [32,5; 60,0]	p = 0,850
Время от поступления до МТЭ, медиана [IQR], мин	–	71,5 [55,0; 86,0]	80 [67,0; 120,0]	p = 0,083

Примечание: МТЭ — механическая тромбэкстракция; сГТ — симптомная ГТ; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; * — выявлена статистически значимая разница по сравнению с группой сТЛТ; [#] — выявлена статистически значимая разница по сравнению с группой МТЭ; [@] — количество пациентов, получивших Аклизе[®]; [&] — количество пациентов, получивших Фортелизин[®].

сТЛТ (p = 0,850), так же как и время от поступления до МТЭ по сравнению с группой изолированной МТЭ (p = 0,083).

Группа пациентов комбинированной терапии была сопоставима с пациентами других групп по встречаемости ГТ, а у пациентов, получивших МТЭ, встречаемость ГТ была больше по сравнению с пациентами, получившими сТЛТ (p = 0,048). ГИ-2 являлся наиболее распространенным типом ГТ в группах сТЛТ (27/67, 40,3%) и МТЭ (14/28, 50%), в группе комбинированного лечения ГТ в равной степени были представлены ГИ-1, ГИ-2, ПГ-2. Среди всех ГТ выявлено 4 случая экстрааксиальных кровоизлияний, все они были представлены субарахноидальным кровоизлиянием и зафиксированы у пациентов, получивших изолированную МТЭ (см.

табл. 1). Частота встречаемости сГТ была больше в группе МТЭ по сравнению с группой сТЛТ и не отличалась от таковой в группе сТЛТ + МТЭ. Показатели встречаемости сГТ в группах сТЛТ и комбинированного лечения были сопоставимы. Анализ встречаемости сГТ в зависимости от типа ГТ представлен в табл. 2. Так, при развитии ПГ-2 чаще наблюдали сГТ (p = 0,040), а при ГИ-1 — несимптомную ГТ (p < 0,001). ГИ-2, ПГ-1 и внемозговые ГТ не были ассоциированы с сГТ или несимптомной ГТ.

Группы МТЭ и сТЛТ + МТЭ были сопоставимы по локализации проксимальной окклюзии в магистральных церебральных артериях (табл. 3). В обеих группах самым распространенным вариантом расположения проксимальной окклюзии являлся М1-сегмент СМА.

Patients clinical and demographic characteristics depending on the type of reperfusion therapy received

Characteristic	Intervention type			Statistical significance
	STT (n = 505, 496 [@] + 9 ^{&})	MT (n = 126)	STT + MT (n = 35, 24 [@] + 11 ^{&})	
Age, median [IQR], years	67 [59.0; 75.0]	69 [60.5; 77.5]	69 [63.0; 76.7]	p = 0.131
Gender, n (%)				p = 0.433
male	290 (57.4)	72 (57.1)	16 (45.7)	
female	215 (42.6)	54 (42.9)	19 (54.3)	
NIHSS before intervention, median [IQR], point	11 [8.0; 16.0]	18 [14.0; 25.0]*	18 [14.5; 20.0]*	p < 0.001 p STT-MT < 0.001 p STT-STT + MT < 0.001 p MT-STT + MT = 0.323
NIHSS at discharge, median [IQR], point	4 [2.0; 10.0]	6 [2.0; 14.0]*	6.5 [3.0; 13.0]*	p = 0.004 p STT-MT = 0.032 p STT-STT + MT = 0.033 p MT-STT + MT = 0.700
Frequency of hemorrhagic transformation, n (%)				p = 0.012 p STT-MT = 0.048 p STT-STT + MT = 0.161 p MT-STT + MT = 0.984
HT-1	67 (13.3)	28 (22.2)*	9 (25.7)	
HT-2	18 (26.9)	6 (21.4)	3 (33.3)	
PH-1	27 (40.3)	14 (50)	3 (33.3)	
PH-2	5 (7.4)	1 (3.6)	0 (0)	
Extra-axial hemorrhages	17 (25.4)	3 (10.7)	3 (33.3)	
sHT, n (%)	0 (0)	4 (14.3)	0 (0)	
Number of bed days excluding deceased patients, median [IQR], day	30 (5.9)	21 (16.7)	5 (14.3)	p < 0.001 p STT-MT < 0.001 p STT-STT + MT = 0.210 p MT-STT + MT = 0.981
Hospitalization results, n (%)				p = 0.715
death	14 [10.0; 17.0]	13.5 [11.0; 17.0]	13.0 [10.0; 22.0]	
no effect	104 (20.6)	64 (50.8)*	9 (25.7)	p < 0.001 p STT-MT < 0.001; p STT-STT + MT = 0.992 p MT-STT + MT = 0.050 p STT-MT < 0.001 p STT-STT + MT = 0.993 p MT-STT + MT = 0.034 p STT-MT = 0.102; p STT-STT + MT = 0.994 p MT-STT + MT = 0.992
Improvement	185 (36.6) [#]	22 (17.5)	14 (40.0) [#]	
	216 (42.8)	40 (31.7)	12 (34.3)	
Time from stroke onset to admission to hospital, median [IQR], min	90 [60.25; 125.0]	100 [72.5; 126.0]	90 [60.0; 117.5]	p = 0.231
Time from admission to STT, median [IQR], min	45 [35.0; 60.0]	–	50,0 [32.5; 60.0]	p = 0.850
Time from admission to MT, median [IQR], min	–	71,5 [55.0; 86.0]	80 [67.0; 120.0]	p = 0.083

Note: MT — mechanical thrombectomy; STT — systemic thrombolytic therapy; sICH — symptomatic intracranial hemorrhage; * — statistically significant difference in comparison with the STT group; [#] — statistically significant difference in comparison with the MT group; [@] — number of patients who received Actilyse®; [&] — number of patients who received Fortelysine®.

Количество пациентов в каждой исследуемой группе в зависимости от сроков получения реперфузионной терапии представлено в табл.4.

Обсуждение. В настоящее время в РСЦ ТОКБ применяются все существующие способы специфического лечения ИИ, однако наиболее часто используемым методом реперфузионной терапии ИИ является сТЛТ. Это объясняется возможностью применения сТЛТ у пациентов с ИИ и малым неврологическим дефицитом (< 6 баллов по шкале NIHSS), чаще всего обусловленным дистальной окклюзией мелких кортикальных ветвей мозговых артерий, которые технически недоступны для МТЭ.

ИИ вследствие проксимальной окклюзии крупных церебральных артерий ассоциирован с развитием тяжелого неврологического дефицита

и повышенным риском неблагоприятного исхода. Результаты КИ действительно продемонстрировали более выраженный неврологический дефицит и высокую летальность у пациентов в группе МТЭ (50,8%) по сравнению с пациентами, получившими сТЛТ (20,6%). Важно отметить, что различие в летальности между группой комбинированной терапии (25,7%) и у пациентов, получивших изолированную МТЭ, достигло уровня статистической тенденции (p = 0,050). Это может говорить о благоприятном влиянии сТЛТ перед МТЭ на исход реканализации и клинического восстановления пациентов с ИИ, вызванных проксимальной окклюзией. Полученные данные согласуются с результатами метаанализа Н. Ghaith и соавт., продемонстрировавшими лучшие показатели выживаемости, полной реканализации

Таблица 2

Частота симптомной геморрагической трансформации в зависимости от типа геморрагической трансформации, n (%)

Тип ГТ	ГИ-1 (n = 27)	ГИ-2 (n = 44)	ПГ-1 (n = 6)	ПГ-2 (n = 22)	ГТ вне зоны инфаркта (n = 4)
Несимптомная ГТ	22 (81,5)	17 (38,6)	4 (66,6)	4 (18,2)	0 (0)
сГТ	5 (18,5)	27 (61,4)	2 (33,4)	18 (81,8)	4 (100)
Статистическая значимость	$p < 0,001$	$p = 0,914$	$p = 0,906$	$p = 0,040$	$p = 0,608$

Примечание: ГИ-1 — геморрагический инфаркт 1-го типа; ГИ-2 — геморрагический инфаркт 2-го типа; ГТ — геморрагическая трансформация; ПГ-1 — parenchymatous hematoma 1-го типа; ПГ-2 — parenchymatous hematoma 2-го типа; сГТ — симптомная ГТ.

Table 2

Occurrence of sICH depending on the type of HT, n (%)

Тип HT	HI-1 (n = 27)	HI-2 (n = 44)	PH-1 (n = 6)	PH-2 (n = 22)	HT outside the infarction zone (n = 4)
Asymptomatic HT	22 (81.5)	17 (38.6)	4 (66.6)	4 (18.2)	0 (0)
sICH	5 (18.5)	27 (61.4)	2 (33.4)	18 (81.8)	4 (100)
Statistical significance	$p < 0.001$	$p = 0.914$	$p = 0.906$	$p = 0.040$	$p = 0.608$

Note: HI-1 — hemorrhagic infarction type 1; HI-2 — hemorrhagic infarction type 2; HT — Hemorrhagic transformation; PH-1 — parenchymal hematoma type 1; PH-2 — parenchymal hematoma type 2; sICH — symptomatic intracranial hemorrhage.

Таблица 3

Встречаемость проксимальной окклюзии различной локализации, n (%)

Локализация	ВВБ	ВСА	M1 сегмент СМА	M2 сегмент СМА	Тандемная окклюзия	Статистическая значимость
МТЭ	11 (8,7)	25 (19,8)	50 (39,7)	23 (18,3)	17 (13,5)	$p = 0,411$
сТЛТ + МТЭ	4 (11,4)	5 (14,3)	13 (37,1)	11 (31,4)	2 (5,8)	

Примечание: ВВБ — вертебробазилярный бассейн; ВСА — внутренняя сонная артерия; МТЭ — механическая тромбэкстракция; СМА — средняя мозговая артерия; сТЛТ — системная тромболитическая терапия.

Table 3

Occurrence of proximal occlusion of various localization, n (%)

Localization	VBB	ICA	MCA M1	MCA M2	Tandem occlusion	Statistical significance
MT	11 (8.7)	25 (19.8)	50 (39.7)	23 (18.3)	17 (13.5)	$p = 0.411$
STT + MT	4 (11.4)	5 (14.3)	13 (37.1)	11 (31.4)	2 (5.8)	

Note: VBB — vertebrobasilar basin; ICA — internal carotid artery; MCA — middle cerebral artery; MT — mechanical thrombectomy; STT — systemic thrombolytic therapy.

Таблица 4

Распределение пациентов в соответствии с временными интервалами проведения реперфузионной терапии, n (%)

Сроки проведения реперфузионной терапии	сТЛТ (n = 505)	МТЭ (n = 126)	сТЛТ + МТЭ (n = 35)
до 4,5 ч	489 (96,8)	109 (86,5)	33 (94,3)*/26 (74,3)#
4,5–6 ч	9 (1,8)	7 (5,5)	5 (14,3)#
6–24 ч	0	5 (4,0)	2 (5,7)#
ИИ во время сна	7 (1,4)	5 (4,0)	2 (5,7)*/2 (5,7)#

Примечание: ИИ — ишемический инсульт; МТЭ — механическая тромбэкстракция; СМА — средняя мозговая артерия; сТЛТ — системная тромболитическая терапия; * — число пациентов, получивших сТЛТ в составе этапной реперфузии; # — число пациентов, получивших МТЭ в составе этапной реперфузии.

Table 4

Distribution of patients according to time intervals of reperfusion therapy, n (%)

Time intervals for reperfusion therapy	STT (n = 505)	MT (n = 126)	STT + MT (n = 35)
up to 4.5 h	489 (96.8)	109 (86.5)	33 (94.3)*/26 (74.3)#
4.5–6 h	9 (1.8)	7 (5.5)	5 (14.3)#
6–24 h	0	5 (4.0)	2 (5.7)#
IS while sleeping	7 (1.4)	5 (4.0)	2 (5.7)*/2 (5.7)#

Note: IS — ischemic stroke; MT — mechanical thrombectomy; STT — systemic thrombolytic therapy; * — number of patients who received STT as part of bridging therapy; # — number of patients who received MT as part of bridging therapy.

и функционального исхода у пациентов после этапной реперфузии по сравнению с изолированной МТЭ [16]. Однако данные некоторых других исследований не подтвердили преимуществ использования «мост-терапии» [17].

Предполагается, что введение внутривенных тромболитиков создает условия для более эффективного воздействия на внутриартериальный тромб в ходе проведения МТЭ за счет снижения его объема и плотности. Также уменьшение размеров сгустка способствует частичному восстановлению кровотока в зоне критической гипоперфузии, ограничивая рост ядра ишемии, а при наличии сопутствующей окклюзии дистальных отделов сосудистого русла увеличению коллатерального кровообращения, что в свою очередь недостижимо при проведении изолированной МТЭ [18].

В качестве основного возможного нежелательного явления (НЯ) сТЛТ перед МТЭ описан повышенный риск развития внутричерепных кровоизлияний после инвазивного вмешательства [19]. В проведенном КИ частота как ГТ, так и сГТ между группами МТЭ и комбинированной терапии не отличалась, что свидетельствует о сопоставимости профилей безопасности этих методов реперфузии. Другим потенциальным НЯ сТЛТ при этапной реперфузионной терапии является большая вероятность дистальной тромбоэмболии вследствие фрагментации внутрисосудистого сгустка при МТЭ [19]. К сожалению, указанное НЯ не оценивалось в настоящей работе, что ограничивает возможность сравнения информации с данными реальной клинической практики.

Дополнительным фактором, ограничивающим применение комбинированного лечения ИИ

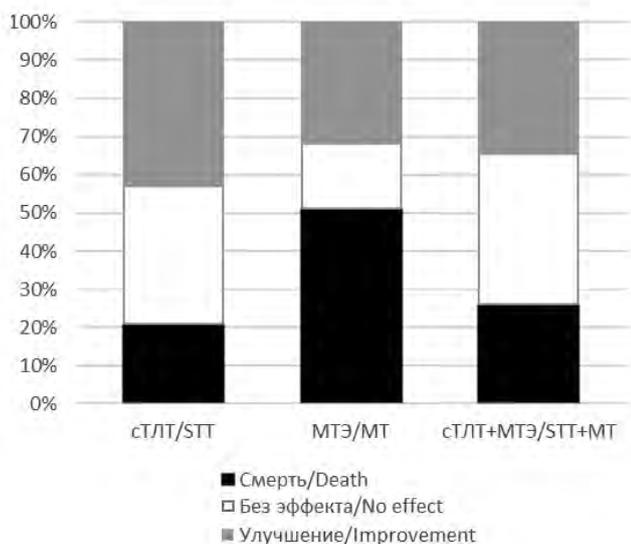


Рис. 1. Исходы госпитализации в соответствии с видом реперфузионной терапии

Примечание: МТЭ — механическая тромбэкстракция; сТЛТ — системная тромболитическая терапия

Fig. 1. Outcomes of hospitalization according to the type of reperfusion therapy

Note: MT — mechanical thrombectomy; STT — systemic thrombolytic therapy

вследствие проксимальной окклюзии, может стать задержка МТЭ из-за проведения сТЛТ. Использование алтеплазы предполагает расчет дозы тромболитика и его последовательное (болusное и инфузионное) введение на протяжении 1 ч. В связи с этим важную роль приобретают тромболитики, внутривенное введение которых осуществляется болusно в единой терапевтической дозе. Применение таких тромболитиков позволяет сократить промежуток, необходимый для инициации сТЛТ, и существенно уменьшить общее время введения препарата, что приводит к скорейшему старту МТЭ при неэффективности сТЛТ. Рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, является примером такого тромболитического средства. Предварительный сравнительный анализ продемонстрировал, что его применение значительно уменьшает время от начала сТЛТ до МТЭ по сравнению с алтеплазой (55,0 [35,0; 62,5] мин ($n = 11$) против 90,0 [65,0–136,0] мин ($n = 24$), $p = 0,004$).

В проведенном КИ все ГТ вне зависимости от типа были отнесены к сГТ при смерти пациента в ходе госпитализации. Дополнительный анализ 5 случаев ГИ-1, идентифицированной как сГТ, выявил, что в 4 из 5 случаев летальный исход наступил вследствие формирования очага ишемии с развитием отека мозга, и в 1 случае был обусловлен тромбоэмболией легочной артерии.

Ограничения исследования. Основным ограничением КИ являются его ретроспективный характер и невозможность анализа всех желаемых параметров (отсутствие в регистре данных о реканализационном статусе после применения реперфузионной методики по модифицированной шкале восстановления перфузии (Modified treatment in cerebral ischemia (mTICI)), информации о функциональном статусе пациентов с ИИ по шкале Рэнкина, состоянии пациентов после выписки и наличии сопутствующей коморбидной патологии, что ограничивает полноту выводов об эффективности, в том числе долгосрочной исследуемых подходов к лечению ИИ.

Заключение. сТЛТ является терапией первой линии и ее следует незамедлительно проводить всем пациентам с ИИ при отсутствии противопоказаний к ее проведению, независимо от диаметра пораженного сосуда. Несмотря на это, в настоящее время рассматривается вопрос о преимуществах комбинированного лечения по сравнению с изолированной МТЭ, а данные завершившихся испытаний неоднозначны. Результаты проведенного ретроспективного анализа выявили сопоставимый профиль эффективности и безопасности этапной реперфузионной терапии и изолированной МТЭ. Отмечена тенденция к меньшему количеству летальных исходов при использовании комбинированного вмешательства в лечении ИИ, что может свидетельствовать о благоприятном эффекте последнего. Необходим дальнейший анализ регистра с учетом новых случаев реперфузионной терапии для получения более убедительных заключений.

Для улучшения результатов специфического лечения пациентов с ИИ вследствие проксимальной окклюзии будет целесообразно увеличить доступность расширенной нейровизуализации и пропускную способность рентген-операционной, усовершенствовать существующую внутривенную маршрутизацию пациентов с ИИ, а также регулярно повышать квалификацию дежурных врачей-неврологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФ «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение № 23-25-00342 от 17.01.2023.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W., Chamberlain A.M., Chang A.R., Cheng S. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):67492. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000058>
2. Béjot Y., Bailly H., Graber M., Garnier L., Laville A., Dubourget L. et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1–2):78–85. <https://doi.org/10.1159/000492820>
3. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(24):1581–1587. <https://doi.org/10.1056/NEJM199512143332401>
4. Савелло А.В., Свистов Д.В., Сорокоумов Д.А. Внутрисосудистые методы лечения ишемического инсульта: современное состояние и перспективы. *Неврология Нейропсихиатрия Психосоматика*. 2015;7(4):42–49. [Savello A.V., Svistov D.V., Sorokoumov D.A. Intravascular methods of treatment of ischemic stroke: current state and prospects. *Neurology Neuropsychiatry Psychosomatics*. 2015;7(4):42–49. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2015-4-42-49>
5. Herpich F., Rincon F. Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020;48(11):1654–1663. <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004597>
6. Berkhemer O.A., Fransen P., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):11–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
7. Campbell B.C.V., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N. et al. EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1009–1018. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414792>
8. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J. et al. ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1019–1030. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414905>
9. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A. et al. REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296–2306. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503780>
10. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.-C., Levy E., Pereira V.M. et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285–2295. doi:10.1056/NEJMoa1415061
11. Ansari J., Triay R., Kandregula S., Adeeb N., Cuellar H., Sharma P. Endovascular Intervention in Acute Ischemic Stroke: History and Evolution. *Biomedicines*. 2022;10(2):418. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020418>
12. Katsanos A.H., Turc G., Psychogios M., Kaesmacher J., Palaodimou L., Stefanou M.I. et al. Utility of Intravenous Alteplase Prior to Endovascular Stroke Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis of RCTs. *Neurology*. 2021;97(8):e777–e784. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012390>
13. Zheng W., Lei H., Lin X., Liu N., Tang Y., Wu J. et al. Intravenous thrombolysis prior to endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Neuro Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022;43(10):5993–6002. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06233-2>
14. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344–418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
15. von Kummer R., Broderick J.P., Campbell B.C.V., Demchuk A., Goyal M., Hill M.D. et al. The Heidelberg Bleeding Classification. *Stroke*. 2015;46(10):2981–2986. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>
16. Ghaith H.S., Elfil M., Gabra M.D., Nawar A.A., Abd-Alkhalq M.S., Hamam K.M. et al. Intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion; should we cross that bridge? A systematic review and meta-analysis of 36,123 patients. *Neuro Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2022;43(11):6243–6269. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06283-6>
17. Jang K.M., Choi H.H., Jang M.J., Cho Y.D. Direct Endovascular Thrombectomy Alone vs. Bridging Thrombolysis for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Meta-analysis. *Clinical neuro-radiology*. 2022;32(3):603–613. <https://doi.org/10.1007/s00062-021-01116-z>
18. Sairanen T., Ritvonen J. Should we thrombolys prior to endovascular treatment in acute stroke? *Clinical neurology and neurosurgery*. 2019;177:117–122. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.10.012>
19. Wang X., Ye Z., Busse J.W., Hill M.D., Smith E.E., Guyatt G.H. et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase for acute ischemic stroke due to large vessel occlusion: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Stroke and vascular neurology*. 2022;7(6):510–517. <https://doi.org/10.1136/svn-2022-001547>