

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра нейрохирургии и неврологии

Допускается к защите
Заведующий кафедрой
Акад. РАН, проф., д.м.н. Ю.А.Щербук
«__»_____20__ г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
на тему:

**Новый подход к комбинированной реперфузии у
пациентов с ишемическим инсультом**

Выполнила:

студентка 14.С07-м группы
Исаенкова Дарья Дмитриевна

Научный руководитель:

к.м.н., асс. Сергеева Татьяна
Васильевна

Рецензент:

д.м.н., проф. Баранцевич Евгений
Робертович

Санкт – Петербург,

2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

Перечень условных обозначений и символов.....	3
Введение.....	5
Глава I. Обзор литературы	9
1.1. Этиология и патогенез ишемического инсульта	9
1.1. Общие принципы лечения ишемического инсульта.....	10
1.2. Визуализация головного мозга и церебральных сосудов у пациентов с инсультом.....	11
1.3. Внутривенная тромболитическая терапия	13
1.4. ВТТ с использованием стандартной и сниженной доз алтеплазы	16
1.5. Внутрисосудистая тромбэктомия (тромбоэмболэктомия)	17
1.6. Осложнения	20
1.7. Комбинированная реперфузия	22
1.8. Применение стандартной и сниженной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии.....	23
Глава II. Материалы и методы исследования.....	24
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	24
2.2. Методы исследования.....	29
2.3. Методы статистической обработки материала	31
Глава III. Результаты исследования	34
Заключение	42
Выводы	45
Список литературы	46
Приложения	54

Перечень условных обозначений и символов

АГ – артериальная гипертензия

ВББ – вертебро-базилярный бассейн

ВСА – внутренняя сонная артерия

ВСТЭ – внутрисосудистая тромбэктомия (тромбэмболэктомия)

ВТТ - внутривенная тромболитическая терапия

ГТ - геморрагическая трансформация

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИКР – интерквартильный размах

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПМА – передняя мозговая артерия

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СД – сахарный диабет

СМА – средняя мозговая артерия

ТЭ – тромбэкстракция

ФП – фибрилляция предсердий

ХБП – хроническая болезнь почек

ASPECTS - Alberta Stroke Program Early CT score (программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте)

DAWN - DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo

DWI – Diffusion Weighted Imaging (диффузионно-взвешенное изображение)

ECASS III - European Cooperative Acute Stroke Study III

ENCHANTED – Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study

ESCAPE - Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times

EXTEND IA - Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits - Intra-Arterial

FLAIR – Fluid Attenuated Inversion Recovery (режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости)

mTICI - Modified treatment in cerebral ischemia (Модифицированная шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте)

MR CLEAN - Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands

mRS – modified Rankin Scale (модифицированная шкала Рэнкина)

NIHSS- National Institutes of Health Stroke Scale –Шкала Инсульта Национального института здоровья

NINDS –National Institute of Neurological Disorders and Stroke

PISTE - the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation

REVASCAT - Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset

rt-PA- recombinant tissue plasminogen activator (рекомбинантный тканевой активатор плазминогена)

SWIFT PRIME - Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial

THRACE - Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke

TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

Введение

Инсульт – это острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое проявляется очаговыми и/или общемозговыми симптомами, продолжающимися более 24 часов или выраженными настолько, что могут привести к смерти в более короткий срок [1]. Ишемическим инсультом называется острое нарушение мозгового кровообращения вследствие острой ишемии вещества головного мозга, что приводит к возникновению зоны некроза.

ОНМК является важной медико-социальной проблемой с точки зрения уровня смертности и частоты стойкой утраты трудоспособности. По данным Всемирной организации здравоохранения инсульт занимает второе место среди причин смертности в мире. Среди причин инвалидизации – третье [2]. Заболеваемость ишемическим инсультом в Российской Федерации на 2017 год составляла 221,8 на 100 тысяч населения и до сих пор является одной из наиболее высоких в мире [3]. В 2018 году в России смертность от цереброваскулярных болезней составила 179,5 на 100 тыс. населения (263 573 человека), при этом от ишемического инсульта умерло 86 349 человек [4].

Наиболее эффективным методом снижения показателей летальности при ишемическом инсульте и частоты инвалидизации на сегодняшний день являются методы реперфузии (восстановление кровотока в пораженном сосуде), что предотвращает развитие необратимого поражения вещества головного мозга или уменьшает его объем [5].

До декабря 2014 года единственным методом лечения ишемического инсульта с доказанной эффективностью являлась внутривенная тромболитическая терапия (ВТТ) с введением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA), применение которого в течение 4,5 часов от начала ОНМК по ишемическому типу значительно улучшало функциональный исход [6]. В Российской Федерации в настоящее время для проведения ВТТ применяется препарат

алтеплаза [5, 7]. Использование алтеплазы при проведении внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) возможно в двух дозировках: стандартной (0,9 мг/кг) и сниженной (0,6 мг/кг) [7]. Эффективность и безопасность применения сниженной дозы по сравнению со стандартной была доказана в ряде исследований [8-13].

Было доказано, что при окклюзии крупных артерий эффективность внутривенной тромболитической терапии значительно снижается: успешная реканализация при окклюзии М2 сегмента средней мозговой артерии (СМА) составляет 77%, а при окклюзии внутренней сонной артерии (ВСА) – 35% [14, 15]. С тех пор появилось большое количество исследований, подтверждающих эффективность и безопасность эндоваскулярных методов лечения пациентов с острым ишемическим инсультом вследствие окклюзии крупной артерии (ВСА, СМА М1-М2, передняя мозговая артерия (ПМА) А1-А2), в том числе в сочетании с введением rt-PA: MR CLEAN (Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands), ESCAPE (Endovascular Treatment for Small Core and Anterior Circulation Proximal Occlusion With Emphasis on Minimizing CT to Recanalization Times), SWIFT PRIME (Solitaire With the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment Trial), EXTEND IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial), REVASCAT (Randomized Trial of Revascularization With the Solitaire FR Device Versus Best Medical Therapy in the Treatment of Acute Stroke Due to Anterior Circulation Large Vessel Occlusion Presenting Within Eight Hours of Symptom Onset), THRACE (Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke), PISTE (the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation) и DAWN (DWI or CTP Assessment with Clinical Mismatch in the Triage of Wake-Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention with Trevo), а также рядом метаанализов [16-26].

Результаты исследований, сравнивающих сочетанное применение внутривенного введения rt-PA и тромбэктомии с изолированной ВТТ, доказали эффективность и безопасность данной комбинации методов [27, 28]. В настоящее время комбинированная реперфузия (сочетание ВТТ и тромбэктомии) является методом с уровнем доказательности IA [29].

Несмотря на большое количество проведенных исследований в области сравнения стандартной (0,9 мг/кг) и сниженной (0,6 мг/кг) доз алтеплазы, все они были направлены на изучение данного вопроса среди пациентов, получавших изолированную ВТТ. В настоящее время в свободном доступе существует только одно рандомизированное исследование, сравнивающее применение разных доз rt-PA при проведении комбинированной реперфузии, однако данное исследование было ограничено только населением Южной Кореи [37]. Существуют данные о повышенном риске геморрагической трансформации среди пациентов азиатской расы, что следует принимать во внимание при анализе результатов южнокорейского исследования [55, 56]. В связи с возможными отличиями в эффективности и безопасности применения различных доз алтеплазы у пациентов разных рас вследствие их физиологических особенностей, необходимо провести подобное исследование с участием пациентов европеоидной расы.

Таким образом, все еще остается не до конца ясным, какая доза алтеплазы (0,9 или 0,6 мг/кг) оптимальна при проведении комбинированной реперфузии для достижения реканализации целевой артерии и положительной динамики неврологической симптоматики со стороны пациентов европеоидной расы. В связи с все возрастающим количеством пациентов, получающих комбинированную реперфузионную терапию в качестве лечения острого ишемического инсульта, важно установить наиболее подходящую дозу алтеплазы применительно к данному методу. В первую очередь это касается той группы пациентов, которая изначально имеет более высокий риск самого частого и серьезного осложнения от введения алтеплазы – геморрагической трансформации ишемического очага.

Цель исследования: оптимизация применения дозировок алтеплазы при комбинированной реперфузии для лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне.

Задачи исследования:

1. Сравнить эффективность применения стандартной (0,9 мг/кг) и сниженной дозы (0,6 мг\кг) алтеплазы по частоте реканализации целевой артерии, динамике NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, шкала инсульта национального института здоровья) и значениям модифицированной шкалы Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) при комбинированной реперфузии среди пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и повышенным риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON);

2. Сравнить показатель летальности при использовании стандартной и сниженной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии среди пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и повышенным риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON);

3. Сравнить частоту развития геморрагической трансформации ишемического очага при использовании сниженной и стандартной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии среди пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и повышенным риском этого осложнения (≥ 5 баллов по шкале DRAGON);

4. В соответствии с полученными данными предложить организационные мероприятия, направленные на снижение стоимости медицинской помощи для пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и высоким риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON), которым показано проведение комбинированной реперфузии.

Глава I. Обзор литературы

1.1. Этиология и патогенез ишемического инсульта

Ишемический инсульт может возникнуть вследствие различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, в первую очередь артериальной гипертензии, заболеваний сердца (аритмии, среди которых в первую очередь выделяют фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, патология клапанного аппарата сердца) и атеросклероза. Выделяют и другие факторы риска: сахарный диабет, нарушение реологических свойств крови и патология системы гемостаза. Окклюзия церебральной артерии ведет к снижению кровотока в ней, за которым следуют гибель клеток и дисфункция нервной ткани. Острая ишемия, возникающая вследствие ОНМК, может иметь обратимый и необратимый характер. Степень нарушений в зоне поражения зависит от степени и длительности снижения перфузии, а также от чувствительности мозга к ишемии. При этом зону с обратимыми изменениями называют «пенумброй», а зону необратимого поражения – ядром инфаркта. Реваскуляризация пораженного сосуда на ранних сроках после его окклюзии может ограничить объем поврежденной ткани и улучшить функциональное восстановление. При отсутствии своевременной и полноценной помощи пациенту участки пенумбры превращаются в ядро [30].

Согласно критериям TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) выделяют несколько подтипов ишемического инсульта в зависимости от особенностей патогенеза:

- 1) Атеротромботический инсульт (атеросклероз крупных артерий, в том числе артерио-артериальная эмболия). Характерны признаки нарушения функций коры головного мозга, поражения ствола мозга или мозжечка, перемежающаяся хромота, шум при аускультации сонных артерий, снижение их пульсации. В анамнезе могут присутствовать транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты в том же сосудистом бассейне. При нейровизуализации выявляются ишемические очаги в коре головного мозга и подкорковой локализации размером более

1,5 см. При выполнении УЗИ или ангиографии обнаруживаются стенозы интра- или экстракраниальных артерий более 50%.

2) Кардиоэмболический инсульт. Характерно наличие источника эмболии из полости сердца и отсутствие других источников тромбоза или эмболии, связанных с атеросклерозом. Клинические проявления и результаты нейровизуализации не отличаются от таковых при атеротромботическом подтипе. В анамнезе характерны ТИА и ишемические инсульты в различных сосудистых бассейнах (более, чем в одном).

3) Лакунарный инсульт возникает при окклюзии артерий малого калибра. Для него характерны проявления лакунарных синдромов и отсутствие признаков поражения коры больших полушарий, в анамнезе – артериальная гипертензия и сахарный диабет. При нейровизуализации возможно обнаружение очагового поражения ствола головного мозга или субкортикальный инфаркт размером менее 1,5 см, но может не быть обнаружено никаких отклонений от нормы. Для того, чтобы диагностировать данный подтип, должны отсутствовать потенциальные источники эмболии из сердца, а также стеноз артерии с соответствующей стороны более 50%.

4) Инсульт другой известной этиологии (неатеросклеротические васкулопатии, мигрень, тромбофилии, диссекция артерии и другое).

5) Инсульт неизвестной этиологии [30].

1.1. Общие принципы лечения ишемического инсульта

При лечении ишемического инсульта выделяют базисную терапию, целью которой является нормализация и поддержание жизненно важных функций организма, и дифференцированную, к которой относятся реперфузионная терапия, нейропротекция, а также вторичная профилактика инсульта [30].

К видам реперфузионной терапии относятся следующие:

1. Медикаментозная внутривенная тромболитическая терапия;
2. Механическая реканализация с применением эндоваскулярных устройств:
 - a. Внутрисосудистая тромбэктомия (тромбэмболэктомия) (ВСТЭ):
 - i. тромбэкстракция, или тромбэмболэкстракция (ТЭ);
 - ii. тромбаспирация (ТА);
 - b. Баллонная ангиопластика и стентирование целевой артерии;
3. Сочетание внутривенной тромболитической терапии и внутрисосудистой тромбэктомии (тромбэмболэктомии) - комбинированная реперфузия [7, 30].

1.2. Визуализация головного мозга и церебральных сосудов у пациентов с инсультом

Основой диагностики ОНМК является проведение компьютерной томографии (КТ) или высокопольной магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с получением заключения в течение 40 минут от поступления пациента в стационар для определения объема ишемических изменений, их характера и остроты, наличия внутривнутричерепных кровоизлияний и других противопоказаний к проведению реперфузии.

Для рутинного определения объема ишемического очага и ранних ишемических изменений на КТ используется шкала ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT Score, 2001) [31]. В данной шкале в области кровоснабжения средней мозговой артерии условно выделяют 10 зон (хвостатое ядро, лентикулярное ядро, внутренняя капсула, кора островка и 6 зон бассейна средней мозговой артерии (M1-M6)), каждая из которых соответствует 1 баллу (максимум 10 баллов) (рис. 1). Оценивают наличие в каждой из зон локального объемного эффекта или гиподенсивности мозга. Если в бассейне средней мозговой артерии при проведении КТ изменения отсутствуют, то это соответствует 10 баллам, а при тотальном поражении – 0 баллам. Балл по шкале ASPECTS ≤ 7 является независимым фактором риска возникновения геморрагической трансформации очага ишемии [32].



Рисунок 1 - Критерии ASPECTS [32]: L - лентикулярное ядро, С – хвостатое ядро, IC – внутренняя капсула, I – кора островка; M1, M2, M3, M4, M5, M6 – шесть зон кровоснабжения средней мозговой артерии.

КТ (МРТ)-ангиография и КТ (МРТ)-перфузионные исследования проводятся в случаях возможности их выполнения без отсрочки ВТТ, при времени от начала инсульта более 4,5 часов или подозрении на окклюзию крупных сосудов при наличии возможности проведения механической реканализации (NIHSS \geq 9 баллов в течение первых трех часов после инсульта, NIHSS \geq 7 баллов в течение 3-6 часов) (Таблица 1) [5].

Таблица 1

Экстренная визуализация головного мозга и церебральных артерий у пациента с ишемическим инсультом [9]

Группа	Диагностика
Пациенты с инсультом и неврологическим дефицитом \geq 6 баллов по NIHSS	0-4,5 ч: -КТ головного мозга -КТ-ангиография (после внутривенного болюсного введения алтеплазы или без задержки при наличии противопоказаний к ВТТ и отсутствии противопоказаний к

	эндоваскулярной реканализации или к введению контрастного вещества) 4,5-6 ч: -КТ головного мозга -КТ-ангиография
Пациенты с инсультом и неврологическим дефицитом ≥ 10 баллов по NIHSS	6-24 ч: -КТ головного мозга -КТ-ангиография -КТ в перфузионном режиме (при выявлении окклюзии ВСА или М1-сегмента СМА) или МРТ в диффузионном и перфузионном режимах
Исследование церебральных сосудов (при принятии решения о проведении эндоваскулярного лечения)	Субтракционная дигитальная ангиография (у больных с NIHSS > 6 баллов и подтвержденной окклюзией ВСА или М1-сегмента СМА по данным КТ-ангиографии)
Пациенты с ишемическим инсультом	> 24 ч: -КТ головного мозга

1.3. Внутривенная тромболитическая терапия

Внутривенная тромболитическая терапия проводится путем введения алтеплазы (rt-PA) 0,9 мг/кг (максимальная доза 90 мг) в течение 60 минут с первоначальным болюсным введением в течение 1 минуты 10% от общей дозы. Данный метод рекомендуется пациентам старше 16 лет с подтвержденным ишемическим инсультом, у которых время, прошедшее от появления первых симптомов заболевания или момента, когда их видели без признаков инсульта в последний раз, не превышает 4,5 часов, а также отсутствуют противопоказания [5, 7, 29, 30]. Если время от возникновения

симптомов неизвестно, то возможно проведение ВТТ, если очаг выявлен на МРТ в режиме DWI (Diffusion Weighted Imaging, Диффузионно-Взвешенное Изображение) и отсутствует в режиме FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery, режим инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости) (DWI/FLAIR несоответствие) [5, 30]. Безопасность и эффективность применения внутривенной тромболитической терапии для лечения пациентов с ишемическим инсультом полностью подтверждаются данными нескольких рандомизированных контролируемых исследований и опытом ее применения во многих странах [29]. Клиническим улучшением при проведении ВТТ считается улучшение состояния пациента и уменьшение количества баллов по шкале NIHSS на 4 и более [7].

Противопоказаниями к проведению ВТТ являются:

- Время, прошедшее от появления симптомов инсульта или с того момента, когда пациента видели последний раз без симптомов инсульта, превышает 4,5 часа, в том числе «ночной инсульт», если отсутствует несоответствие DWI/FLAIR на МРТ или недоступна МРТ;
- Признаки внутричерепного кровоизлияния, опухолей и абсцессов мозга, артериовенозных мальформаций, аневризм церебральных сосудов по результатам нейровизуализации (КТ, МРТ);
- В анамнезе геморрагический инсульт или внутричерепное (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние;
- Быстрое улучшение состояния после инсульта или невыраженные симптомы (менее 4 баллов по шкале NIHSS). При наличии инвалидизирующих симптомов, а также при оценке соотношения пользы и риска ВТТ может быть применена пациентам с общим баллом по NIHSS менее 4;
- Тяжелый инсульт (более 25 баллов по шкале NIHSS, по данным КТ головного мозга (ранние ишемические изменения) и/или распространение очага на территорию более 1/3 бассейна средней мозговой артерии по результатам МРТ в режиме DWI);

- Ишемический инсульт или тяжелая черепно-мозговая травма в предшествующие 3 месяца;
- Систолическое артериальное давление более 185 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление более 110 мм рт. ст. (при снижении артериального давления до допустимых значений до окончания терапевтического окна возможно проведение ВТТ);
- Предшествующее хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге;
- Сопутствующая патология в виде артериальных аневризм, дефектов развития сосудов, опухолей с высоким риском кровотечений, инфекционного эндокардита, острого панкреатита, геморрагического диатеза, перикардита, недавнего инфаркта миокарда (в течение 3 предшествующих месяцев), тяжелых заболеваний печени;
- Гиперчувствительность к алтеплазе и гентамицину;
- Кровотечения из желудочно-кишечного тракта или мочеполовой системы в предшествующие 3 недели, обострение язвенной болезни в предшествующие 3 месяца, если не подтверждено полное рубцевание язвы; обширное кровотечение за последние 6 месяцев;
- Травмы, обширные операции в предшествующие 14 дней;
- Пункции некомпонируемых артерий и вен в течение последних 7 дней;
- Длительные (более 10 минут) или травматичные (более 2 минут) реанимационные мероприятия;
- Беременность, роды и 10 дней после них;
- Применение непрямых антикоагулянтов (при МНО более 1,3);
- Применение гепарина натрия в течение 48 часов (при увеличенном более чем в 1,5-2 раза АЧТВ);
- Применение пероральных антикоагулянтов в последние 48 часов (если после приема препарата прошло 12-48 часов, то проведение ВТТ возможно при нормальных показателях количества тромбоцитов,

тромбинового времени для дабигатрана и анти-Ха активности плазмы для ривароксабана, апиксабана, эдоксабана). В настоящее время возможно введение специфического антагониста дабигатрана – идаруцизумаба, пациентам, получавшим дабигатран, после чего может быть выполнена внутривенная тромболитическая терапия;

- Уровень глюкозы менее 2,8 ммоль/л или более 22,2 ммоль/л (при достижении допустимых значений гликемии до окончания терапевтического окна возможно проведение ВТТ);
- Количество тромбоцитов менее 100000/мм³ [7, 30].

1.4. ВТТ с использованием стандартной и сниженной доз алтеплазы

ВТТ с введением алтеплазы значительно улучшает неврологическую функцию у пациентов с острым ишемическим инсультом, но ассоциирован с симптомными геморрагическими трансформациями (ГТ) ишемического очага в качестве осложнения данной процедуры. С целью выяснения наиболее эффективной и безопасной дозы алтеплазы был проведен ряд исследований, наиболее значимым из которых являлось исследование ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study) [12]. Сравнивались стандартная (0,9 мг/кг) и сниженная (0,6 мг/кг) дозы алтеплазы среди пациентов с острым ишемическим инсультом, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия. Значимых различий в эффективности (0-1 баллов по mRS через 90 дней после инсульта), летальности и частоте инвалидизации (2-6 баллов по mRS через 90 дней после инсульта) в группах не отмечалось, хотя наблюдалось снижение частоты симптомных ГТ ишемического очага при использовании алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг [8-13].

Применение сниженной дозы алтеплазы (0,6 мг/кг), при условии отсутствия противопоказаний к выполнению ВТТ, возможно для следующих групп пациентов:

- возраст более 80 лет [7, 57];

- получавших пероральные антикоагулянты (кроме тех пациентов, которым было произведено введение идаруцизумаба после применения дабигатрана)
- получавших антитромбоцитарные препараты;
- азиатской расы;
- при повышенном риске геморрагической трансформации [7].

Введение препарата в дозе 0,6 мг/кг производится так же, как и в стандартной дозе (10% болюсно внутривенно в течение 1 минуты с последующим введением остальной части препарата в течение одного часа, максимально допустимая доза алтеплазы – 90 мг).

1.5. Внутрисосудистая тромбэктомия (тромбоэмболэктомия)

Несмотря на эффективность ВТТ, было обнаружено, что стандартная доза алтеплазы сама по себе неэффективна в реканализации крупных церебральных артерий (тромб более 8 мм) [14, 15].

ВСТЭ показана пациентам старше 18 лет, у которых есть подтвержденная окклюзия внутренней сонной артерии, средней мозговой артерии (сегменты М1 и М2) и передней мозговой артерии (сегменты А1 и А2), относительно удовлетворительные результаты КТ (балл по шкале ASPECTS более 6), тяжелый неврологический дефицит (по шкале NIHSS более 6 баллов) и имеется возможность выполнить ВСТЭ (после ВТТ или в качестве самостоятельного метода при наличии противопоказаний к ВТТ) в течение 6 часов с момента появления симптомов инсульта или с последнего времени фиксации нормального состояния [1, 7, 25, 29, 30, 38, 39]. При этом возможно выполнение ВСТЭ из 2-3 сегментов церебральных артерий (при их функциональной значимости) после выполнения ТЭ в течение 6 часов от начала ОНМК для улучшения технического результата [7]. Решение о применении ВСТЭ при NIHSS < 6 принимается с учетом возможных рисков и пользы от вмешательства [7]. При выборе пациентов важное значение имеет определение ядра инсульта по данным нейровизуализации [25].

При окклюзии в ВСА, СМА М1, возрасте 18-90 лет, NIHSS более 10 баллов и данных МР-диффузии и/или МРТ/ПКТ-перфузии (объем несовпадения ≥ 15 мл или отношение объема ишемизированной ткани к объему ядра ишемии $\geq 1,8$, при этом ядро ишемии в возрасте ≥ 80 лет должно быть $< 21 \text{ см}^3$, а в возрасте < 80 лет - $< 50 \text{ см}^3$), возможно проведение тромбэкстракции (тромбэмболэкстракции) в период с 6 до 24 часов с применением стент-ретривера TREVO (или сопоставимого по эффективности и безопасности) [7].

Значение ВСТЭ при окклюзии в вертебробазиллярном бассейне (ВББ) до сих пор не установлено, но может применяться в течение 24ч от начала клинических проявлений при окклюзии основной артерии и в течение 6ч – позвоночной и задней мозговой артерий [7].

Для выполнения ВСТЭ применение стент-ретриверов (рис. 2) (тромбэмболэкстракция) доказало наибольшую эффективность и безопасность [7, 31]. Для предотвращения дистальной эмболии используются направляющие катетеры с окклюзионным баллоном [31].



Рисунок 2 - Тромбэмболэкстракция у пациента с ишемическим инсультом (данные предоставлены СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»). А. Острый тромбоз ВСА в супраклиноидном отделе, визуализирующийся при проведении дигитальной субтракционной ангиографии. Б. Реканализация целевой артерии у того же пациента после тромбэмболэкстракции (визуализируются СМА и ПМА).

Решение о применении других устройств (системы тромбаспирации (рис. 3)) принимается специалистом, производящим вмешательство, если оно обеспечивает быструю, эффективную и безопасную реваскуляризацию [7].

Механическое разрушение и фрагментация тромба микропроводником в настоящее время не рекомендуются [7].



Рисунок 3 - Тромбаспиратор для катетеров Catalist и Sofia (данные предоставлены СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница»).

Реканализация считается успешной при mTICI (The modified treatment in cerebral infarction, Модифицированная шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте) 2b/3 [30, 39].

Противопоказаниями к проведению ВСТЭ являются:

- Нейровизуализационные (КТ/МРТ) признаки внутримозговых кровоизлияний;
- Артериальное давление более 185/100 мм рт. ст., не поддающееся коррекции;
- Уровень глюкозы менее 2,7 или более 22,0 ммоль/л;
- Ишемический инсульт в бассейне пораженного сосуда в течение предшествующих 6 недель;
- Ишемический очаг более 1/3 бассейна СМА по данным КТ и/или МРТ DWI, ASPECTS ≤ 5 баллов;
- Тромбоциты $<40 \times 10^9/\text{л}$, АЧТВ >50 сек или МНО $>3,0$;
- Противопоказания к контрастным веществам;

- Препятствия к проведению внутрисосудистого вмешательства в виде особенностей анатомии сосудов или сопутствующих поражений (диссекция и стеноз проксимальнее зоны тромбоза, значительная деформация магистральных шейных артерий, неблагоприятная анатомия аортальной дуги) [1].

1.6. Осложнения

Осложнения ВТТ:

1. Кровотечения любой локализации, в том числе геморрагические трансформации ишемического очага;
2. Анафилактоидные реакции;
3. Другие (тошнота, рвота, эпилептические приступы, эмболизация артерий кристаллами холестерина) [5].

Осложнения ВСТЭ:

1. Геморрагические трансформации ишемического очага;
2. Диссекция артерий;
3. Воздушная или материальная эмболия новой сосудистой территории;
4. Осложнения, связанные с пункцией бедренной артерии [7].

Наиболее значимым осложнением ВТТ и ВСТЭ является геморрагическая трансформация (ГТ) ишемического очага, косвенным признаком которой является увеличение общего балла по NIHSS более чем на 2 или появление менингеального синдрома. При обнаружении этих признаков необходимо немедленное прекращение введения тромболитика и выполнение КТ. По времени возникновения выделяют ранние и поздние ГТ. Ранние возникают в течение 24 часов от начала тромболизиса и обычно связаны с проведением ВТТ или ВСТЭ, в отличие от поздних. [7]

В соответствии с критериями European Cooperative Acute Stroke Study III (ECASS III) выделяются следующие формы геморрагических трансформаций по данным КТ или МРТ головного мозга:

1. Геморрагический инфаркт: 1 типа (петехии небольших размеров по периметру зоны ишемии) и 2 типа (петехии, сливающиеся между собой, внутри зоны ишемии);

2. Паренхиматозное кровоизлияние: 1 типа (занимает менее 30% очага инфаркта) и 2 типа (более 30% очага, со значительным масс-эффектом);

3. Паренхиматозная гематома или геморрагический инфаркт на отдалении от очага ишемии [5, 7].

Возможно также возникновение субарахноидального (САК) и внутрижелудочкового кровоизлияний [1].

Симптомной ГТ называется внутрочерепное кровоизлияние, подтвержденное на КТ и сопровождающееся увеличением общего балла по NIHSS на 4 (по сравнению с исходным или с наименьшим в первые 7 дней после инсульта) или смертью в течение 24 часов после начала тромболитической терапии (критерии ECASS III) [5, 7]. Согласно исследованию SWIFT, симптомные геморрагические трансформации распределились следующим образом: САК – 3,5%, внутрижелудочковое кровоизлияние – 0,7%, ПГ1 – 0,7%, ПГ2 – 0,7%, внутрочерепные кровоизлияния вне зоны ишемии – 0% [40]. Асимптомные ГТ, как правило, связаны с реперфузионным повреждением и не являются значимым осложнением [5]. Кроме критериев ECASS III существуют и другие, наиболее часто встречающимися из которых являются критерии the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), которые в понятие симптомной геморрагической трансформации включают любое ухудшение неврологического статуса (хотя бы на 1 балл по шкале NIHSS) или смерть в течение 36 часов [37].

Факторами риска ГТ являются: пожилой возраст (старше 70 лет), тяжесть инсульта (NIHSS более 15-20), гипергликемия (более 16,7 ммоль/л), фибрилляция предсердий, застойная сердечная недостаточность, нарушение функции почек, предшествующий прием антиагрегантов, лейкоареоз, ранние

ишемические изменения по данным КТ (низкий балл по ASPECTS), гипертензивность СМА, более 10 микрогеморрагий, позднее проведение ВТТ [5, 7].

Для прогнозирования функционального исхода у пациентов с ишемическим инсультом, получающих алтеплазу при проведении внутривенной тромболитической терапии, была разработана шкала DRAGON [33]. Дальнейшие ее исследования доказали, что данная шкала позволяет прогнозировать в том числе и риск геморрагической трансформации ишемического очага у пациентов с ишемическим инсультом как после ВТТ, так и после ВСТЭ [34-36].

1.7. Комбинированная реперфузия

Комбинированная реперфузия – метод, при котором для одного пациента выполняются как ВТТ, так и ВСТЭ при наличии показаний и отсутствии противопоказаний к обоим методам [7, 38]. Последние исследования доказали, что предшествующее тромбэктомии проведение ВТТ увеличивает частоту успешных реканализаций (mTICI 2b/3), уменьшает количество попыток прохождения устройства, что обеспечивает лучший 3-месячный функциональный исход и более низкую летальность [41-49]. Наиболее благоприятный результат наблюдался у пациентов с небольшой областью ишемии (ASPECTS \geq 7) [48]. Значимого увеличения частоты симптомных ГТ и других осложнений ВСТЭ и ВТТ при этом не наблюдалось [47-50]. При введении rt-PA перед ВСТЭ при окклюзии крупных сосудов может также исчезнуть необходимость в последней [51]. Rt-PA может способствовать лизису дистально расположенных тромбов, улучшению коллатерального кровообращения, облегчению экстракции тромба, а также снижает частоту эмболии других сосудистых территорий при проведении ВСТЭ [39, 48]. В то же время существуют исследования, согласно которым между группами пациентов с применением комбинированной реперфузии и изолированной ВСТЭ не было значимых различий [50, 52-54].

1.8. Применение стандартной и сниженной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии

В рамках исследования ENCHANTED, сравнивающего эффективность и безопасность использования низкой и стандартной доз алтеплазы среди пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась внутривенная тромболитическая терапия, в Южной Корее изучались результаты после проведения комбинированной реперфузии с использованием алтеплазы в дозах 0,6 мг/кг или 0,9 мг/кг. Частота успешной реканализации была одинакова при использовании обеих доз алтеплазы, как и частота геморрагических трансформаций, в том числе симптомных, определяемых по критериям NINDS. Отдельно в данном исследовании выделялись «малые» симптомные геморрагические трансформации ишемического очага (увеличение количества баллов по шкале NIHSS на 1-3 по сравнению с исходным) и «большие» (увеличение количества баллов по шкале NIHSS на 4 и более по сравнению с исходным или смерть). В группе с использованием алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг наблюдалась тенденция ($P=0,056$) к более высокой частоте первых. Благоприятный функциональный результат через 90 дней (0-1 балл по mRS) наблюдался также с одинаковой частотой в обеих группах [37].

Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и участие в нем только населения Южной Кореи [37]. По данным предыдущих исследований осложнения в виде геморрагических трансформаций ишемического очага чаще встречаются в странах Азии в связи с более низкими уровнями фибриногена плазмы, ингибитора активатора плазминогена 1 и активности фактора коагуляции XIII [55, 56]. Однако при сравнении эффективности и безопасности низкой и стандартной доз алтеплазы при проведении ВТТ в подгруппах пациентов азиатской и неазиатской рас значимых различий выявлено не было [13].

Глава II. Материалы и методы исследования

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

На базе регионального сосудистого центра СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов за период с 2017 по 2019 годы.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с ишемическим инсультом в каротидном бассейне;
2. Соответствие показаниям к проведению внутривенной тромболитической терапии и тромбэктомии (см. разделы «Внутривенная тромболитическая терапия» и «Внутрисосудистая тромбэктомия (тромбэмболэктомия)»);
3. Проведенная в острейшем периоде ишемического инсульта комбинированная реперфузия с использованием алтеплазы в стандартной (0,9 мг/кг) или сниженной (0,6 мг/кг) дозах;
4. Повышенный риск геморрагической трансформации, определяемый на основании применения шкалы DRAGON (балл ≥ 5);
5. Возраст от 18 до 99 лет включительно.

Критерии исключения из исследования:

1. Пациенты с ишемическим инсультом в вертебробазилярном бассейне;
2. Наличие противопоказаний к проведению внутривенной тромболитической терапии и тромбэктомии (см. разделы «Внутривенная тромболитическая терапия» и «Внутрисосудистая тромбэктомия (тромбэмболэктомия)»);
3. Балл по шкале DRAGON < 5 ;
4. Возраст менее 18 и более 99 лет.

Соответственно вышеперечисленным критериям в исследование были включены 126 пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и

повышенным риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON), которым была проведена комбинированная реперфузия со стандартной (0,9 мг/кг) или сниженной дозой (0,6 мг/кг) алтеплазы. При этом в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» для пациентов с повышенным риском геморрагической трансформации использовалась доза 0,6 мг/кг, в то время как в ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе для таких пациентов применялась доза 0,9 мг/кг.

Все включенные в исследование пациенты были разделены на следующие группы:

1) пациенты с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне, которым была проведена комбинированная реперфузия со стандартной дозой алтеплазы (0,9 мг/кг) – 63 человека;

2) пациенты с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне, которым была проведена комбинированная реперфузия со сниженной дозой алтеплазы (0,6 мг/кг) – 63 человека;

Были проанализированы исходные демографические (пол, возраст) и клинические (количество баллов по шкале NIHSS, подтип инсульта по TOAST, прием антиагрегантов и антикоагулянтов, сопутствующие заболевания – предшествующий инсульт, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет, хроническая болезнь почек) показатели.

Между группами не наблюдалось статистически значимой разницы по возрасту и полу. Медиана возраста в группе пациентов, которым при комбинированной реперфузии вводилась алтеплаза в дозе 0,6 мг/кг, составляла 74 года (интерквартильный размах (ИКР) 69,00-81,00, минимальный возраст – 38 лет, максимальный – 93 года), а в группе пациентов, которым вводилась доза 0,9 мг/кг – 71 год (ИКР 62,00-79,00, минимальный возраст – 40 лет, максимальный возраст – 88 лет) (рис. 4,

таблица 2). В первой группе было 36 женщин (57,1%) и 27 мужчин (42,9%), во второй – 33 женщины (52,4%) и 30 мужчин (47,6%) (рис. 5, таблица 2).

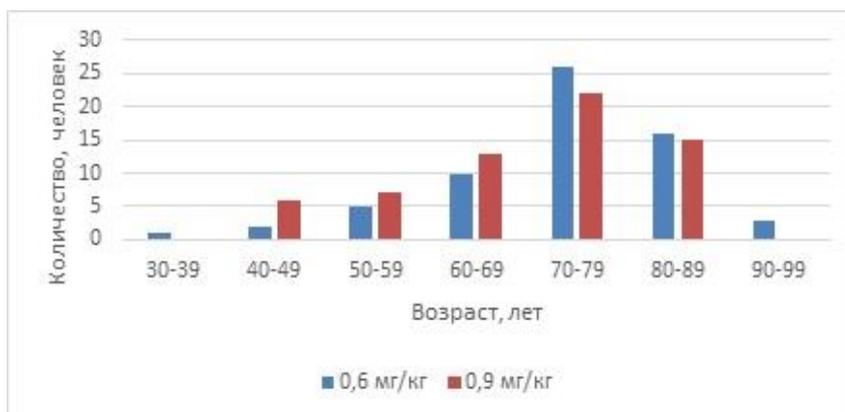


Рисунок 4 - Возрастная структура пациентов в группах с использованием алтеплазы в сниженной и стандартной дозах, % ($p > 0,05$).

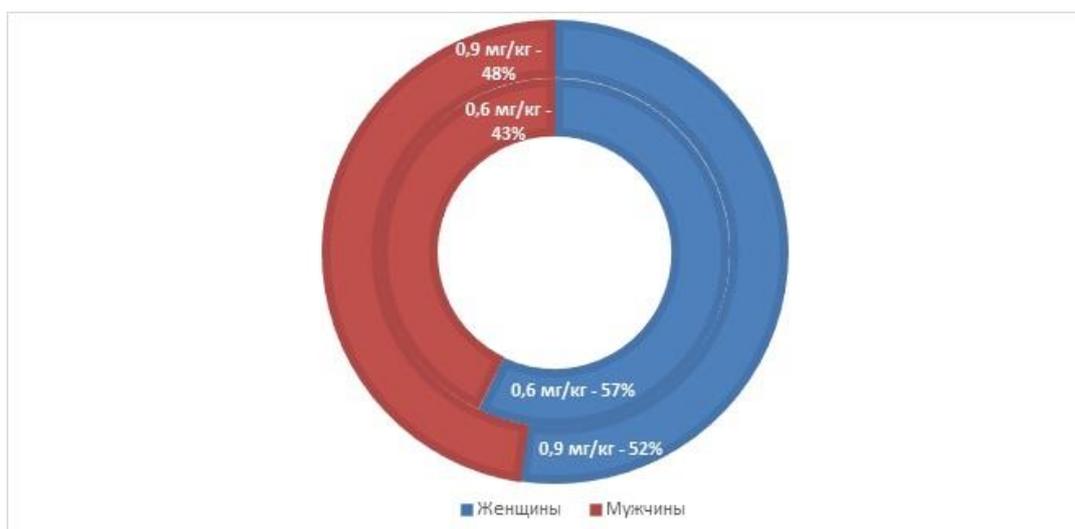


Рисунок 5 - Соотношение пациентов по полу в группах (внутренний круг – с применением алтеплазы в дозе 0,6 мг/кг, внешний круг – 0,9 мг/кг), % ($p > 0,05$).

Между исходными клиническими (количество баллов по шкале NIHSS, подтип инсульта по TOAST (рис. 6), прием антиагрегантов и антикоагулянтов, сопутствующие заболевания – предшествующий инсульт, фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, атеросклероз периферических артерий, сахарный диабет,

хроническая болезнь почек (рис. 7)) данными также не было статистически значимых различий (таблица 4).

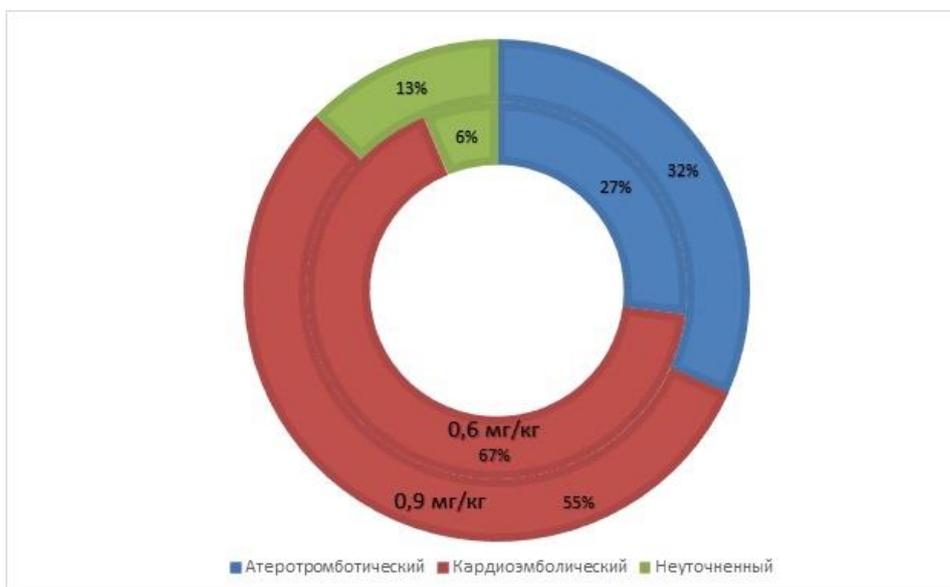


Рисунок 6 - Подтипы инсульта по TOAST в группах (внутренний круг – с применением алтеплазы в дозе 0,6 мг/кг, внешний круг – 0,9 мг/кг) ($p>0,05$).

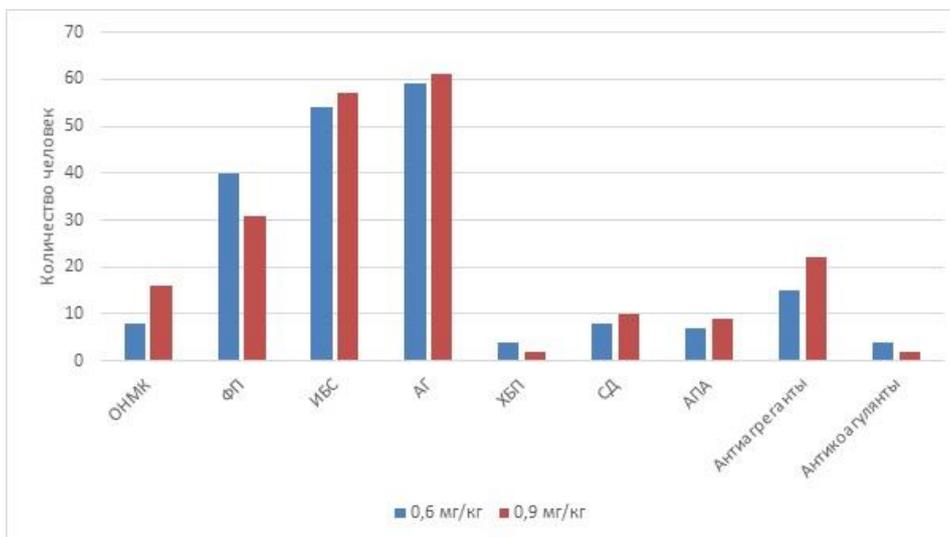


Рисунок 7 - Сопутствующие заболевания и состояния ($p>0,05$). ОНМК – ОНМК в анамнезе, ФП – фибрилляция предсердий, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, АПА – атеросклероз периферических артерий, антиагреганты – прием антиагрегантов до инсульта, антикоагулянты – прием антикоагулянтов до инсульта.

Таблица 2

Исходные демографические и клинические данные у пациентов с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне

	Сниженная доза алтеплазы, n=63 (количество (%))* или медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение**)	Стандартная доза алтеплазы, n=63 (количество (%))* или медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение**)	Значение Р
Женщины	36 (57,1%)*	33 (52,4%)*	0,591
Мужчины	27 (42,9%)*	30 (47,6%)*	0,591
Возраст, лет	74,00 (69,00 - 81,00) Min – 38, max – 93**	71,00 (62,00 - 79,00) Min – 40, max – 88**	0,148
Исходный балл по шкале NIHSS	18,00 (15,00 - 21,00) Min – 5, max – 27**	17,00 (15,00 - 19,00) Min – 4, max – 24**	0,076
Время от инсульта до начала лечения, мин	159,50 (122,75 – 184,25) Min – 30, max – 270**	152,00 (128,75 - 180,00) Min – 40, max – 270**	0,984
Подтип по TOAST			0,331
• Атеротромботический	17 (27,0%)*	20 (31,7%)*	
• Кардиоэмболический	42 (66,7%)*	35 (55,6%)*	

• Неуточненный	4 (6,3%)*	8 (12,7%)*	
Сопутствующие заболевания			
• Предшествующий ишемический инсульт	8 (12,7%)*	16 (25,4%)*	0,070
• Фибрилляция предсердий	40 (63,5%)*	31 (49,2%)*	0,106
• Ишемическая болезнь сердца	54 (85,7%)*	57 (90,5%)*	0,582
• Артериальная гипертензия	59 (93,6%)*	61 (69,8%)*	0,680
• Хроническая болезнь почек	4 (6,3%)*	2 (3,2%)*	0,680
• Сахарный диабет	8 (12,7%)*	10 (15,9%)*	0,799
• Атеросклероз периферических артерий	7 (11,1%)*	9 (14,3%)*	0,789
Прием антиагрегантов до инсульта	15 (23,8%)*	22 (34,9%)*	0,171
Прием антикоагулянтов до инсульта	4 (6,3%)*	2 (3,2%)*	0,680

2.2. Методы исследования

Шкалы, используемые в исследовании:

1. Шкала DRAGON - шкала оценки вероятности благоприятного исхода (риска геморрагической трансформации) ишемического инсульта у пациентов, подвергающихся внутривенной тромболитической терапии или тромбэктомии (тромбэмболэктомии), критерий включения пациентов в исследование (Приложение 1) [33-36];

2. Шкала NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – оценка тяжести инсульта в соответствии с имеющимся у пациента неврологическим дефицитом (до вмешательства, спустя 24 часа, спустя 48 часов, спустя 5 суток после вмешательства и при выписке пациента из стационара) (Приложение 2) [1];

3. Показатели модифицированной шкалы Рэнкина (Modified Rankin Scale, mRS) при выписке из стационара (Приложение 3). В связи с тем, что в разных источниках встречались 2 варианта интерпретации благоприятного функционального исхода (от 0 до 1 и от 0 до 2 баллов), в данной работе анализ проводился по обоим [1];

4. Шкала mTICI (The modified treatment in cerebral infarction) - модифицированная шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте (Приложение 4) [30, 39].

Изучались также показатели летальности, частоты геморрагических осложнений (в том числе симптомных, определяемых по критериям ECASS III - увеличение количества баллов по шкале NIHSS на 4 и более или смерть в течение 24 после проведения реперфузии), длительности госпитализации у обеих групп.

В СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе применяются одинаковые тарифы на оплату медицинской помощи, в связи с чем возможно сравнение стоимости законченных случаев между двумя группами. Эта стоимость зависит от длительности госпитализации (количества койко-дней), тяжести течения закупорки и стеноза церебральных артерий, категории сложности реанимации, а также необходимости применения дополнительных методов диагностики и лечения, включенных в отдельные тарифы.

Производился расчет стоимости законченного случая в обеих группах.

В настоящее время для проведения тромболиза в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» и ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе

используется препарат Акtilизе® (действующее вещество – алтеплаза, 50 мг).

Доза алтеплазы, которую необходимо ввести пациенту, рассчитывается исходя из массы пациента и составляет или 0,6 мг/кг (в случае сниженной дозы) или 0,9 мг/кг (в случае стандартной дозы). Однако в клинической практике фактический расход препарата составляет 50 мг или 100 мг, так как в Российской Федерации препарат Акtilизе® выпускается только во флаконах с 50 мг алтеплазы, а в случае использования части препарата из флакона готовый раствор может храниться в холодильнике только в течение 24 часов, после чего утилизируется.

При применении Акtilизе® в дозе 0,6 мг/кг использование второго флакона требуется для пациентов, чья масса превышает 83,33 кг, а при применении в дозе 0,9 мг/кг – при весе более 55,55 кг.

Для определения, какая из схем лечения (с использованием стандартной или сниженной дозы алтеплазы) является предпочтительной с точки зрения стоимости медицинской помощи, оказанной застрахованному лицу в рамках программ обязательного медицинского страхования, при условии не имеющих значимых отличий эффективности, безопасности и времени госпитализации был произведен расчет разницы между суммарной стоимостью использованных препаратов алтеплазы за изучаемый период (с 2017 по 2019 год) в двух группах. Стоимость одного флакона препарата Акtilизе® составляет 24596,18 рублей.

Эффективность применения сниженной дозы алтеплазы рассчитывается как отношение разницы затрат на алтеплазу между двумя группами к суммарной стоимости медицинской помощи с применением сниженной дозы.

2.3. Методы статистической обработки материала

Накопление и систематизация исходных данных проводились в программе Microsoft Office Excel 2010. Статистическая обработка производилась с помощью программы для статистического анализа SPSS

Statistics 26.0 (разработчик - IBM Corporation). Для визуального представления полученных результатов использовались обе вышеперечисленные программы.

Исследуемые выборки были предварительно проверены на подчинение закону нормального распределения с применением критерия Колмагорова-Смирнова (распределение всех рассматриваемых выборок при анализе отличалось от нормального). Совокупности количественных показателей при распределении данных, отличном от нормального, описывались при помощи значений медианы, а также верхнего и нижнего квартилей (интерквартильный размах, ИКР), минимального (min) и максимального (max) значений. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Данных с нормальным распределением в исследовании не было.

Для анализа четырехпольных таблиц с ожидаемыми значениями в каждой из ячеек более 10, а также для анализа многопольных таблиц применялся критерий хи-квадрат Пирсона. Если по крайней мере в одной из ячеек таблицы ожидаемое значение находилось в диапазоне от 5 до 10, то данный критерий рассчитывался с поправкой на непрерывность Йейтса. В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера. Для того, чтобы количественно оценить зависимость вероятности исхода от наличия фактора были рассчитаны показатели отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

Для сравнения трех и более связанных совокупностей, распределение которых отличается от нормального, рассчитывался критерий Фридмана.

Статистически значимым считался уровень значения P менее 0,05. Полученные значения P более 0,05 свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий, а значение P менее 0,05 – об их наличии.

Глава III. Результаты исследования

Не было значимого различия в частоте достижения успешной реканализации (mTICI=2b/3) между группами (P=0,602). Среди пациентов, которым комбинированная реперфузия проводилась с использованием алтеплазы в дозе 0,6 мг/кг данного результата удавалось достичь в 53 случаях (84,13%), а с использованием дозы 0,9 мг/кг – в 56 случаях (88,89%).

Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) после проведения комбинированной реперфузии не имело статистически значимых различий между группами (P=0,172) (рис. 8). Летальный исход наблюдался в обеих группах с частотой 39,68% (25/63) (таблица 5, рис. 8).



Рисунок 8 - Распределение баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) после проведения комбинированной реперфузии, % (p>0,05).

Частота благоприятного исхода (от 0 до 2 баллов по mRS) достоверно не отличалась между группами и составляла 30,2% (19/63) при использовании сниженной дозы и 44,4% (28/63) при использовании стандартной дозы алтеплазы (ОШ=1,853, 95% ДИ=0,891-3,854, P=0,097) (таблица 3).

Если благоприятным исходом считать количество баллов по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) от 0 до 1, как это было в исследовании ENCHANTED [37], то достоверных отличий между группами

также не наблюдается (0,6 мг/кг - 15/63 (23,8%); 0,9 мг/кг - 17/63 (27,0%); ОШ, 0,882; 95% ДИ, 0,484-1,608; P=0,682).

Таблица 3

Оценка функционального исхода (mRS) у пациентов, перенесших комбинированную реперфузию с использованием стандартной и сниженной доз алтеплазы после ишемического инсульта в каротидном бассейне

	Сниженная доза алтеплазы, n=63 (количество (%))	Стандартная доза алтеплазы (n=63) (количество (%))	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Значение P
Частота благоприятного функционального исхода (mRS 0 – 2 балла)	19 (30,16%)	28 (44,44%)	0,679 (0,427 – 1,082)	0,097
Частота неблагоприятного функционального исхода (mRS 3 – 5 балла)	19 (30,16%)	10 (15,87%)	1,900 (0,961 – 3,756)	0,057
Количество смертельных исходов (mRS 6 баллов)	25 (39,68%)	25 (39,68%)	1,000 (0,650 – 1,538)	1,000

Частота возникновения геморрагических трансформаций (ГТ) ишемического очага также достоверно не отличалась между группами: 26,98% (17/63) при использовании алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг и 31,75%

(20/63) при применении дозы 0,6 мг/кг (ОШ=1,176, 95%ДИ=0,683-2,027; $p=0,557$) (таблица 4, рис. 9). Все зарегистрированные ВЧГ возникли в течение 24 часов от проведения комбинированной реперфузии, что говорит о большой вероятности их связи с данным методом лечения. Частота симптомных ГТ (по критериям ECASS III) в обеих группах составляла 7,94% (5/63) (таблица 4, рис. 9). Частота ГТ с увеличением количества баллов на 1-3 по шкале NIHSS в течение 24 часов также значимо не отличалась между группами с использованием сниженной и стандартной доз алтеплазы (0,6 мг/кг – 8/63 (12,7%), 0,9 мг/кг – 4/63 (6,3%), ОШ=2,000, 95%ДИ=0,634-6,306, $P=0,363$) (таблица 4, рис. 9).

Таблица 4

Частота гемorragических трансформаций (ГТ) ишемического очага после проведения комбинированной реперфузии со сниженной и стандартной дозами алтеплазы

	Сниженная доза алтеплазы, n=63 (количество (%))	Стандартная доза алтеплазы, n=63	Отношение шансов (95% доверительный интервал)	Значение P
Частота ГТ	20 (31,75%)	17 (26,98%)	1,176 (0,683 – 2,027)	0,557
Частота ГТ с увеличением количества баллов по шкале NIHSS на 1-3	8 (12,7%)	4 (6,3%)	2,000 (0,634-6,306)	0,363
Частота симптомных ГТ	5 (7,94%)	5 (7,94%)	1,000 (0,304 – 3,285)	1,000

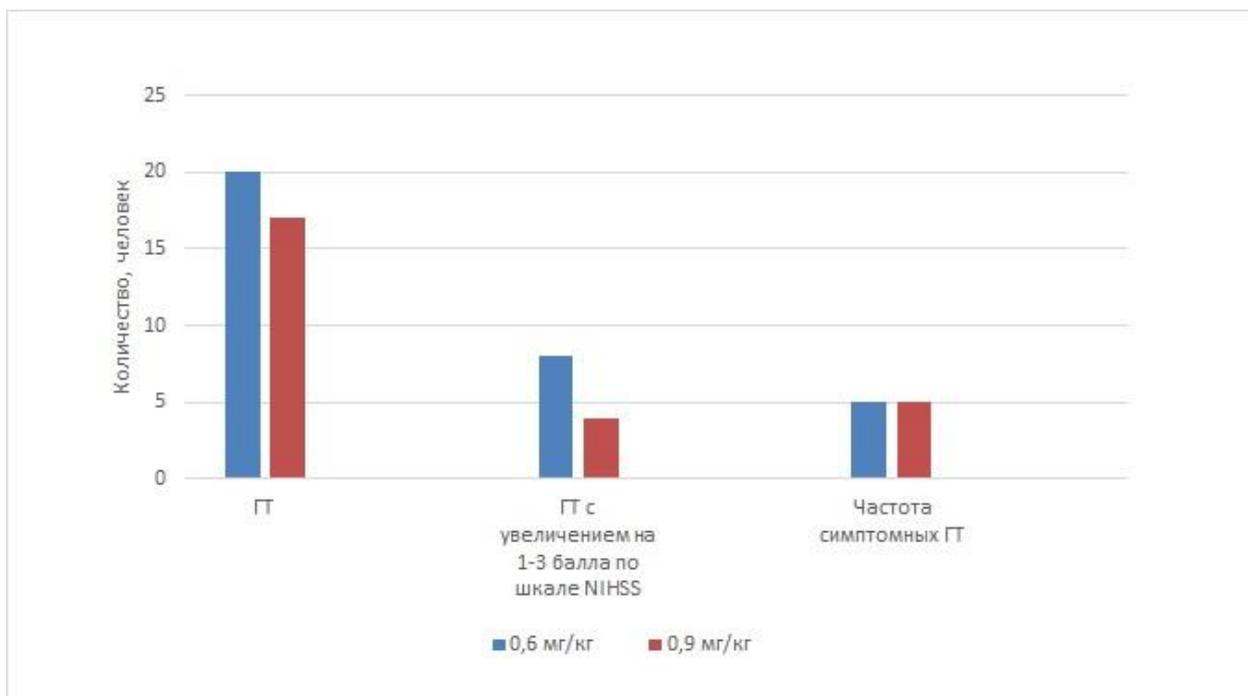


Рисунок 9 - Количество гемorragических трансформаций (ГТ) ишемического очага в группах с использованием при комбинированной реперфузии алтеплазы в сниженной и стандартной дозах ($p>0,05$).

Динамика изменения NIHSS была статистически значимой как в группе с использованием алтеплазы в дозе 0,6 мг/кг ($P<0,001$), так и в группе с использованием алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг ($P<0,001$) (рис. 10).

Неврологический статус у пациентов через 24 часа, 48 часов и 5 суток, оцениваемый по шкале NIHSS был благоприятнее у пациентов, получавших стандартную дозу алтеплазы ($P=0,039$, $0,018$ и $0,042$ соответственно), однако при выписке из стационара у выживших пациентов статистически значимых различий по данному показателю не наблюдалось ($P=0,432$) (таблица 5, рис. 10).

Оценка тяжести неврологического дефицита (NIHSS) после проведения комбинированной реперфузии у пациентов с ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне

	Сниженная доза алтеплазы, n=63 (медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение)	Стандартная доза алтеплазы, n=63 (медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение)	Значение Р
NIHSS через 24 часа после вмешательства, баллы	14,50 (5,00-20,00) Min – 0, max – 42	10,00 (5,00-15,00) Min – 0, max – 33	0,039
NIHSS через 48 часов после вмешательства, баллы	14,00 (4,00-21,50) Min – 0, max - 32	7,00 (3,00-13,50) Min – 0, max – 32	0,018
NIHSS через 5 суток после вмешательства, баллы	11,50 (2,25-16,75) Min – 0, max - 28	5,00 (2,00-9,50) Min – 0, max - 31	0,042
NIHSS при выписке, баллы	4,00 (0,00-10,00) Min – 0, max – 17	2,00 (1,00-6,00) Min – 0, max - 22	0,432

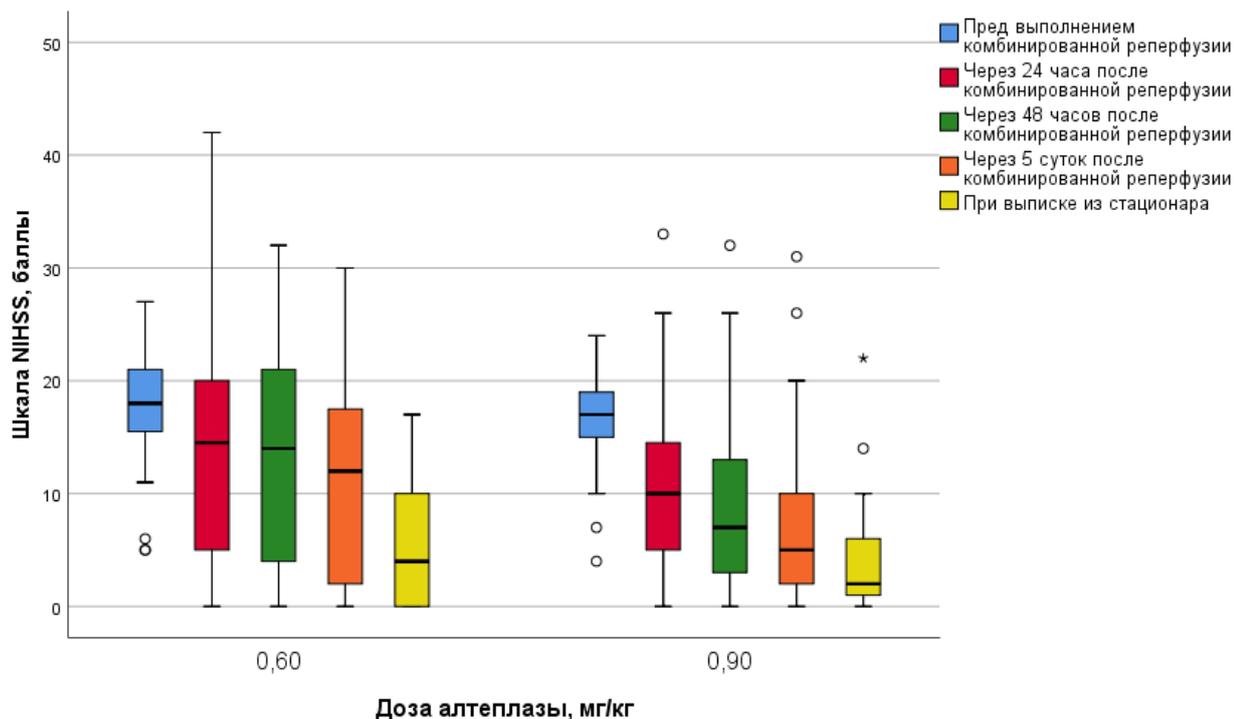


Рисунок 10 - Динамика неврологического дефицита в группах с использованием алтеплазы в дозах 0,6 мг/кг и 0,9 мг/кг ($p < 0,05$ для баллов по шкале NIHSS через 24 часа, 48 часов и 5 суток после комбинированной реперфузии между группами, для динамики по NIHSS внутри каждой группы; $p > 0,05$ для баллов по шкале NIHSS перед выполнением комбинированной реперфузии и при выписке из стационара).

Длительность госпитализации (количество койко-дней) пациентов (умерших и выписанных из стационара) в обеих группах не имела значимых различий ($p = 0,196$) и составляла 13 дней (ИКР 8,50-17,50, min – 1, max – 47) в группе с применением сниженной дозы алтеплазы, в группе с применением стандартной дозы – 14 дней (ИКР 10,00-21,00, min – 1 день, max – 93 дня). Длительность госпитализации пациентов, выписанных из стационара, также не отличалась (0,6 мг/кг – 15,00 дней (ИКР 12,00-20,00), min – 9,00 дней, max – 46,00 дней; 0,9 мг/кг – 15,00 дней (ИКР 11,00-20,25), min – 7,00 дней, max – 93,00 дня; $P = 0,836$).

Стоимость медицинской помощи (стоимость законченного случая) не имела статистически значимых различий в обеих группах ($P = 0,318$) (таблица 6). Суммарная стоимость медицинской помощи в группе с использованием

сниженной дозы алтеплазы составляла 39887411,00 рублей, а в группе с использованием стандартной дозы - 38825635,30 рублей.

Таблица 6

Стоимость медицинской помощи (стоимость законченного случая) в группах с использованием сниженной и стандартной дозы алтеплазы при комбинированной реперфузии

	Сниженная доза алтеплазы, n=63 (медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение)	Стандартная доза алтеплазы, n=63 (медиана (интерквартильный размах), минимальное (min) и максимальное (max) значение)	Значение Р
Стоимость медицинской помощи (стоимость законченного случая), рублей	617000,00 (593024,40 – 658702,60) Min – 302134,30, max – 1071075,50	611623,90 (536720,90 – 647965,50) Min – 326559,50, max – 1420868,00	0,318

В группе с применением алтеплазы в дозе 0,6 мг/кг для 58 человек из 63 (92,06%) было использовано по 1 флакону (при потребности в алтеплазе \leq 50 мг, весе $<83,33$ кг), для 5 человек (7,94%) – по 2 флакона (при потребности в алтеплазе \geq 50 мг/кг, весе $>83,33$ кг), суммарная стоимость Актилизе® составила 1549559,34 рублей. В группе с применением алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг для 2 человек из 63 (3,17%) было использовано по 1 флакону (при весе $<55,55$ кг), для 61 человека – по 2 флакона (при весе $>55,55$ кг), суммарная стоимость Актилизе® составила 3049926,32 рублей. Разница в суммарной стоимости Актилизе® между группами составила 1500366,98 рублей (таблица 7).

Суммарная стоимость использованного препарата Акtilize® в группах с использованием сниженной и стандартной дозы алтеплазы при комбинированной реперфузии

	Стандартная доза алтеплазы, n=63	Сниженная доза алтеплазы, n=63	Разность
Суммарная стоимость использованного препарата Акtilize®, рублей	3049926,32	1549559,34	1500366,98

Экономическая эффективность применения сниженной дозы алтеплазы составляет $1500366,98/39887411,00 = 3,76\%$.

Заключение

Ишемический инсульт, безусловно, является важной проблемой с точки зрения как его места в структуре смертности, так и частоты инвалидизации. Для оказания помощи пациентам с данным заболеванием, улучшения функциональных исходов и уменьшения показателя летальности необходимо применение на ранних сроках различных методик реперфузии при отсутствии противопоказаний к ним. Комбинированная реперфузия, объединяющая в себе внутривенную тромболитическую терапию и тромбэктомия, в настоящее время является методом лечения ишемического инсульта с окклюзией крупных церебральных артерий, имеющим доказанную эффективность и безопасность, и применяется все чаще.

Несмотря на то, что использование сниженной дозы алтеплазы при изолированной внутривенной тромболитической терапии изучалось в большом количестве исследований, в настоящее время существует лишь одно рандомизированное южнокорейское исследование, изучающее эту проблему при комбинированной реперфузии [37]. Данное исследование ограничено только населением Южной Кореи, чьи физиологические особенности могут влиять на результаты, в связи с чем выводы, сделанные на основании данного исследования, могут быть неприменимы в других странах. Было доказано, например, что люди азиатской расы имеют повышенный риск геморрагической трансформации ишемического очага [55, 56].

В настоящем исследовании было произведено сравнение по эффективности и безопасности применения сниженной (0,6 мг/кг) и стандартной доз (0,9 мг/кг) алтеплазы при комбинированной реперфузии у лиц с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, имеющих повышенный риск самого значимого осложнения реперфузионных методов лечения – геморрагической трансформации. Повышенный риск определялся по шкале DRAGON (≥ 5 баллов).

Была доказана эффективность применения обеих доз алтеплазы (по динамике баллов шкалы NIHSS).

Использование стандартной дозы алтеплазы при комбинированной реперфузии значимо не увеличивало частоту успешной реканализации целевой артерии (mTICI=2b/3) по сравнению с использованием сниженной дозы, не наблюдалось также значимых различий в показателях частоты геморрагических осложнений, в том числе симптомных, благоприятных функциональных исходов между группами, летальности.

Тяжесть неврологического дефицита по шкале NIHSS через 24 часа, 48 часов и 5 суток была меньше в группе с применением стандартной дозы, однако при выписке у выживших пациентов не наблюдалось значимого различия между двумя группами (длительность госпитализации у выживших пациентов значимо не отличалась между рассматриваемыми группами). Из представленных данных можно сделать вывод о более раннем восстановлении неврологических функций при использовании алтеплазы в дозе 0,9 мг/кг.

Результаты данного исследования несколько отличаются от результатов южнокорейского исследования ENCHANTED [37]. В последнем наблюдалась тенденция к более частому возникновению геморрагических трансформаций ишемического очага с увеличением количества баллов по шкале NIHSS на 1-3 балла среди пациентов, которым применялась стандартная доза алтеплазы, что может быть связано с большим риском геморрагической трансформации у пациентов азиатской расы [55, 56], а тенденция к более благоприятному функциональному исходу (от 0 до 1 баллов по mRS) у них отсутствовала.

Стоимость медицинской помощи в обеих группах (с использованием сниженной и стандартной доз алтеплазы при проведении комбинированной реперфузии) не имела значимых различий, так как группы не имели значимых различий по тяжести состояния и времени госпитализации (количеству койко-дней).

В связи с тем, что использование сниженной дозы препарата у исследуемой группы пациентов не характеризовалось статистически значимым изменением эффективности и безопасности, был возможен расчет экономического результата. Был получен положительный экономический эффект от применения сниженной дозы алтеплазы (0,6 мг/кг), который составил за период с 2017 по 2019 год 1500366,98 рублей. Для сравнения, за данную сумму можно провести 232 аппендэктомии при остром аппендиците без перитонита (согласно генеральному тарифному соглашению на 2020 год тариф на одну такую операцию составляет 6460,10 рублей) [58]. Эффективность применения сниженной дозы алтеплазы равна 3,76%.

Данный эффект можно считать весьма значительным в условиях дефицита средств ОМС, на основании чего возможно рекомендовать проведение корректировки существующих протоколов лечения, стандартов оказания медицинской помощи и тарифов на оказания медицинской помощи. Для пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, высоким риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON) и весом менее 88,33 кг, которым проводится комбинированная реперфузия, стандарт может быть скорректирован с учетом применения в данном случае дозы алтеплазы 0,6 мг/кг вместо 0,9 мг/кг и тариф изменен в сторону уменьшения на 24596,18 рублей (стоимость одного флакона алтеплазы).

Выводы

На основании полученных результатов исследования можно сделать следующие выводы:

1. Эффективность применения стандартной (0,9 мг/кг) и сниженной (0,6 мг/кг) доз алтеплазы при комбинированной реперфузии не имела значимых различий у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и высоким риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON), однако в группе пациентов, которым алтеплаза вводилась в дозе 0,9 мг/кг, наблюдалось более раннее восстановление неврологических функций.

2. Уровень летальности не имел значимых различий в группах с применением стандартной и сниженной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и высоким риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON).

3. Частота возникновения геморрагической трансформации ишемического очага, в том числе симптомной, значимо не отличалась в группах с применением стандартной и сниженной доз алтеплазы при комбинированной реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне и высоким риском возникновения данного осложнения (≥ 5 баллов по шкале DRAGON).

4. Для пациентов с ишемическим инсультом в каротидном бассейне, высоким риском геморрагической трансформации ишемического очага (≥ 5 баллов по шкале DRAGON) и весом менее 88,33 кг, которым проводится комбинированная реперфузия, протокол лечения и стандарт медицинской помощи могут быть скорректированы с учетом применения в данном случае дозы алтеплазы 0,6 мг/кг вместо 0,9 мг/кг и тариф изменен в сторону уменьшения на 24596,18 рублей (стоимость одного флакона алтеплазы).

Список литературы

1. Клинические рекомендации: внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде / Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов России ; А. В. Савелло, И. А. Вознюк, Д. В. Свистов – СПб, 2015. – 35 с.
2. World Health Organization [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.who.int/>
3. Заболеваемость всего населения России в 2017 году [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации ; Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» МЗ России ; А.В. Поликарпов [и др.] // Статистические материалы – Москва, 2018. – Т. 1. – 140 с. – Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/>
4. Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] – Режим доступа: <https://www.gks.ru>
5. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте [Электронный ресурс] / Всероссийское общество неврологов ; Е.И. Гусев, А.Б. Гехт // Москва, 2015. – 34 с. – Режим доступа: mosgorzdrav.ru
6. 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 / J. Emberson [et al.] // The Lancet. – 2014. – Vol. 384, №. 9958. – P. 1929-1935.
7. Протокол реперфузионной терапии острого ишемического инсульта. Клинический протокол / Национальная ассоциация по борьбе с инсультом ; Всероссийское научное общество неврологов ; Шамалов Н.А. [и др.] – Москва, 2019. – 21 с.

8. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial / X. Wang [et al.] // *JAMA neurology*. – 2017. – Vol. 74, №. 11. – P. 1328-1335.
9. A retrospective study of thrombolysis with 0.6 mg/kg recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in mild stroke / J. Yang [et al.] // *Scientific reports*. – 2016. – Vol. 6. – P. 31344.
10. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: a comparative effectiveness and safety study / B. J. Kim [et al.] // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, №. 9. – P. 2541-2548.
11. Low-dose tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / J. W. Cheng [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – Vol. 27, №. 2. – P. 381-390.
12. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke / C. S. Anderson [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374, №. 24. – P. 2313-2323.
13. Low-versus standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke: an updated meta-analysis / H. Liu [et al.] // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. – 2018. – Vol. 27, №. 4. – P. 988-997.
14. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke / J. P. Broderick [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368, №. 10. – P. 893-903.
15. Holodinsky J.K. History, evolution, and importance of emergency endovascular treatment of acute ischemic stroke / J. K. Holodinsky, A.Y.X. Yu, Z.A. Assis // *Current neurology and neuroscience reports*. – 2016. – Vol. 16, №. 5. – P. 42.
16. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke / O. A. Berkhemer [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – P. 11-20.

17. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke / T. G. Jovin [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №. 24. – P. 2296-2306.
18. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke / M. Goyal [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №. 11. – P. 1019-1030.
19. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection / B. C. V. Campbell [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №. 11. – P. 1009-1018.
20. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke / J. L. Saver [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372, №. 24. – P. 2285-2295.
21. Endovascular recanalization therapy in acute ischemic stroke: updated meta-analysis of randomized controlled trials / K. S. Hong [et al.] // *Journal of stroke*. – 2015. – Vol. 17, №. 3. – P. 268-281.
22. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial / S. Bracad [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2016. – Vol. 15, №. 11. – P. 1138-1147.
23. Diffusion-weighted imaging or computerized tomography perfusion assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention with Trevo (DAWN) trial methods / T. G. Jovin [et al.] // *International Journal of Stroke*. – 2017. – Vol. 12, №. 6. – P. 641-652.
24. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: the Pragmatic Ischaemic Stroke Thrombectomy Evaluation (PISTE) randomised, controlled trial / K. W. Muir [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. – 2017. – Vol. 88, №. 1. – P. 38-44.

25. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials / M. Goyal [et al.] // *The Lancet*. – 2016. – Vol. 387, №. 10029. – P. 1723-1731.
26. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct / R. G. Nogueira [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378, №. 1. – P. 11-21.
27. Prabhakaran S. Acute stroke intervention: a systematic review / S. Prabhakaran, I. Ruff, R. A. Bernstein // *Jama*. – 2015. – Vol. 313, №. 14. – P. 1451-1462.
28. Vidale S. Endovascular treatment of ischemic stroke: an updated meta-analysis of efficacy and safety / S. Vidale, E. Agostoni // *Vascular and endovascular surgery*. – 2017. – Vol. 51, №. 4. – P. 215-219.
29. 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 / W. J. Powers [et al.] ; on behalf of the American Heart Association Stroke Council // *Stroke*. – 2019. – Vol. 50, №. 12. – P. e344-e418.
30. Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых / под ред. Л.В. Стаховской – Москва, 2015. – 96 с.
31. Papanagiotou P. Endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke / P. Papanagiotou, G. Ntaios // *Circulation: Cardiovascular Interventions*. – 2018. – Vol. 11, №. 1. – P. e005362.
32. Интенсивная терапия больных с ишемическим инсультом: методические рекомендации №27 / Правительство Москвы ; Департамент здравоохранения города Москвы ; сост. С.С. Петриков [и др.] - Москва. - 2017. - 38 с.

33. Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score / D. Strbian [et al.] // *Neurology*. – 2012. – Vol. 78. – P. 427–432.
34. ASTRAL, DRAGON and SEDAN scores predict stroke outcome more accurately than physicians / G. Ntaios [et al.] // *European journal of neurology*. – 2016. – Vol. 23, №. 11. – P. 1651-1657.
35. MT-DRAGON score for outcome prediction in acute ischemic stroke treated by mechanical thrombectomy within 8 hours / W. B. Hassen [et al.] // *Journal of NeuroInterventional Surgery*. – 2020. – Vol. 12, №. 3. – P. 246-251.
36. DRAGON score predicts functional outcomes in acute ischemic stroke patients receiving both intravenous tissue plasminogen activator and endovascular therapy / A. Wang [et al.] // *Surgical neurology international*. – 2017. – Vol. 8. – P. 149.
37. Low-versus standard-dose intravenous alteplase in the context of bridging therapy for acute ischemic stroke: a Korean ENCHANTED study / J. S. Kim [et al.] // *Journal of stroke*. – 2018. – Vol. 20, №. 1. – P. 131-139.
38. Grotta J. C. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials / J. C. Grotta, W. Hacke // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46, №. 6. – P. 1447-1452.
39. Walker G. B. Assessing the efficacy of endovascular therapy in stroke treatments: updates from the new generation of trials / G. B. Walker, A. P. Jadhav, T. G. Jovin // *Expert review of cardiovascular therapy*. – 2017. – Vol. 15, №. 10. – P. 757-766.
40. Complications of endovascular treatment for acute stroke in the SWIFT trial with solitaire and Merci devices / P. T. Akins [et al.] // *American Journal of Neuroradiology*. – 2014. – Vol. 35, №. 3. – P. 524-528.
41. Intravenous thrombolysis facilitates successful recanalization with stent-retriever mechanical thrombectomy in middle cerebral artery

occlusions / D. Behme [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2016. – Vol. 25, №. 4. – P. 954-959.

42. Prior IV thrombolysis facilitates mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke / P. Guedin [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 24, №. 5. – P. 952-957.

43. Is bridging necessary? A pilot study of bridging versus primary stentriever-based endovascular reperfusion in large anterior circulation strokes / R. R. Leker [et al.] // Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases. – 2015. – Vol. 24, №. 6. – P. 1163-1167.

44. Bridging-therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator improves functional outcome in patients with endovascular treatment in acute stroke / I. L. Maier [et al.] // Journal of the neurological sciences. – 2017. – Vol. 372. – P. 300-304.

45. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis / E. A. Mistry [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48, №. 9. – P. 2450-2456.

46. Tsivgoulis G. Successful reperfusion with intravenous thrombolysis preceding mechanical thrombectomy in large-vessel occlusions / G. Tsivgoulis, A.H. Katsanos, P.D. Schellinger // Stroke. – 2018. – Vol. 49, №. 1. – P. 232-235.

47. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions / A. H. Katsanos [et al.] // Annals of neurology. – 2019. – Vol. 86, №. 3. – P. 395-406.

48. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: silver bullet or useless bystander? / F. Di Maria [et al.] // Journal of stroke. – 2018. – Vol. 20, №. 3. – P. 385-393.

49. Combined intravenous and endovascular treatment versus primary mechanical thrombectomy. The Italian Registry of Endovascular Treatment in Acute Stroke / I. Casetta [et al.] // International Journal of Stroke. – 2019. – Vol. 14, №. 9. – P. 898-907.

50. Primary Thrombectomy Versus Combined Mechanical Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Large Vessel Occlusion Acute Ischemic Stroke / M. G. Rocha [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2019. – Vol. 28, №. 3. – P. 627-631.
51. Endovascular thrombectomy with or without systemic thrombolysis? / G. Tsivgoulis [et al.] // *Therapeutic advances in neurological disorders*. – 2017. – Vol. 10, №. 3. – P. 151-160.
52. Direct endovascular treatment: an alternative for bridging therapy in anterior circulation large-vessel occlusion stroke / H. Wang [et al.] // *European journal of neurology*. – 2017. – Vol. 24, №. 7. – P. 935-943.
53. Intravenous thrombolysis before endovascular therapy for large vessel strokes can lead to significantly higher hospital costs without improving outcomes / A. T. Rai [et al.] // *Journal of neurointerventional surgery*. – 2018. – Vol. 10, №. 1. – P. 17-21.
54. Outcomes after direct thrombectomy or combined intravenous and endovascular treatment are not different / S. Abilleira [et al.] // *Stroke*. – 2017. – Vol. 48, №. 2. – P. 375-378.
55. Making the right choice: optimizing rt-PA and eptifibatide lysis, an in vitro study / G. J. Shaw [et al.] // *Thrombosis research*. – 2010. – Vol. 126, №. 4. – P. e305-e311.
56. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis / C. J. J. van Asch [et al.] // *The Lancet Neurology*. – 2010. – Vol. 9, №. 2. – P. 167-176.
57. Сергеева Т.В. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте у лиц старше 80 лет: опыт применения в региональном сосудистом центре / Т.В. Сергеева, Н.В. Тарасов // *Международный конгресс, посвященный международному дню инсульта. Материалы конгресса*. - 2017. – С. 654-655.

58. Приложение 10 с 01.01.2020 (операции) к генеральному тарифному соглашению на 2020 год [Электронный ресурс] // Официальный сайт Территориального фонда ОМС Санкт-Петербурга [сайт]. – Режим доступа: <https://spboms.ru/page/docs>

Приложения

Приложение 1

Шкала DRAGON [33]

Показатель	Балл
1) Гипертензивная СМА и ранние ишемические изменения на КТ при поступлении	
Оба признака	2
Один признак из двух	1
Признаки отсутствуют	0
2) Балл по Модифицированной шкале Рэнкин до инсульта	
>1 балла	1
≤1 балла	0
3) Уровень глюкозы при поступлении (ммоль/л)	
> 8 ммоль/л	1
≤ 8 ммоль/л	0
4) Время от дебюта симптомов до начала реперфузионной терапии (введения алтеплазы)	
>90 минут	1
≤90 минут	0
5) Возраст	
≥80 лет	2
65-79 лет	1
<65 лет	0
6) Количество баллов по шкале NIHSS	
>15 баллов	3
10-15 баллов	2
5-9 баллов	1
0-4 баллов	0

Благоприятный исход (0-2 балла по модифицированной шкале Рэнкин через 3 месяца после инсульта)	Неблагоприятный исход (5-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкин через 3 месяца после инсульта)
1 балл – 96% 2 балла – 88% 3 балла – 74% 8-10 баллов – 0%	0-1 балл – 0% 2 балла – 2% 3 балла – 5% 8 баллов – 70% 9-10 баллов – 100%

Шкала неврологического дефицита NIHSS [1]

№	Клинический признак	Балл
I. Уровень сознания		
1.	В сознании, активно реагирует	0
2.	Сомноленция, возможно разбудить при минимальном раздражении	1
3.	Сопор, необходима повторная стимуляция	2
4.	Кома, реакции рефлексорные или отсутствуют	3
II. Ответы на вопросы (афазия или сопор – 0)		
1.	Правильный ответ на оба вопроса	0
2.	Правильный ответ на один из вопросов	1
3.	Ни на один из вопросов не дан правильный ответ	2
III. Выполнение команд		
1.	Команды выполнены правильно	0
2.	Выполнена правильно одна из команд	1
3.	Ни одна команда правильно не выполнена	2
IV. Движения глазных яблок		
1.	Норма	0
2.	Частичный паралич	1
3.	Тоническое отведение глаз или полный паралич взора	2
V. Поля зрения		
1.	Норма	0
2.	Частичная гемианопсия	1
3.	Полная гемианопсия	2
VI. Парез лицевой мускулатуры		
1.	Норма	0
2.	Минимальный паралич (асимметрия)	1
3.	Частичные паралич (нижняя группа мышц)	2

4.	Полный паралич (нижняя и верхняя группа мышц)	3
VII. Движения в руке (искусственный сустав или ампутация - 0)		
1.	Поднятая рука не опускается в течение 10 секунд	0
2.	Рука опускается после кратковременного (менее 10 секунд) удержания	1
3.	Некоторое сопротивление силе тяжести, подъема руки нет	2
4.	Рука падает без сопротивления силе тяжести	3
5.	В руке нет активных движений	4
VIII. Движения в ноге (искусственный сустав или ампутация - 0)		
1.	Поднятая нога не опускается в течение 5 секунд	0
2.	Поднятая нога опускается после короткого удержания (менее 5 секунд)	1
3.	Некоторое сопротивление силы тяжести, подъема ноги нет	2
4.	Нога падает без сопротивления силе тяжести	3
5.	Активных движений в ноге нет	4
IX. Атаксия конечностей (если не из-за слабости)		
1.	Отсутствует	0
2.	В одной конечности	1
3.	В двух конечностях	2
X. Чувствительность (учитывается только по гемитипу)		
1.	Нормальная	0
2.	Легкие или средние нарушения	1
3.	Значительное или полное нарушение	2
XI. Афазия		
1.	Нет	0
2.	Легкая	1
3.	Сильная	2
4.	Полная	3
XII. Дизартрия (интубация или другой физический барьер – 0)		

1.	Артикуляция в норме	0
2.	Легкая или средней степени тяжести, некоторые слова не выговаривает	1
3.	Сильная	2
XIII. Агнозия (игнорирование)		
1.	Отсутствует	0
2.	Игнорирование одной сенсорной модальности по гемитипу	1
3.	Выраженная агнозия по гемитипу или более чем в одной модальности	2

0 – нет симптомов инсульта

1-4 – малый инсульт

5-15 – умеренный инсульт

16-20 – умеренно-тяжелый инсульт

21-42 – тяжелый инсульт

Модифицированная шкала Рэнкина (mRS) [1]

Клинический признак	Балл
Отсутствие симптомов	0
<p data-bbox="225 416 1374 584">Нет значительных нарушений трудоспособности, несмотря на наличие симптомов (пациент способен заниматься повседневной деятельностью в прежнем объеме)</p> <p data-bbox="225 607 1374 842">После инсульта у пациента возникают некоторые когнитивные или физические симптомы, но он может выполнять работу, которую выполнял раньше, а также связанную с социальным взаимодействием и досуговой деятельностью (обыденную деятельность).</p>	1
<p data-bbox="225 871 1374 1039">Незначительная утрата трудоспособности (пациент не способен заниматься прежними видами активности, однако может осуществлять уход за собой без посторонней помощи).</p> <p data-bbox="225 1061 1374 1429">Пациент не может выполнять действия, которые без затруднений мог выполнять до инсульта (управление автомобилем, чтение, работа и другое), но в состоянии следить за собой без посторонней помощи. Он может есть, готовить еду, ходить в магазины и перемещаться в определенной местности без помощи посторонних. Пациент может находиться дома один в течение 1 недели и более.</p>	2
<p data-bbox="225 1449 1374 1617">Умеренная степень утраты трудоспособности (пациент нуждается в некоторой помощи, однако может ходить без посторонней помощи).</p> <p data-bbox="225 1639 1374 2007">Пациент может передвигаться сам или с использованием приспособлений для ходьбы, есть, одеваться, посещать туалет и другое, но не способен выполнять более сложные действия самостоятельно (поход в магазин, приготовление пищи). Для помощи другой человек должен посещать пациента более одного раза в неделю. Помощь может выражаться в большей мере в совете, чем в</p>	3

физической помощи (например, помощь в управлении финансами).	
<p>Утрата трудоспособности средней степени тяжести (пациент не может ходить и осуществлять уход за собой без посторонней помощи)</p> <p>Пациенту требуется помощь при выполнении повседневной деятельности (ходьба, посещение туалета, прием пищи, одевание). Пациента необходимо навещать более 1 раза в день или жить рядом с ним для осуществления помощи. В отличие от 5 категории пациент может остаться один на несколько часов.</p>	4
<p>Тяжелая степень утраты трудоспособности (пациент прикован к постели, требует постоянного ухода и страдает недержанием)</p> <p>Требуется постоянное присутствие других людей для осуществления ухода в течение дня и временами ночью.</p>	5
Смерть	6

Модифицированная шкала восстановления перфузии при ишемическом инсульте (mTICI) [30; 39]

Балл mTICI	Определение
0	Перфузия отсутствует
1	Небольшая или медленная антеградная реперфузия дистальнее места предшествующей окклюзии с ограниченным заполнением дистальных ветвей
2а	Антеградная реперфузия менее 50% территории ранее окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви средней мозговой артерии и ее территории).
2б	Антеградная реперфузия более 50% территории ранее окклюзированной целевой артерии (одной крупной ветви средней мозговой артерии и ее территории).
3	Антеградная реперфузия всей территории ранее окклюзированной целевой артерии с отсутствием визуализации признаков окклюзии во всех дистальных ветвях.

Список научных публикаций по теме исследования

1. ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРФУЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ RT-PA И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ / Т.В. Сергеева, Д.Д. Исаенкова, А.Р. Дацаев И.А. Вознюк, А.В. Савелло, Е.В. Мельникова, Ю.А. Щербук, Д.Ю. Бутко, С.В. Власенко // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2019. – №. S3. – С. 132-133.
2. КОМБИНИРОВАННАЯ РЕПЕРФУЗИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕГИОНАРНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ / Т.В. Сергеева, Н.В. Тарасов, К.Б. Сараев, Е.В. Селетина, М.М. Морей, Д.Д. Исаенкова, И.А. Вознюк, Ю.А. Щербук, Д.Ю. Бутко, А.Р. Дацаев // XXI ДАВИДЕНКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ: сборник тезисов. - 2019. - С. 284-285.
3. Исаенкова Д.Д. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОМБЭКТОМИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРФУЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ АЛТЕПЛАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ / Д. Д. Исаенкова // Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы IV Всероссийской конференции. Москва, РУДН, 9 ноября 2019 г. – Москва: РУДН, 2019. – С. 43. (II место за доклад на секции Клинические дисциплины I в рамках IV всероссийской научно-практической конференции "Клинические и теоретические аспекты современной медицины - 2019")
4. Исаенкова Д.Д. ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРФУЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ АЛТЕПЛАЗЫ И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ / Д.Д. Исаенкова // Международный молодежный медицинский конгресс «Санкт-Петербургские научные чтения-2019». – СПб., 2019. – С. 230-231.

5. Исаенкова Д.Д. КОМБИНИРОВАННАЯ РЕПЕРФУЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ / Д.Д. Исаенкова // Алмазовский медицинский молодежный форум – 2020. Санкт-Петербург, 21-23 мая 2020 (III место за доклад в секции «Неврология и нейрохирургия»)

Копии публикаций и подтверждающие документы представлены далее на 9 листах.

<https://doi.org/10.32863/1682-7392-2019-3-67-132-133>

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРFUЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ RT-PA И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБОЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

Сергеева Т.В.^{1,2,3}, Исаенкова Д.Д.², Дацаев А.Р.¹, Вознюк И.А.^{4,5}, Савелло А.В.^{5,6},
Мельникова Е.В.⁷, Щербук Ю.А.², Бутко Д.Ю.², Власенко С.В.⁸

¹Елизаветинская больница, ²СПбГУ, ³СПбГПМУ, ⁴НИИ СП им. И.И. Джанелидзе,
⁵ВМедА им. С.М. Кирова, ⁶ИМИЦ им. В.А. Алмазова, ⁷ТБ №26, ⁸ТБ №40, Санкт-Петербург

Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) является важной проблемой с точки зрения уровня смертности и частоты стойкой утраты трудоспособности. Тромбоэкстракция и комбинированная реперфузия (сочетание тромбоэкстракции с тромболитической терапией) показали положительные результаты при лечении ОНМК по ишемическому типу, в связи с чем появляются рекомендации по применению данных методов, наряду с изолированной тромболитической терапией.

Несмотря на широкое применение тромболитической терапии, было обнаружено, что стандартная доза альтеплазы сама по себе неэффективна в реканализации окклюзии крупных церебральных артерий, в связи с чем таким пациентам может быть предложена внутривартеральная тромбоэкстракция [1], эффективность и безопасность которой была подтверждена рядом исследований [2, 3, 4, 5, 6, 7].

В рамках южнокорейского исследования ENCHANTED изучались результаты после проведения комбинированной реперфузии с использованием альтеплазы в низкой (0,6 мг/кг) или стандартной (0,9 мг/кг) дозах. Частота реканализации целевой артерии и благоприятный функциональный результат через 90 дней (от 0 до 1 балла по шкале Рэнкин) были одинаковы при использовании обеих доз альтеплазы, в то время как частота симптомных внутримозговых кровоизлияний наблюдалась чаще при применении стандартной дозы. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и участие в нем только населения Южной Кореи [1].

В связи с недостаточным количеством исследований о выборе оптимальной тактики лечения ОНМК с использованием низкой и стандартной доз альтеплазы при проведении комбинированной реперфузии, а также малого количества данных о применении методики в российской популяции, необходимо проведение дальнейших исследований.

Цель исследования: оптимизация применения дозировок альтеплазы при комбинированной реперфузии для лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу.

Задачи исследования:

1. Изучить эффективность применения обеих доз по динамике NIHSS, значениям модифицированной шкалы Рэнкин (mRS) и шкале Ривермид в группах с использованием сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, и в группе с изолированной тромбоэкстракцией;
2. Сравнить уровень летальности при использовании сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, а также при изолированной тромбоэкстракции;
3. Уточнить частоту развития геморрагических осложнений при использовании сниженной и стандартной доз альтеплазы при комбинированной реперфузии, а также при изолированной тромбоэкстракции.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им. Джанелидзе был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым в острейшем периоде ОНМК была проведена тромбоэкстракция в сочетании с тромболитической терапией (комбинированная реперфузия) со стандартной дозой 0,9 мг/кг (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им. Джанелидзе) и со сниженной дозой альтеплазы 0,6 мг/кг, которая применялась в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» с учетом повышенного риска геморрагической трансформации на основании применения шкалы DRAGON (балл выше 5), а также пациентов, которым была проведена изолированная тромбоэкстракция (СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»). В исследование включен 151 пациент с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты были разделены на 3 равные группы: 1) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,6 мг/кг (47 человек); 2) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,9 мг/кг (47 человек); 3) пациенты, которым была проведена изолированная тромбоэкстракция (47 человек). В первой группе было 24 женщины и 23 мужчины, во второй – 21 женщина и 26 мужчин, в третьей – 24 женщины и 23 мужчины. Средний возраст пациентов в первой группы – 72,04±1,83 года (от 22 до 93 лет), второй – 68,23±2,08 лет (от 25 до 87 лет), третьей – 70,25±2,25 лет (от 29 до 95 лет). Были исследованы показатели шкалы NIHSS до вмешательства, спустя 24 часа и при выписке, показатели шкал Rankin и Ривермид при выписке, показатели летальности и частоты геморрагических осложнений у двух групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программы для статистического анализа GraphPad Prism 8.2.0 критериями Манна-Уитни и хи-квадрат.

Результаты и их обсуждение. У пациентов первой группы: NIHSS до вмешательства – 18,32±0,65 балла (от 5 до 27), NIHSS через 24 часа – 14,24±1,14 балла (от 0 до 24), NIHSS при выписке – 5,18±0,82 баллов (от 0 до 12),

НАУЧНЫЕ СТАТЬИ

Ривермид – 7,52±0,97 баллов (от 0 до 14), частота геморрагических осложнений – 40,43% (19 пациентов), mRs: 0 баллов – 4,3% (2 пациента), 1 балл – 10,64% (5 пациентов), 2 балла – 8,51% (4 пациента), 3 балла – 14,89% (7 пациентов), 4 балла – 12,77% (6 пациентов), 5 баллов – 6,38% (3 пациента), 6 баллов (летальность) – 42,55% (20 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы: NIHSS до вмешательства – 14,89±0,90 баллов (от 5 до 24), NIHSS через 24 часа – 12,39±1,15 баллов (от 0 до 33), NIHSS при выписке – 4,54±0,95 баллов (от 0 до 14), Ривермид – 9,18±0,91 баллов (от 1 до 15), частота геморрагических осложнений – 42,55% (20 пациентов), mRs: 0 баллов – 10,64% (5 пациентов), 1 балл – 12,77% (6 пациентов), 2 балла – 12,77% (6 пациентов), 3 балла – 8,51% (4 пациента), 4 балла – 6,38% (3 пациента), 5 баллов – 6,38% (3 пациента), 6 баллов (летальность) – 42,55% (20 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

У пациентов, которым проводилась только тромбэкстракция: NIHSS до вмешательства – 17,15±0,71 баллов (от 3 до 33), NIHSS через 24 часа – 16,51±1,35 баллов (от 0 до 38), NIHSS при выписке – 6,87±1,30 баллов (от 0 до 28), Ривермид – 7,7±1,06 баллов (от 0 до 14), частота геморрагических осложнений – 36,17% (17 пациентов), mRs: 0 баллов – 4,26% (2 пациента), 1 балл – 8,51% (4 пациента), 2 балла – 6,38% (3 пациента), 3 балла – 12,77% (6 пациентов), 4 балла – 6,38% (3 пациента), 5 баллов – 12,77% (6 пациентов), 6 баллов (летальность) – 48,94% (23 пациента). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($p < 0,05$).

Между исходным NIHSS, возрастом и полом в двух группах не было значимого различия.

В группах, которым проводилась изолированная тромбэкстракция и комбинированная реперфузионная терапия со сниженной и высокой дозами альтеплазы, не доказано наличия значимого различия в эффективности (по mRs, шкале Ривермид, NIHSS), частоте геморрагических осложнений и летальности.

Таким образом, использование альтеплазы в рутинной клинической практике в дозах 0,6 мг/кг и 0,9 мг/кг при комбинированной реперфузии одинаково достоверно эффективно, частота геморрагических осложнений достоверно не отличается между группами. Изолированная тромбэкстракция в нашем исследовании показывала худшую динамику NIHSS у пациентов данной группы, однако к моменту выписки значения NIHSS приближались к таковым у групп с комбинированной реперфузией и достоверно не отличались от других групп. Учитывая достоверно одинаковую эффективность и безопасность обычной и сниженной дозировки альтеплазы, экономически более эффективно применение сниженной дозировки в группе с определенно высокими (по шкале DRAGON) рисками геморрагий.

Литература:

1. Kim J.S., Kim Y.-J., Lee K.B. et al. Low-versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in the Context of Bridging Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Korean ENCHANTED Study. *Journal of Stroke*. 2018;20(1):131-139 <https://doi.org/10.5853/jos.2017.01578>
2. Grotta J.C., Hacke W. Stroke Neurologist's Perspective on the New Endovascular Trials. *Journal of Stroke*. 2015;46:00-00. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.008384>
3. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *The New England Journal of Medicine*. 2015; 372:11-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411587>
4. Jovin T., Chamorro A., Cobo E et al. 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>
5. Goyal M., Demchuk A., Menon B et al. 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>
6. Campbell B., Mitchell P., Kleinig T et al. 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>
7. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372:2285-2295. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1415061>



Пациент П. обратился в клинику 19.11.18 г. с жалобами на прогрессирующие онемение в левой затылочной области, левого надплечья, плеча, кисти, правого бедра, голени, жгучие боли по наружной поверхности левого плеча, предплечья, кисти.

При МРТ шейного, грудного, поясничного отдела позвоночника – в спинном мозге на всем протяжении видна сирингомиелическая киста, в просвете которой имеются множественные тонкие перегородки. Спинной мозг за счет кисты значительно расширен, вещество его истончено.

Проведено оперативное лечение: ламинотомия С6, сиринго-субарахноидальное шунтирование сирингомиелической полости. Послеоперационный период протекал благоприятно. Неврологическая симптоматика в раннем послеоперационном периоде частично регрессировала.

Представленный клинический случай демонстрирует клиническую картину идиопатической сирингомиелии, оперативное лечение методом сиринго-субарахноидального шунтирования и его результаты.

КОМБИНИРОВАННАЯ РЕПЕРFUЗИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В РЕГИОНАРНОМ СОСУДИСТОМ ЦЕНТРЕ

Сергеева Т.В.^{1,2,3}, Тарасов Н.В.¹, Сараев К.Б.¹, Селетина Е.В.¹,
Морей М.М.¹, Исаенкова Д.П.², Вознюк И.А.⁴, Щербук Ю.А.²,
Бутко Д.Ю.³, Исаенкова Д.Д.³, Дацаев А.Р.¹

¹Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы,

²Санкт-Петербургский государственный университет,

³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,

⁴Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт

скорой помощи им. И.И. Джанелидзе,

Санкт-Петербург

Известно, выполнение механической тромбэкстракции в дополнение к внутривенной тромболитической терапии - эффективный метод терапии для лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу, вызванным окклюзией крупной артерии мозга (класс доказательности I, A). Данные методы терапии активно стали применяться в стационаре только с 2017 года.

Цель исследования. Сравнить эффективность тромбэкстракции и комбинированной реперфузии при ОНМК.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым в острейшем периоде ОНМК была проведена тромбэкстракция без тромболитической терапии, либо комбинированная реперфузия со сниженной дозой альтеплазы 0,6 мг/кг, с учетом повышенного риска геморрагической трансформации на основании применения шкалы DRAGON (балл выше 5). В исследование включено 37 пациентов с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты были разделены на 2 группы: 1) пациенты, которым была проведена только тромбэкстракция (24 человека); 2) пациенты, которым были про-



ведены тромбэкстракция и тромболитическая терапия (комбинированная реперфузия) (21 человек). В первой группе было 15 женщин и 21 мужчина, во второй – 10 женщин и 11 мужчин. Средний возраст пациентов первой группы – $74,71 \pm 2,92$ года (от 37 до 99 лет), средний возраст второй – $72,62 \pm 3,54$ года (от 22 до 93 лет). Были исследованы показатели шкалы NIHSS до вмешательства и спустя 24 часа, и при выписке, показатели летальности и частоты геморрагических осложнений у двух групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программы для статистического анализа STATISTICA критерием Манна-Уитни.

Результаты и обсуждения. У пациентов первой группы: средние значения NIHSS до вмешательства – $19,08 \pm 1,47$ балла (от 4 до 32), NIHSS через 24 часа – $17,18 \pm 1,54$ балла (от 4 до 32), NIHSS при выписке – $7,25 \pm 1,84$ баллов (от 2 до 18), частота геморрагических осложнений – 37,5% (9 пациентов), летальность – 62,5% (15 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($U=17, p<0,01$).

У пациентов второй группы: средние значения NIHSS до вмешательства – $19,04 \pm 0,70$ баллов (от 11 до 24), NIHSS через 24 часа – $13,9 \pm 1,50$ баллов (от 3 до 25), NIHSS при выписке – $10,61 \pm 2,85$ балла (от 0 до 33), частота геморрагических осложнений – 42,86% (9 пациентов), летальность – 38,09% (8 пациентов). Динамика неврологического статуса от исходного до момента выписки по шкале NIHSS является статистически значимой ($U=46, p<0,01$).

Высокие летальность и частота геморрагических осложнений, вероятно, связаны с тем, что исследуемые методики лечения ОНМК по ишемическому типу практикуется в СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница» только с 2017 года, а также вследствие небольшой выборки пациентов. Мы будем продолжать работу в данном направлении и надеемся, что при накоплении опыта и увеличении выборки данные показатели станут лучше.

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЛАТОНИНА В ХРОНОТЕРАПИИ И КОРРЕКЦИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ В РАННЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Сигитова Е.В., Стафинова Е.В., Гольнева А.П.

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, ДНР*

Цель исследования. Качество сна является прогностическим критерием возможности восстановления больных, перенесших сосудистую катастрофу. В настоящее время в коррекции сна у пациентов с мозговым инсультом ведущее место занимает фармакотерапия. Поэтому стратегия фармакологической коррекции нарушений сна у больных с мозговым инсультом должна сводиться не к достижению одноразового гипногенного эффекта, а к нормализации адаптационно-компенсаторного потенциала ЦНС. Именно с таких позиций рассматривается мелатонин в качестве хронопрепарата. Целью исследо-

СО4 – N02 | ИСАЕНКОВА ДАРЬЯ ДМИТРИЕВНА- студент - 6 курс
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОМБЭКТОМИИ И КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРFUЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ АЛЬТЕПЛАЗЫ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ
THE USE OF THROMBECTOMY AND COMBINED REPERFUSION WITH LOW AND STANDARD DOSES OF ALTEPLASE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Исаенкова Д.Д.

Isaenkova D.D.

Научный руководитель: к.м.н., Сергеева Т.В.

Supervisor: PhD Sergeeva T.V.

Санкт-Петербургский государственный университет, Россия, Санкт-Петербург

Saint-Petersburg State University, Russia, Saint-Petersburg

Введение. Тромбэктомия и комбинированная реперфузия (сочетание тромбэктомии с тромболитической терапией) являются методами с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении ишемического инсульта (уровень доказательности IA). По данным южнокорейского исследования ENCHANTED при использовании альтеплазы в дозах 0,6 мг/кг и 0,9 мг/кг эффективность была одинакова, в то время как частота симптомных внутримозговых кровоизлияний наблюдалась чаще при применении дозы 0,9 мг/кг. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и участие в нем только населения Южной Кореи. В связи с недостаточным количеством исследований о выборе оптимальной тактики лечения ишемического инсульта с использованием низкой и стандартной доз альтеплазы при проведении комбинированной реперфузии, а также малого количества данных о применении методики в российской популяции, необходимо проведение дальнейших исследований.

Цель исследования. Оптимизация применения дозировок альтеплазы при комбинированной реперфузии для лечения пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им.Джанелидзе был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым в остром периоде ОНМК была проведена комбинированная реперфузия со стандартной дозой 0,9 мг/кг и со сниженной дозой альтеплазы 0,6 мг/кг, которая применялась с учетом повышенного риска геморрагической трансформации на основании применения шкалы DRAGON (балл выше 5), а также пациентов, которым была проведена изолированная тромбэктомия.

В исследование включен 151 пациент с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты были разделены на 3 равные группы: 1) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,6 мг/кг (47 человек); 2) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,9 мг/кг (47 человек); 3) пациенты, которым была проведена изолированная тромбэктомия (47 человек). Были исследованы показатели шкалы NIHSS до вмешательства, спустя 24 часа и при выписке, показатели шкал Rankin и Ривермид при выписке, показатели летальности и частоты геморрагических осложнений у двух групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программы для статистического анализа GraphPad Prism 8.2.0 критериями Манна-Уитни и хи-квадрат.

Результаты. В группах, которым проводилась изолированная тромбэктомия и комбинированная реперфузионная терапия со сниженной и высокой дозами альтеплазы, не доказано наличия значимого различия в эффективности (по mRs, шкале Ривермид, NIHSS), частоте геморрагических осложнений и летальности.

Выводы. Учитывая достоверно одинаковую эффективность и безопасность обычной и сниженной дозировки альтеплазы, экономически более эффективно применение сниженной дозировки в группе пациентов с повышенным риском геморрагической трансформации (более 5 баллов по шкале DRAGON).

Всероссийская
научная конференция
«Клинические и теоретические аспекты
современной медицины - 2019»

ДИПЛОМ

ПОДТВЕРЖДАЕТ ЧТО

ИСАЕНКОВА ДАРЬЯ ДМИТРИЕВНА

ЗАНЯЛ(А) **II МЕСТО** НА СЕКЦИИ
КЛИНИЧЕСКИЕ ДИСЦИПЛИНЫ I
В РАМКАХ IV ВСЕРОССИЙСКОЙ
НАУЧНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«КЛИНИЧЕСКИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЫ
- 2019»

д.м.н. Абрамов Алексей Юрьевич
председатель организационного комитета
директор медицинского института РУДН

Москва, Россия
09.11.2019

№09110402

организационный комитет:

научное студенческое общество
медицинский институт - РУДН

www.science4health.org
info@science4health.org

Rankin и Ривермид при выписке, показатели летальности и частоты геморрагических осложнений у двух групп. Статистическая обработка проводилась с помощью программы для статистического анализа GraphPad Prism 8.2.0 критериями Манна-Уитни и хи-квадрат.

Результаты. В группах, которым проводилась изолированная тромбэкстракция и комбинированная реперфузионная терапия со сниженной и высокой дозами альтеплазы, не доказано наличия значимого различия в эффективности (по mRS, шкале Ривермид, NIHSS), частоте геморрагических осложнений и летальности.

Выводы. Учитывая достоверно одинаковую эффективность и безопасность обычной и сниженной дозировки альтеплазы, экономически более эффективно применение сниженной дозировки в группе пациентов с повышенным риском геморрагической трансформации (более 5 баллов по шкале DRAGON).

Кекуш Е.С., Бондаренко О.К., Бондаренко Д.Б. ПАРАСОМНИИ И ТИКОЗНЫЕ ГИПЕРКИНЕЗЫ: КОМОРБИДНЫЕ РАССТРОЙСТВА ИЛИ СИМПТОМЫ ОДНОЙ НОЗОЛОГИЧЕСКОЙ ФОРМЫ?

(научный руководитель - к.м.н. Фомина-Чертоусова Н.А.)

Ростовский государственный медицинский университет
Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Введение. Парасомнии – разнотипные пароксизмальные состояния, возникающие в период засыпания, сна или ближайшее время после пробуждения. Данное расстройство может протекать совместно с другими патологиями или являться маской основного заболевания. Внимание стоит уделить тиковым гиперкинезам (ТГ) и особенно синдрому Туретта, в клинике которого значимое место занимают парасомнии.

Цель. Изучить частоту встречаемости парасомний у больных с ТГ в структуре синдрома Туретта, PANDAS-синдрома и невроза навязчивых состояний.

Материалы и методы. Основную группу составили 28 пациентов, страдающих ТГ различной этиологии, наблюдавшихся в клинике РостГМУ в возрасте $17 \pm 7,72$ лет с 2017 года, контрольную - 46 исследуемых $19,23 \pm 4,32$ лет без проявлений тиков. В процессе исследования были использованы биохимический анализ крови, МРТ, полисомнография.

Результаты. 14 пациентов курировались с генерализованным тиком Туретта, 9 больных с неврозом навязчивых состояний, у 5 больных был установлен PANDAS-синдром (зарегистрирован повышенный титр антистрептолизина-О в сыворотке крови). Различные варианты расстройств сна встречались у всех пациентов основной группы, из них парасомнии регистрировались в 24 случаях (86%). Среди пациентов контрольной группы нарушения сна были выявлены в 36% случаев, парасомнии - у 28% пациентов. Для парасомний был характерен наследственный анамнез (у 67% больных в основной и 12% в контрольной группе) и дебют с раннего детского возраста (в 77% и 30% соответственно). В основной группе снохождение встречалось в 5 раз чаще, сноговорение - в 3,3 раза, сонный паралич - в 1,3 раза, бруксизм - в 5 раз, ночные кошмары - в 2,5 раза, ночной энурез в 4,25 раза. Полисомнография подтвердила наличие парасомний у исследуемых, однако, статистически значимых различий между показателями у пациентов с разными формами данной патологии не было обнаружено. На МРТ у 17 пациентов основной группы были выявлены пороки развития ликворной системы без признаков ликвородинамических нарушений. 5 пациентам основной группы помимо стандартной терапии ТГ были назначены трициклические антидепрессанты для устранения симптомов парасомний. Это способствовало большему регрессу проявлений тиков, чем при применении только стандартной терапии.

Выводы. Принимая во внимание высокую частоту парасомний (86 % случаев) у пациентов с различными вариантами ТГ в сравнении с исследуемыми контрольной группы, можно вынести предположение о коморбидности данных патологий либо о том, что парасомнии - это неспецифический признак в клинической картине расстройств, сопровождающихся ТГ. По результатам лечения раннее выявление коморбидных состояний ТГ помогает вовремя скорректировать терапию и достичь лучших результатов лечения основной и коморбидной патологии.

Лазовая О.С., Тимирова А.Ф. СИНДРОМ МАЛЬНУТРИЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

(научный руководитель – проф. Ахмадеева Л. Р.)

Башкирский государственный медицинский университет
Уфа, Российская Федерация

Введение. Мальнутриция - это синдром, при котором недостаточное поступление макро- и микронутриентов ведет к нарушению полноценного функционирования организма. Пациенты с

(научный руководитель – доц. Краснов В.С.)

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Миелопатия у пациентов с системным саркоидозом может иметь гетерогенную природу. Выявление радиологических особенностей, сопоставление с известными паттернами могут облегчить проведение дифференциального диагноза миелопатии у пациентов с системным саркоидозом.

Цель. Оценить радиологические особенности миелопатии у пациентов с саркоидозом.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ медицинской документации 36 пациентов с саркоидозом, которые были направлены на консультацию в НИИ неврологии ПСПбГМУ им. И. П. Павлова в связи с подозрением на поражение нервной системы.

Результаты. Синдром миелопатии был выявлен у 12 пациентов (33,3%). Миелопатия вследствие нейросаркоидоза (НС) выявлена у 7 пациентов (58,3%), РС – у 4 (33,3%), экстрадурального липоматоза (осложнение терапии ГКС) – у 1 (8,3%). Среди пациентов с миелопатией вследствие НС у 4 (57,7%) наблюдались структурные изменения в грудном отделе СМ, у 2 (28,5%) – в шейном отделе, и у 1 пациента (14,3%) и в шейном, и в грудном отделе. У 5 пациентов из 7 (72%) было выявлено поражение более 3-х сегментов СМ. Также у 2 пациентов (28,5%) на МРТ после введения гадолиния оболочки ювелили контраст. У 3 пациентов (43%) был выявлен «центрипетальный паттерн», характерный для НС, также у 3 пациентов (43%) – «фузиформный паттерн», у 6 пациентов (86%) – «гранулематозно-нодулярный паттерн». У всех 4 пациентов с миелопатией вследствие РС (100%) наблюдались очаговые изменения в шейном отделе СМ. У 3 пациентов исследуемой группы (75%) выявлялось поражение 1-2 сегментов СМ. Ни у кого из пациентов (0%) с миелопатией вследствие РС на МРТ после введения гадолиния оболочки не накапливали контраст.

Выводы. У пациентов с известным в анамнезе саркоидозом выявление поражения 3-х и более сегментов СМ, накопления контраста оболочками СМ и характерных радиологических паттернов (из данных научной литературы) позволяют предполагать поражение СМ вследствие саркоидоза. Поражение 1-2 сегментов СМ, отсутствие накопления контраста оболочками, поражение шейного отдела СМ могут быть ассоциированы с РС.

Исаенкова Д.Д.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ РЕПЕРFUЗИИ С НИЗКОЙ И СТАНДАРТНОЙ ДОЗАМИ АЛЬТЕПЛАЗЫ И ИЗОЛИРОВАННОЙ ТРОМБЭКСТРАКЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНМК ПО ИШЕМИЧЕСКОМУ ТИПУ

(научный руководитель – асс. Сергеева Т.В.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. Тромбэкстракция и комбинированная реперфузия (сочетание тромбэкстракции с тромболитической терапией) являются методами с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении ишемического инсульта (уровень доказательности IA). По данным южнокорейского исследования ENCHANTED при использовании альтеплазы в дозах 0,6 мг/кг и 0,9 мг/кг эффективность была одинакова, в то время как частота симптомных внутримозговых кровоизлияний наблюдалась чаще при применении дозы 0,9 мг/кг. Ограничениями данного исследования являются небольшая выборка пациентов и участие в нем только населения Южной Кореи. В связи с недостаточным количеством исследований о выборе оптимальной тактики лечения ишемического инсульта с использованием низкой и стандартной доз альтеплазы при проведении комбинированной реперфузии, а также малого количества данных о применении методики в российской популяции, необходимо проведение дальнейших исследований.

Цель. Оптимизация применения дозировок альтеплазы при комбинированной реперфузии для лечения пациентов с ОНМК по ишемическому типу.

Материалы и методы. На базе СПб ГБУЗ «Елизаветинская больница», СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», НИИ СП им.Джанелидзе был проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов, которым в острейшем периоде ОНМК была проведена комбинированная реперфузия со стандартной дозой 0,9 мг/кг и со сниженной дозой альтеплазы 0,6 мг/кг, которая применялась с учетом повышенного риска геморрагической трансформации на основании применения шкалы DRAGON (балл выше 5), а также пациентов, которым была проведена изолированная тромбэкстракция. В исследование включен 151 пациент с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты были разделены на 3 равные группы: 1) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,6 мг/кг (47 человек); 2) пациенты, которым была проведена комбинированная реперфузия с дозой 0,9 мг/кг (47 человек); 3) пациенты, которым была проведена изолированная тромбэкстракция (47 человек). Были исследованы показатели шкалы NIHSS до вмешательства, спустя 24 часа и при выписке, показатели шкал

Секция «Неврология и нейрохирургия»

Время: 22 мая 13:00

ПРЕЗИДИУМ

Постелова Мария Львовна - д.м.н., ведущий научный сотрудник, доцент кафедры неврологии и психиатрии.

Панина Елена Борисовна – доцент кафедры неврологии и психиатрии, к.м.н.

Бисгал Геннадий Николаевич - д.м.н. профессор кафедры неврологии и психиатрии

Улиткин Алексей Юрьевич - директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заслуженный врач РФ, д.м.н.

ПРОГРАММА СЕКЦИИ:

Баняшкова Валентина Дмитриевна

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМОРБИДНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ С ФАРМАКОРЕЗИСТЕНТОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Жильцов Всеволод Владимирович

ИЗУЧЕНИЕ ПЕРФУЗИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКОГО РЕЗЕРВА У ПАЦИЕНТОВ С ХНМК БЕЗ ПЕРЕНЕСЕННЫХ ИНСУЛЬТОВ

Санкт-Петербург, Российская Федерация

Исаенкова Дарья Дмитриевна

КОМБИНИРОВАННАЯ РЕПЕРФУЗИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ И ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ

Санкт-Петербург, Российская Федерация
