

На правах рукописи

**Толмачев Артем
Павлович**

**Клинико-инструментальные предикторы эффективности и
безопасности реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим
инсультом в вертебрально-базилярной системе.**

14.01.11 Нервные болезни.

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шамалов Николай Анатольевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Виноградов Олег Иванович

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии с курсом нейрохирургии института усовершенствования врачей, заведующий

доктор медицинских наук, профессор

Вознюк Игорь Алексеевич

заместитель директора по научной работе ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Ведущее учреждение:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», г. Москва.

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.072.09 на базе ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; и на сайте: www.rsmu.ru

Автореферат разослан « » _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А.Н.Боголепова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Заболевания сердечно-сосудистой системы являются одной из ведущих причин смертности и инвалидизации населения в РФ и других странах. Острые нарушения мозгового кровообращения характеризуются частым развитием тяжелых двигательных и когнитивных нарушений (Стаховская Л.В., Клочихина О.А., Богатырева М.Д. и др., 2013).

Ишемические инсульты в вертебрально-базилярной системе составляют 15-20% от всех ишемических инсультов, являются трудно диагностируемым и тяжелым вариантом заболевания. При этом, острая окклюзия базилярной артерии является наиболее тяжелым вариантом инсульта этой локализации и составляет до 4% от всех ишемических инсультов (Stacie L. Demel et al., 2015).

Системная ТЛТ остается «золотым стандартом» реперфузионной терапии. Так как, даже в случае рассмотрения возможности выполнения механических эндоваскулярных методов лечения у пациентов, соответствующих критериям проведения системной ТЛТ, необходимо выполнение именно ее, согласно обновленным в 2015 году Североамериканским рекомендациям по лечению острого инсульта (Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al., 2015).

Существует ряд особенностей структур ствола головного мозга и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих параметры реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в ВБС (Parsons M.W., Barber P.A., Chalk J. et al., 2002).

Таким образом, для достижения более высоких показателей эффективности и безопасности проведения реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе показан более дифференцированный подход в отличие от пациентов с ишемическим инсультом в каротидной системе.

Целью настоящего исследования являлось выявление клинических и инструментальных предикторов эффективности и безопасности

реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе.

Задачи исследования

1. Уточнить особенности проведения тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе по сравнению с пациентами с каротидной локализацией очага поражения.
2. Выявить факторы, ассоциированные с развитием летального исхода у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе при проведении тромболитической терапии.
3. Выявить факторы, влияющие на эффективность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе.
4. Определить особенности в частоте развития геморрагических осложнений после проведения тромболитической терапии у пациентов с инсультом в вертебрально-базилярной системе.

Научная новизна

1. Впервые проведено исследование предикторов эффективности и безопасности тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе в сопоставлении с пациентами с ишемическим инсультом в каротидной системе и проведенным системным тромболизисом, а так же с пациентами с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, которым тромболитическая терапия не проводилась.
2. Показана важность использования шкалы rs-ASPECTS в острейшем периоде ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе с целью прогнозирования течения и исхода заболевания.
3. Подтверждена безопасность тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе. Проведен сравнительный анализ частоты развития геморрагической трансформации у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе,

которым проводилась тромболитическая терапия с пациентами той же локализации без проведенной реперфузии и пациентами с ишемическим инсультом в каротидной системе, которым выполнялся системный тромболизис.

4. Выявлены предикторы функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина на 90 сутки от начала заболевания у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, которым проводилась тромболитическая терапия.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, которым проводилась тромболитическая терапия по сравнению с пациентами с каротидной локализацией ишемического инсульта и проведенным системным тромболизисом достоверно чаще выявляются хорошие и удовлетворительные функциональные исходы по модифицированной шкале Рэнкина на 90 сутки заболевания.
2. Хорошее функциональное восстановление при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе ассоциировано с отсутствием сахарного диабета 2 типа, уровнем глюкозы менее 6,05 ммоль/л при поступлении, отсутствием атеротромботического варианта, любых стенозов, дисфагии и поражения III, IV и VI пары черепных нервов в дебюте заболевания.
3. Увеличение уровня глюкозы на 4,52 ммоль/л и более через 24 часа от момента поступления, концентрация холестерина менее 3,92 ммоль/л при поступлении ассоциированы с развитием летального исхода, а увеличение уровня глюкозы на 4,21 ммоль/л и более через 24 часа от момента поступления — с развитием прогрессивного течения ишемического инсульта.
4. Фактором, ассоциированным с развитием летального исхода и прогрессивного течения заболевания, является уменьшение суммы баллов по шкале rs-ASPECTS через 24 часа от момента поступления на 4 и более.

5. Проведение системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе приводит к меньшей частоте геморрагической трансформации очага поражения по сравнению с пациентами с каротидной локализацией очага поражения и не увеличивает частоту ее развития по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, которым реперфузия не проводилась.

Внедрение результатов работы в практическое здравоохранение

Результаты научного исследования внедрены в практику работы отделений нейрореанимации и неврологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городской клинической больницы №31 Департамента здравоохранения города Москвы» и Государственного бюджетного учреждения Департамента здравоохранения города Москвы «Госпиталя для ветеранов войн №3 Департамента здравоохранения города Москвы».

Апробация работы

Материалы диссертации доложены, обсуждены и одобрены на III Российском Международном Конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» в октябре 2014 года.

Апробация работы состоялась на заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (протокол № 64 от 23 января 2018 года)

Личное участие автора

Автор самостоятельно разработал дизайн исследования, провел клиническое и инструментальное обследование пациентов с последующей интерпретацией полученных результатов, используя, в том числе, методы

статистической обработки данных. В результате исследования автором сформулированы выводы и практические рекомендации, проанализированы отечественные и зарубежные работы по реперфузионной терапии и подготовлены необходимые публикации по теме диссертации.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ в изданиях, рекомендуемых ВАК РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 187 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающего 124 библиографических источников, в том числе 27 отечественных и 97 иностранных публикаций. Диссертация иллюстрирована 47 таблицами и 34 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 109 пациентов (65 мужчин и 44 женщины) с острым ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной и каротидной системах в возрасте от 37 до 90 лет (Me – 65,6 лет). Среди пациентов преобладали мужчины, большая часть которых находилась в возрасте от 61 до 80 лет.

В соответствии с поставленной целью и задачами было сформировано 3 группы:

1. Группа 1 (N=30) – больные с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе с проведенной реперфузионной терапией.

2. Группа 2 (N=38) – пациенты с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, которым не проводилась реперфузионная терапия.

3. Группа 3 (N=41) – пациенты с ишемическим инсультом в каротидной системе, которым проводилась реперфузионная терапия.

Критерии включения в группу 1 (ТЛТ ВБС) и группу 3 (ТЛТ ВСА) и исключения из данных групп соответствовали показаниям и противопоказаниям для проведения ТЛТ по рекомендациям АНА/ASA от 2015 года (Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al., 2015).

Критерии включения в группу 2 (ВБС без ТЛТ):

Ишемический инсульт в вертебрально-базилярной системе не более 3-х суток давности и любой тяжести.

Диагноз ишемического инсульта в вертебрально-базилярной системе устанавливали на основании предъявляемых пациентом жалоб, данных анамнеза, клинической осмотра, результатов нейровизуализации и ультразвуковых методов исследования. Патогенетический вариант ишемического инсульта определялся на основании критериев TOAST (Harold P., Adams Jr. et al., 1993), по данным которых выделялись атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, другой известной этиологии и неуточненный патогенетический вариант. Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести состояния.

Для объективной оценки тяжести состояния пациентов, выраженности очагового неврологического дефицита и оценки динамики клинических данных использовалась бальная шкала NIHSS (Brott T. et al., 1989). У всех пациентов исследование соматического статуса, а также оценку выраженности неврологического дефицита по NIHSS проводили при поступлении в стационар (1 сутки заболевания), через 24 часа (2 сутки заболевания), на 3-и, 5-е, 7-е, 14-е, и 21-е сутки от дебюта заболевания. В группе пациентов с проведенным системным тромболизисом оценка соматического статуса и неврологического дефицита по NIHSS осуществляли в соответствии с рекомендациями ASA: при

поступлении, затем каждые 15 минут во время проведения ТЛТ, далее каждый час в течение суток.

Определение степени неврологического дефицита по NIHSS проводилась по стандартной схеме: отсутствие неврологического дефицита оценивалось как 0 баллов; от 1 до 6 баллов – легкий неврологический дефицит; от 7 до 13 баллов включительно – неврологический дефицит средней степени тяжести; ≥ 14 баллов – выраженный неврологический дефицит, соответствующий инсульту высокой степени тяжести (Brott T. et al., 1989).

Оценку степени функционального восстановления проводили на 7, 14, 21 и 90-е сутки с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (Bonita R., Beaglehole R., 1988). При этом за 0 баллов принимали отсутствие неврологического дефицита, а максимальная оценка в 6 баллов – соответствовала летальному исходу.

Оценку функциональной независимости пациента производили на 7, 14 и 21-е сутки при помощи индекса Бартел (Mahoney F.I., Barthel D.W., 1965). Суммарный балл - 100. Показатели от 0 до 45 баллов соответствует полной зависимости (плохой исход), от 50 до 70 баллов - умеренной зависимости (удовлетворительный исход), от 75 до 100 баллов – умеренному снижению неврологических функций с наличием незначительной зависимости или ее отсутствием (хороший исход).

Для диагностики инфаркта головного мозга использовались компьютерная томография, КТ-ангиография и магнитно-резонансная томография.

На основании результатов КТ головного мозга при поступлении пациента в стационар устанавливался характер инсульта – ишемический или геморрагический. При этом на всех срезах оценивались как гипер- гипо- и изоденсивные очаги, так и признаки, обусловленные смещением мозговых структур и деформацией ликворных пространств – желудочковой системы и цистерн мозга.

Для оценки внутричерепных изменений, а также для диагностики геморрагических осложнений проводилось повторное КТ-исследование на 2-3 сутки заболевания. В группе больных с проведенной тромболитической терапией в соответствии с требованиями ASA КТ-исследование головного мозга проводилось через 24 часа после ТЛТ, а случае ухудшения состояния пациента во время или в течение 24 часов после ТЛТ – в экстренном порядке.

Оценка ранних КТ-признаков проводилась с помощью шкалы *pc-ASPECTS* для группы 1 (ТЛТ ВБС) и группы 2 (ВБС без ТЛТ). Для группы 3 (ТЛТ ВСА) использовалась шкала *ASPECTS*. Производилось определение количества баллов по данным шкалам у каждого пациента при поступлении и определение декремента/инкремента балла на 2 сутки (Voelkel N., Hubert N.D., Backhaus R. et al., 2017; Puetz V., Dzialowski I., Hill M.D. et al., 2009).

Геморрагическая трансформация диагностировалась, основываясь только на результатах КТ головного мозга с использованием классификации научно-исследовательской группы ECASS (Fiorelly M. et al., 1999).

Кроме того, выделялась симптомная и асимптомная геморрагическая трансформация. При симптомной геморрагической трансформации в неврологическом статусе больного выявлялось нарастание суммарного балла по NIHSS на 4 и более. Асимптомная - геморрагическая трансформация без клинического ухудшения (Fiorelly M. et al., 1999).

Для нейровизуализации субтенториальных структур на 5-7 сутки заболевания проводилась МРТ головного мозга. Объем зоны инфаркта рассчитывался по формуле $(A \times B \times C) : 2$, где А – максимальная высота, В – максимальная длина, С - максимальная ширина.

Стеноокклюзирующие поражения экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий и артерий внутричерепной локализации выявлялись с помощью ультразвукового дуплексного сканирования и мультиспиральной КТ-ангиографии. С помощью данных методов определялись этиология поражения, локализация, а также выраженность редукции просвета артерий ВБС.

Ультразвуковое и транскраниальное дуплексное сканирование БЦА выполнялись всем пациентам в день поступления в стационар, а также, для оценки динамики сосудистого статуса, на 3-5 сутки от начала заболевания.

Для подтверждения сосудистых поражений артерий ВБС по результатам ультразвукового дуплексного сканирования, на 2-3 сутки от начала заболевания проводилась КТ-ангиография. Полученные изображения обрабатывались в программе OsiriX: строились MIP-изображения, удалялись костные структуры и выполнялась 3D реконструкция сосудов.

Лабораторные методы исследования, у пациентов всех трех групп, включали в себя выполнение: общего анализа крови, биохимического анализа крови и определение результатов коагулограммы (АЧТВ, ПВ, ПТИ, МНО и фибриноген).

Для всех показателей производилось определение декремента/инкремента величин на 2, 3, 5 и 7 сутки.

Проведение ТЛТ препаратом rt-PA осуществлялось по стандартной схеме в дозировке 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза – 90 мг); 10% дозы вводилось в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 минуты, оставшаяся часть (90%) – внутривенно в течение часа через шприцевой дозатор.

Каждые 15 минут во время проведения ТЛТ и каждые 60 минут в течение последующих 23 часов после тромболизиса контролировалась динамика неврологического статуса с использованием шкалы инсульта NIH. Контроль артериального давления осуществлялся в течение 2х часов от начала ТЛТ – каждые 15 минут; следующие 6 часов – каждые 30 минут; в последующие 16 часов – каждые 60 минут. На протяжении всего времени от начала ТЛТ до конца первых суток проводилось мониторирование частоты сердечных сокращений, частоты дыхательных движений, температуры тела, сатурации (таблица 1. Дизайн исследования).

Категориальные переменные сравнивали с помощью теста хи-квадрат и знакового критерия Уилкоксона, а для непрерывных переменных использовали *t*-тест или критерий суммы рангов Уилкоксона (Манна–Уитни) в зависимости

от нормальности распределения. Ассоциацию между непрерывными переменными оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена. С целью выявления предикторов использовался метод бинарной логистической регрессии с определением достоверной значимости (p), отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ). С помощью построения ROC-кривых определяли пороговые значения предикторов. Наличие или отсутствие предиктора ассоциировано с развитием исследуемого фактора так же определялось по результатам ROC-анализа. Все вычисления проводили с использованием программного обеспечения SPSS 20.0. Значение вероятности $<0,05$ (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость.

Методика обследования пациентов представлена в дизайне исследования (таблица 1).

Таблица 1. Дизайн исследования

Оценка соматического статуса, АД, ЧСС	Поступление, 2, 3, 5, 7, 14, 21 сутки
TOAST	Поступление
NIHSS	Поступление, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 минут; 6, 12 часов; 2, 3, 5, 7, 14, 21 сутки
Общий анализ крови; Б/Х анализ крови; коагулограмма	Поступление, 2, 3, 5, 7 сутки
Бесконтрастная КТ	Поступление, 2 сутки
КТА	Поступление, 2 сутки
МРТ	5 сутки
ДС БЦА	Поступление, 2 и 5 сутки
Индекс Бартел	7, 14, 21 сутки
Мод. шкала Рэнкин	7, 14, 21, 90 сутки
Летальность	Поступление, 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120 минут; 6, 12 часов; 2, 3, 5, 7, 14, 21, 90 сутки

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности и безопасности реперфузионной терапии были определены предикторы летального исхода, прогрессивного течения ИИ и развития хорошего исхода по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) на 21 сутки и спустя 3 месяца от развития ИИ, а так же по индексу Бартел на 21 сутки. Оценка проводилась у пациентов всех 3 групп.

Оценка предикторов исходов заболевания для качественных критериев проводилась с помощью метода бинарной логистической регрессии с определением достоверности развития события (p), отношения шансов (ОШ) и доверительных интервалов (95% ДИ). Для выявления прогностических пороговых значений для количественных критериев использовался ROC-анализ путем определения значения с максимальным уровнем чувствительности и специфичности.

Факторы, ассоциированные с развитием летального исхода

При выявлении предикторов летального исхода у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) было установлено, что достоверную значимость имеют концентрация фибриногена более 3,45 г/л, факт наличия ранних КТ-признаков ИИ, балл по NIHSS при поступлении более 15, концентрация креатинина менее 79 мкмоль/л, локализации очага инсульта.

Одним из значимых предикторов летального исхода у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) была концентрация фибриногена более 3,45 г/л ($p=0,043$; ОШ=0,063; 95%ДИ 0,04-0,915), а также факт наличия ранних КТ-признаков ишемического инсульта ($p=0,024$, ОШ=4,00, 95%ДИ 1,205-13,283), причем не было выявлено достоверных отличий по каждому отдельному признаку, согласно шкале rs -ASPECTS, что показывает, что прогностическую ценность для развития летального исхода имеет не отдельно взятый признак, а сочетание нескольких ранних КТ-признаков ишемического инсульта, сумма баллов по шкале rs -ASPECTS менее 6 ($p=0,030$, ОШ=0,521, 95%ДИ 0,289-0,940).

Балл по шкале NIHSS при поступлении более 15 ($p=0,015$, ОШ=0,058, 95%ДИ 0,006-0,578) был ассоциирован с риском летального исхода у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ).

Концентрация креатинина менее 79 мкмоль/л ($p=0,042$, ОШ=5,099, 95%ДИ 1,057-24,586) была одним из предикторов летального исхода у пациентов группы 2.

Локализация очага инсульта также была значимым критерием летального исхода ($p=0,017$, ОШ=5,884, 95%ДИ 1,365-25,371) с наибольшим показателем летальности у пациентов с поражением продолговатого мозга и сочетанным поражением нескольких структур ВБС, а так же сегмента поражения сосудов ВБС, с наибольшим показателем летальности у пациентов с поражением ОА и сочетанным поражением V3-V4 ПА и ОА ($p=0,048$, ОШ=3,785, 95% ДИ 1,012-14,155).

У пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) предикторами летального исхода были: сумма баллов по NIHSS при поступлении более 12, объем очага поражения, уровень холестерина плазмы крови менее 3,92 ммоль/л, локализация поражения, инкремент концентрации глюкозы на 2 сутки 4,52 и более и декремент суммы баллов по rs-ASPECTS на 2 сутки 4 и более.

При сумме баллов по NIHSS при поступлении более 12 у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) достоверно чаще отмечалось развитие летального исхода ($p=0,002$, ОШ=1,536, 95%ДИ 1,166-2,022).

Объем очага поражения вещества головного мозга более 19 см³ также был ассоциирован с развитием летального исхода у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) ($p=0,034$, ОШ=1,042, 95%ДИ 1,003-1,083).

Уменьшение количества баллов по шкале rs-ASPECTS на 2 сутки на 4 и более так же имело высокую значимость для развития летального исхода ($p=0,004$, ОШ=1,068, 95%ДИ 1,021-1,118).

Концентрация холестерина плазмы крови менее 3,92 ммоль/л так же была ассоциирована с развитием летального исхода у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) ($p=0,004$, ОШ=5,06, 95%ДИ 1,68-15,20).

Предиктором летального исхода у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) являлось так же увеличение концентрации глюкозы плазмы крови на 2 сутки (инкремент) на 4,52 и более ($p=0,022$, ОШ=0,741, 95%ДИ 0,573-0,958).

Локализация поражения также была значимым предиктором летального исхода ($p=0,029$, ОШ=2,749, 95%ДИ 1,108-6,824) как и у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) (таблица 2).

Таблица 2. Предикторы летального исхода у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) ($n=30$) и группы 2 (ВБС без ТЛТ) ($n=38$)

Группа 1 (ТЛТ ВБС)				Группа 2 (ВБС без ТЛТ)			
Показатель	p	ОШ	95%ДИ	Показатель	p	ОШ	95%ДИ
Инфаркт миокарда в анамнезе	0,011	0,073	0,010-0,543	Фибриноген (3,35 г/л и более)	0,043	0,063	0,04-0,915
Инсульт в анамнезе	0,049	0,139	0,019-0,992	Ранние КТ-признаки	0,024	4,00	1,205-13,283
Возраст	0,010	1,292	1,063-1,569	рс-ASPECTS (менее 6)	0,030	0,521	0,289-0,940
Балл по NIHSS при поступлении	0,002	1,536	1,166-2,022	Балл по NIHSS при поступлении	0,015	0,058	0,006-0,578
Объем очага	0,034	1,042	1,003-1,083	Объем очага	0,014	16,230	1,750-150,549
Локализация очага	0,029	2,749	1,108-6,824	Локализация очага	0,017	5,884	1,365-25,371
Инкремент глюкозы на 2 сутки (4,52 и более)	0,022	0,741	0,573-0,958	Сегмент поражения сосудов ВБС	0,048	3,785	1,012-14,155
Декремент рс-ASPECTS на 2 сутки (4 и более)	0,004	1,068	1,021-1,118	Креатинин менее 79 мкмоль/л	0,042	5,099	1,057-24,586

Факторы, ассоциированные с развитием прогрессивного течения ишемического инсульта

Предикторами развития прогрессивного течения ИИ у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) были: уровень глюкозы крови выше 7,15 ммоль/л ($p=0,046$, ОШ=0,760, 95%ДИ 0,575-0,979), факт наличия ранних КТ-признаков ИИ ($p=0,013$, ОШ=0,290, 95%ДИ 0,109-0,774), балл по шкале рс-ASPECTS менее 7 ($p=0,048$, ОШ=1,704, 95% ДИ 1,004-2,892) и декремент балла по шкале рс-ASPECTS на 2 сутки 4 и более баллов ($p=0,033$, ОШ=7,083, 95% ДИ 1,172-42,793).

Прогрессивное течение значительно чаще развивалось у пациентов с поражением основной артерии ($p=0,007$, ОШ=1,220, 95%ДИ 1,057-1,408), сочетанным поражением V3-V4 сегмента ПА и основной артерии ($p=0,038$, ОШ=11,250, 95%ДИ 1,146-110,461) и объемом очага поражения более 22 см³ ($p=0,036$, ОШ=0,910, 95%ДИ 0,834-0,994).

У пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) предиктором развития прогрессивного течения ИИ были: перенесенный ИИ в анамнезе ($p=0,015$, ОШ=17,576, 95%ДИ 1,734-178,164), локализация очага поражения ($p=0,028$, ОШ=0,336, 95%ДИ 0,127-0,891), поражение основной артерии ($p=0,014$, ОШ=22,500, 95%ДИ 1,862-271,938), объем очага поражения более 19 см³ ($p=0,009$, ОШ=0,945, 95%ДИ 0,906-0,986), декремент суммы баллов по шкале рс-ASPECTS 4 и более ($p=0,025$, ОШ=0,337, 95%ДИ 0,130-0,874), уровень холестерина плазмы крови менее 3,86 ммоль/л ($p=0,025$, ОШ=21,99, 95%ДИ 7,98-60,58) и увеличение концентрации глюкозы в плазме крови на 2 сутки на 4,21 и более ($p=0,003$, ОШ=1,040, 95%ДИ 1,013-1,067).

Результаты были схожи с таковыми у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ), что показывает, что данные предикторы скорее характерны для пациентов с ИИ в ВБС и не имеют прямую связь с проводимой ТЛТ, в отличие от ранних КТ-признаков ИИ ($p=0,013$, ОШ=0,290, 95%ДИ 0,109-0,774) и балла по шкале рс-ASPECTS менее 8 ($p=0,048$, ОШ=1,704, 95%ДИ 1,004-2,892), которые имели

достоверную значимость только у пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) (таблица 3).

Таблица 3. Предикторы развития прогрессивного течения ИИ у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) (n=30) и группы 2 (ВБС без ТЛТ) (n=38)

Группа 1 (ТЛТ ВБС)				Группа 2 (ВБС без ТЛТ)			
Показатель	P	ОШ	95% ДИ	Показатель	p	ОШ	95% ДИ
Инсульт в анамнезе	0,015	17,576	1,734-178,164	Глюкоза >7,15 ммоль/л	0,046	0,760	0,575-0,979
Инкремент глюкозы на 2 сутки (4,21 и более)	0,003	1,040	1,013-1,067	Ранние КТ-признаки ИИ	0,013	0,290	0,109-0,774
Декремент суммы баллов по рс-ASPECTS на 2 сутки (4 и более)	0,025	0,337	0,130-0,874	Балл по шкале рс-ASPECTS менее 7	0,048	1,704	1,004-2,892
Локализация очага поражения	0,028	0,336	0,127-0,891	Локализация очага поражения	0,044	0,498	0,253-0,980
Поражение основной артерии	0,014	22,500	1,862-271,938	Поражение основной артерии	0,038	11,250	1,146-110,461
Объем очага поражения	0,009	0,945	0,906-0,986	Объем очага поражения более 22 см ³	0,036	0,910	0,834-0,994

Факторы, ассоциированные с развитием хорошего исхода по модифицированной шкале Рэнкина на 21 сутки заболевания

Предикторами развития хорошего исхода (0-1 балла) по МШР на 21 сутки у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) были: отсутствие СД 2 типа в анамнезе у пациентов ($p=0,001$, ОШ=0,039, 95% ДИ 0,006-0,275), отсутствие любых стенозов при ДС-БЦА ($p=0,028$, ОШ=4,104, 95% ДИ 1,160-14,515) и неатеротромботический вариант развития ИИ ($p=0,012$, ОШ=1,185, 95% ДИ 1,038-1,354), отсутствие глазодвигательных расстройств в неврологическом статусе при поступлении ($p=0,024$, ОШ=0,127, 95% ДИ 0,021-0,762) и дисфагии ($p=0,025$, ОШ=0,073, 95% ДИ 0,007-0,724) и уровень глюкозы у пациентов при поступлении менее 6,05 ммоль/л ($p=0,035$, ОШ=0,591, 95% ДИ 0,363-0,965).

У пациентов группы 2 (ВБС без ТЛТ) предикторами развития хорошего исхода по МШР на 21 сутки были: отсутствие фибрилляции предсердий в анамнезе ($p=0,016$, ОШ=10,00, 95% ДИ 1,523-65,679) (в отличие от пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС)), а так же отсутствие глазодвигательных расстройств ($p=0,005$, ОШ=0,661, 95% ДИ 0,494-0,885) и дисфагии ($p=0,018$, ОШ=0,298, 95% ДИ 0,109-0,810) в неврологическом статусе при поступлении в стационар так же как у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС), что показывает, что данные предикторы скорее характерны для пациентов с ИИ в ВБС и не имеют прямую связь с проводимой ТЛТ, в отличие от отсутствия СД 2 типа ($p=0,001$, ОШ=0,039, 95% ДИ 0,006-0,275), любых стенозов ($p=0,028$, ОШ=4,104, 95% ДИ 1,160-14,515), неатеротромботический вариант ($p=0,012$, ОШ=1,185, 95% ДИ 1,038-1,354), и уровня глюкозы менее 6,05 ($p=0,035$, ОШ=0,591, 95% ДИ 0,363-0,965), которые имели достоверную значимость только у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) (таблица 4).

Таблица 4. Предикторы развития хорошего исхода у пациентов группы 1 (ТЛТ ВБС) (n=30) и группы 2 (ВБС без ТЛТ) (n=38) на 21 сутки от дебюта ИИ по МШР

Группа 1 (ТЛТ ВБС)				Группа 2 (ВБС без ТЛТ)			
Показатель	p	ОШ	95% ДИ	Показатель	p	ОШ	95% ДИ
отсутствие СД 2 типа в анамнезе	0,001	0,039	0,006-0,275	Отсутствие фибрилляции и предсердий в анамнезе	0,016	10,00	1,523-65,679
отсутствие любых стенозов	0,028	4,104	1,160-14,515	-	-	-	-
отсутствие глазодвигательных расстройств	0,024	0,127	0,021-0,762	отсутствие глазодвигательных расстройств	0,005	0,661	0,494-0,885
отсутствие дисфагии	0,025	0,073	0,007-0,724	отсутствие дисфагии	0,018	0,298	0,109-0,810
уровень глюкозы менее 6,05	0,035	0,591	0,363-0,965	-	-	-	-
неатеротромботический вариант развития	0,012	1,185	1,038-1,354	-	-	-	-

Выводы:

1. Проведение тромболитической терапии при ишемическом инсульте в вертебрально-базилярной системе не увеличивает частоту геморрагической трансформации по сравнению с пациентами с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе (3,3% vs. 0 %, $p=0,404$), которым тромболитическая терапия не проводилась, и имеет меньшую частоту геморрагической трансформации очага поражения головного мозга по сравнению с пациентами с каротидным ишемическим инсультом (3,3% vs. 9,8%, $p=0,024$), которым выполнялся системный тромболизис.
2. При проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе на 90 сутки заболевания достоверно чаще выявляются хорошие ($p=0,046$) и удовлетворительные исходы ($p=0,009$) по модифицированной шкале Рэнкина по сравнению с пациентами с каротидной локализацией очага.
3. Предикторами летального исхода при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе являются: увеличение уровня глюкозы на 4,52 ммоль/л и более через 24 часа от момента поступления ($p=0,022$; ОШ=0,741; 95%ДИ 0,573-0,958), концентрация холестерина менее 3,92 ммоль/л при поступлении ($p=0,004$; ОШ=5,06; 95%ДИ 1,68-15,20); предиктором прогрессивного течения заболевания при проведении тромболитической терапии является увеличение уровня глюкозы на 4,21 ммоль/л и более ($p=0,003$; ОШ=1,040; 95%ДИ 1,013-1,067) через 24 часа от момента поступления; уменьшение суммы баллов по шкале рс-ASPECTS через 24 часа от момента поступления на 4 и более является предиктором летального исхода ($p=0,004$; ОШ=1,068; 95%ДИ 1,021-1,118) и прогрессивного течения заболевания ($p=0,025$; ОШ=0,337; 95%ДИ 0,130-0,874).
4. Предикторами хорошего функционального восстановления на 21 сутки заболевания по модифицированной шкале Рэнкина при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе являются: отсутствие сахарного диабета 2

типа ($p=0,001$; ОШ=0,039; 95%ДИ 0,006-0,275), уровень глюкозы менее 6,05 ммоль/л при поступлении в стационар ($p=0,035$; ОШ=0,591; 95%ДИ 0,363-0,965), отсутствие атеротромботического варианта ($p=0,012$; ОШ=1,185; 95%ДИ 1,038-1,354), любых стенозов БЦА ($p=0,028$; ОШ=4,104; 95%ДИ 1,160-14,515), дисфагии ($p=0,025$; ОШ=0,073; 95%ДИ 0,007-0,724) и глазодвигательных расстройств при поражении III, IV и VI пары черепных нервов в дебюте заболевания ($p=0,024$; ОШ=0,127; 95%ДИ 0,021-0,762).

Практические рекомендации

1. С целью прогнозирования хорошего функционального восстановления на 21 сутки по модифицированной шкале Рэнкина при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе рекомендуется: использование результатов клинической оценки поражения III, IV и VI пары черепных нервов, дисфагии, определение концентрации глюкозы при поступлении в стационар, результатов диагностики стено-окклюзирующих поражений брахиоцефальных артерий.
2. С целью прогнозирования развития летального исхода и прогрессивного течения при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе рекомендовано использование шкалы rs-ASPECTS при поступлении и через 24 часа от начала заболевания.
3. С целью прогнозирования развития летального исхода при проведении тромболитической терапии рекомендовано определение уровня глюкозы и холестерина плазмы крови у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе при поступлении и через 24 часа.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Толмачев, А.П. Применение Церебролизина в медицинской реабилитации после ишемического инсульта. / Кустова М.А., Шамалов Н.А. // **Фарматека**. М. - 2016.-N. 13.-С.62-68.
2. Толмачев, А.П. Оценка эффективности комплекса организационно-методических мероприятий при внедрении тромболитической терапии пациентов с ишемическим инсультом. / Холопов М.А. и др. // **Фарматека**. М. - 2016.-N. 13.-С.55-61.
3. Толмачев, А.П. Влияние церебролизина на восстановление двигательной функции в процессе медицинской реабилитации. / Кустова М.А., Шамалов Н.А. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. М. - 2016.-N. 2.-С.80-86.
4. Толмачев, А.П. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в вертебрально-базилярной системе. / Анисимов К.В., Шамалов Н.А. // **Consilium medicum**. М. - 2016.-N. 2.-С.18-21.
5. Толмачев, А.П. Особенности реперфузионной терапии при вертебробазилярном ишемическом инсульте. / Анисимов К.В., Шамалов Н.А. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. М. - 2015.-N. 3.-С.70-74.
6. Толмачев, А.П. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности. / Шамалов Н.А. и др. // **Фарматека**. М. - 2014.-N. 19.-С.30-35.
7. Толмачев, А.П. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом. / Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А. // **Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика**. М. - 2014.-N 3.-С.61-68.

Список сокращений

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВБС – вертебрально-базилярная система

ВСА –внутренняя сонная артерия

ГИ – геморрагический инфаркт

ДИ – доверительный интервал

ДС – дуплексное сканирование

ИБ – индекс Бартел

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

МНО – международное нормализованное отношение

МРТ – магнитно-резонансная томография

МШР – модифицированная шкала Рэнкина

ОА – основная артерия

ОШ – отношение шансов

ПА – позвоночная артерия

ПВ – протромбиновое время

ПТИ – протромбиновый индекс

СД – сахарный диабет

ТЛТ – тромболитическая терапия

ASPECTS – шкала для оценки ранних КТ-признаков ИИ

NIHSS – национальная шкала инсульта

рс-ASPECTS - шкала для оценки ранних КТ-признаков ИИ в ВБС

TOAST – критерии для определения патогенетического варианта ИИ (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment)