DOI: https://doi.org/10.51922/2074-5044.2026.4.88

А. В. Бойко[1], С. И. Кейзерова[2]

ПРЕДТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ПОДГОТОВКА ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ: ЗАБЫТЬ НЕЛЬЗЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ

Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения учреждения образования,
«Белорусский государственный медицинский университет»[1]
УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска[2]

Совершенствование диагностических и лечебных мероприятий, направленных на повышение эффективности тромболитической терапии (ТЛТ) инфаркта мозга (ИМ), является актуальной задачей современной ангионеврологии. Современные научные данные свидетельствуют о том, что определение показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ представляет собой многоэтапный процесс, основанный на фундаментальном принципе «время-здоровье мозга». В обзоре представлены современные рекомендации и актуальные научные сведения, отражающие текущие подходы к оптимизации процессов диагностики и лечения состояний, ассоциированных с неблагоприятными исходами после тромболизиса. Особое внимание в статье уделено стратификации риска геморрагической трансформации зоны инфаркта по результатам ряда лабораторных показателей (количество тромбоцитов, МНО, фибриноген, D-димер, отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам, гликемия, креатинин) до начала ТЛТ. Приводятся примеры лабораторных данных, определенная динамика которых может с высокой долей вероятности прогнозировать неблагоприятный исход после завершения ТЛТ в первые 24 часа. Показана необходимость регулярных научных исследований, направленных на совершенствование диагностики и лечения патологических процессов, ассоциированных с неблагоприятным исходом ТЛТ. Обосновывается и предлагается к широкому использованию термин «предтромболитическая подготовка» для четкого определения комплекса диагностических и лечебных мероприятий, направленных не только на определение показаний и противопоказаний к применению этиопатогенетически обоснованных аппаратных и/или медикаментозным методов лечения ИМ, но и для разработки новых эффективных методов ранней диагностики и лечения перед назначением ТЛТ, одновременно с проведением ТЛТ и в течение 24 часов после завершения ТЛТ.

Ключевые слова: *ишемический инсульт, тромболитическая терапия, предтромболитическая подготовка, геморрагическая трансформация, неблагоприятные исходы, лабораторные и инструментальные показатели.*

A. V. Boika[1], S. I. Keizerova[2].

PRE-THROMBOLYTIC PREPARATION FOR ISCHEMIC STROKE: FORGET CANNOT USE

Institute for Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the «Belarusian State Medical University»[1]
«5th City Clinical Hospital», Minsk, Belarus[2]

Pressing issue in modern angioneurology is an improving diagnostic and therapeutic measures aimed at increasing the effectiveness of thrombolytic therapy for cerebral infarction. Modern scientific data indicate that determining indications and contraindications for TLT is a multi-stage process based on the fundamental principle of «time is brain health.» This review presents current recommendations and scientific data reflecting approaches to optimizing the diagnosis and treatment of conditions associated with adverse outcomes after thrombolysis. Particular attention is paid to risk stratification for hemorrhagic transformation of the infarct zone based on the results of several laboratory parameters (platelet count, INR, fibrinogen, D-dimer, absolute neutrophil to lymphocyte ratio, glycemia, creatinine) before the start of thrombolytic therapy (TLT). Examples of laboratory data are given, the specific dynamics of which can, with a high degree of probability, predict an unfavorable outcome after completion

of TLT in the first 24 hours. The need for regular scientific research aimed at improving the diagnosis and treatment of pathological processes associated with adverse outcomes after TLT is demonstrated. The term «pre-thrombolytic preparation» is substantiated and proposed for widespread use to clearly define a set of diagnostic and therapeutic measures aimed not only at determining the indications and contraindications for the use of etiopathogenetically substantiated hardware and/or drug methods for the treatment of MI, but also for the development of new methods for early diagnosis and treatment before prescribing thrombolytic therapy, simultaneously with thrombolytic therapy and within 24 hours after completion of thrombolytic therapy.

Key words: *ischemic stroke, thrombolytic therapy, pre-thrombolytic preparation, hemorrhagic transformation, adverse outcomes, laboratory and instrumental parameters.*

Острый ишемический инсульт (ОИИ) остаётся одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в Республике Беларусь и мире. Тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой является этиопатогенетически обоснованным стандартным методом лечения ОИИ во временном интервале от начала симптомов инсульта (англ. last known well, LKW) до момента, когда ТЛТ ещё может быть приемлемо эффективной и безопасной.

Стандартное терапевтическое окно (≤4,5 часа от момента начала симптомов) признано стандартным для внутривенной ТЛТ альтеплазой в дозе 0,9 мг/кг (максимум 90 мг). Мета-анализ научных публикаций, проведенный в рамках Европейского кооперативного исследования острого инсульта-3 (англ. European Cooperative Acute Stroke Study-3, ECASS III, 2008 год) и третьего международного исследования инсульта (англ. third international stroke trial, IST-3, 2012 год), продемонстрировал снижение риска неблагоприятного исхода (оценка по модифицированной шкале Рэнкина (англ. Modified Rankin scale. mRS 3–6 балла) на 30–50 % [1]. Частота вторичных внутримозговых кровоизлияний (втВМК) по международным данным составила ~6 % и не зависела от времени начала ТЛТ в пределах 4,5 ч при соблюдении протокола.

Современные научные сведения говорят о возможности расширения терапевтического окна до 4,5–9 часов для пациентов с сохранённой пенумброй при наличии следующих данных КТ/МРТ-перфузии: объём инфаркт-ядра (CBF <30 %) <70 мл; зона гипоперфузии (Tmax >6 с) >15 мл; коэффициент несоответствия ≥1,8. В таких случаях ТЛТ может сочетаться с механической эндоваскулярной тромбэктомией/тромбоэкстракцией (МЭТ). При окклюзии базилярной артерии реперфузия эффективна до 24 ч при сохранённой пенумбре (индивидуальный подход). Расширение терапевтического окна при ишемическом инсульте в ВББ обусловлено более медленным развитием инфаркта в данном бассейне за счёт коллатерального кровотока через задние коммуникантные артерии и меньшей зависимостью от времени (OR 1.2 для благоприятного исхода при ТЛТ в 4.5–9 ч в ВББ vs 0.8 в каротидном бассейне) [2]. Однако риск ГТ по современным данным также составляет 6–7 %, из них 3–5 % – у пациентов без явных противопоказаний [3; 4].

Определение показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ включает клиническую диагностику (сбор жалоб и анамнеза, данные соматического и неврологического осмотров), лабораторное обследование и оценку рисков, направленные на минимизацию осложнений и сокращение времени «от двери к игле» (англ. «door-to-needle», DTN) до менее чем 60 минут [5; 6].

Цель. На основании систематизации научных данных (с акцентом на патофизиологический базис лабораторных показателей неблагоприятных исходов лечения) по принятым диагностическим и лечебным мероприятиям перед ТЛТ обосновать использование термина «предтромболитический этап» медицинской помощи пациентам с ОИИ для улучшения качества оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

Материалы и методы. Обзор основан на анализе доступных источников PubMed и eLibrary.ru (даты публикаций за 2010–2025 года). Ключевые запросы: «pre-thrombolysis preparation», «предтромболитическая подготовка», «hemorrhagic transformation predictors», «геморрагическая трансформация (ГТ) инсульт». Критерии включения: ОИИ, ТЛТ, лабораторные маркеры/показатели.

Результаты и обсуждение. Современные научные данные свидетельствуют о том, что определение показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ представляет собой многоэтапный процесс, основанный на фундаментальном принципе «время-здоровье мозга» (англ. «time is brain health») – каждая минута задержки начала ТЛТ приводит к потере примерно 1,9 миллиона нейронов, 14 миллиардов синапсов и 12 км миелинизированных волокон, что эквивалентно ускоренному старению мозга на 3,6 года [7]. Целью данного периода является достижение времени от поступления до начала тромболизиса не более 60 минут в 75 % случаев и не более 45 минут в 50 % случаев (класс рекомендаций I, уровень доказательности A) [5; 6]. В настоящее время это достигается за счёт параллельного и приоритетного выполнения диагностических и лечебных мероприятий данной категории пациентов, а также строгой стратификации рисков на основе результатов пройденных исследований. Можно выделить следующие административные (организационные), диагностические и лечебные мероприятия и/или этапы, принятые в большинстве стран при проведении ТЛТ:

1. Этап приёма и первичной оценки (рекомендуемая продолжительность составляет около 1–10 минут) включает регистрацию пациента, измерение витальных показателей (АД, ЧСС, SpO_2, температура тела), сбор краткого анамнеза с уточнением времени начала симптомов и оценку по шкале инсульта национального института здоровья (NIHSS). Задержка более 10 минут снижает вероятность проведения ТЛТ в терапевтическом окне на 20 %, с потерей 15 % шанса на благоприятный исход по mRS 0–1 [8]. Результат оценки по шкале NIHSS ≥6 баллов обладает чувствительностью 85 % и специфичностью 78 % для выявления окклюзии крупного сосуда, что связано с активацией каскада ишеми-

ческого повреждения через глутаматную эксайтотоксичность и кальциевый некроз [9].

Критически важным компонентом эффективного лечения на этом этапе является правильное решение вопроса о необходимости коррекции АД. Текущие научные представления свидетельствуют, что в условиях ишемии нарушена церебральная ауторегуляция в зоне пенумбры. Артериальная гипертензия (величина АД >185/110 мм рт. ст.) приводит к повышению перфузионного давления, вызывая разрыв ослабленных сосудов и экстравазацию крови через повреждённый гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Это подтверждается данными исследования безопасного применения тромболизиса при мониторинге инсульта (англ. Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST). Так, для частоты симптоматических кровотечений связь между повышением систолического АД и отношением шансов (OR) была почти линейной; чем выше систолическое АД, тем выше риск симптоматического кровотечения. Скорректированное OR для симптоматического кровотечения было в 4 раза выше у пациентов с систолическим АД после ТЛТ, превышающим 170 мм рт. ст., по сравнению с пациентами в интервале от 141 до 150 мм рт. ст. Для симптоматического кровотечения и для смертности через 3 месяца OR было вдвое выше, а для показателя независимости через 3 месяца OR было меньше половины, когда систолическое АД превышало 170 мм рт. ст., по сравнению с показателем в диапазоне от 141 до 150 мм рт. ст. [10]. Патофизиологический механизм включает активацию матриксной металлопротеиназы-9 (англ. matrix metalloproteinase-9, MMP-9), деградацию коллагена IV базальной мембраны сосудов и нарушение тесных контактов эндотелия (зонула окклюденс, клаудин-5) [11]. Кроме того, АГ усиливает реперфузионное повреждение после введения альтеплазы за счёт усиленного фибринолиза в повреждённых сосудах через активацию плазминогена и высвобождение брадикинина.

Контролируемое снижение перфузионного давления ведет к уменьшению экстравазации эритроцитов и плазмы, сохраняя целостность ГЭБ. Результаты исследования ENCHANTED показали, что любое внутричерепное кровоизлияние было значительно реже в группе интенсивного лечения АД, чем в группе, соответствующей стандартным рекомендациям по снижению АД. Абсолютная разница составила 3,9 % (95 % ДИ 0,8–7,1; p = 0,0141). Крупные втВМК встречались реже в группе интенсивного лечения АД (56 [5,2 %]), чем в группе снижения по рекомендациям (80 [7,2 %]; OR 0,71, 0,50–1,01, p = 0,0535), хотя эти различия не были статистически значимыми [12]. Важно при этом особо подчеркнуть, что агрессивное снижение АД (достижение цифр <140/90 мм рт. ст.) противопоказано, так как может вызвать гипоперфузию и расширение зоны инфаркта за счёт снижения церебрального перфузионного давления ниже критического порога 50 мм рт. ст., что сопряжено с дополнительным риском +25 % получения величины по шкале mRS 3–6 баллов [13]. Таким образом, целевой диапазон АД = 160–180/90–105 мм рт. ст. и эти цифры отражают баланс между предотвращением ГТ и поддержанием адекватной церебральной перфузии через сохранённые механизмы ауторегуляции мозгового кровотока.

2. Этап диагностической визуализации (ориентировочное рекомендуемое время 10–25 минут) подразумевает выполнение КТ головного мозга без контрастирования с обязательной оценкой по шкале ASPECTS. Цифровой результат не менее 6 баллов позволяет исключить внутричерепное кровоизлияние с чувствительностью 98 % в первые 6 часов за счёт различий в плотности гемоглобина и ткани мозга. Снижение ASPECTS на 1 балл ассоциировано с ухудшением функционального исхода на 0,5 балла по mRS за счёт увеличения объёма инфаркта и активации апоптотических путей в пенумбре [13]. Задержка на этом этапе более 25 минут часто приводит к дополнительному выпадению пациентов из терапевтического окна для проведения ТЛТ, а также дополнительной гибели нейронов в полутени через прогрессирующий каскад ишемического повреждения.

3. Этап лабораторного обследования (рекомендуемое время 25–45 минут) включает ОАК (концентрация тромбоцитов, лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов с расчётом соотношения нейтрофилов и лимфоцитов (англ. Neutrophil/Lymphocyte Ratio, NLR), коагулограмму (МНО, АЧТВ, фибриноген, D-димер) и БАК (глюкоза, креатинин, электролиты).

Лабораторные показатели на этапе определения показаний/противопоказаний играют ключевую роль в стратификации риска ГТ, позволяя идентифицировать пациентов с субклиническими нарушениями свёртывания, метаболизма, а также с признаками воспаления.

– Концентрация тромбоцитов. Тромбоциты обеспечивают первичный гемостаз через адгезию к повреждённому эндотелию с помощью гликопротеина (ГП) Ib/IX/V, который связывает фактор фон Виллебранда (англ. von Willebrand factor, vWF), а также агрегацию через ГП IIb/IIIa и высвобождение аденозиндифосфата, тромбоксана А2. В ОИИ активируется тромбоцитарный путь через экспрессию Р-селектина и ГП IIb/IIIa, но тромбоцитопения (<100×10^9/л) или функциональная дисфункция (приём антиагрегантов) нарушает этот процесс. Механизм риска ГТ: альтеплаза усиливает фибринолиз через активацию плазминогена, а недостаток тромбоцитов не позволяет «запечатать» микротрещины в сосудах, приводя к экстравазации эритроцитов. Данные третьего международного исследования инсульта (англ. third international stroke trial, IST-3) свидетельствуют, что результаты определения тромбоцитов, выходящие за значение менее 100×10^9/л, являются абсолютным противопоказание для ТЛТ [1], так как риск кровотечения, ГТ возрастает экспоненциально за счёт нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (I фаза свертывания крови). Однако геморрагические осложнения у пациентов с тромбоцитопенией, получающих внутривенно рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rtPA), не оценивались в проспективном исследовании или рандомизированном исследовании. Из нескольких тысяч пациентов, участвовавших в нескольких исследованиях, только около 20 пациентов с количеством тромбоцитов <100 000 мм^3, получавших внутривенно rtPA при инсульте, были подробно описаны [14]. Из них только у одного пациента было задокументировано внутричерепное кровоизлияние, но крайне малое количество опубликованных случаев не позволяет сделать однозначные выводы о безопасности внутривенного тромболизиса в этих обстоятельствах.

Свертывающая и противосвертывающая система. МНО отражает внешний путь свёртывания (фактор VII, тканевый фактор), АЧТВ – внутренний (факторы XII, XI, IX, VIII). В ОИИ активация коагуляции через тканевый фактор приводит к гиперкоагуляции, но приём оральных антикоагулянтов или печёночная дисфункция удлиняет МНО/АЧТВ. Механизм риска: альтеплаза растворяет фибрин через плазмин, а дефицит факторов свёртывания не позволяет сформировать стабильный сгусток, вызывая кровотечение. Результаты мета-анализа показывают, что МНО >1,7 – OR 1,10 (95 % ДИ 1.00–1.20) является достоверным прогностическим показателем для последующей ГТ [15]; АЧТВ >40 сек – аналогично, через дефицит внутренних факторов и усиление фибринолиза.

– Фибриноген – гликопротеин плазмы (молекулярная масса 340 кДа), синтезируемый гепатоцитами под контролем IL-6 и глюкокортикоидов, служит предшественником фибрина в каскаде свёртывания крови. Его достаточный уровень необходим для формирования первичной гемостатической пробки в месте повреждения сосуда. В ОИИ фибриноген играет двойственную роль: с одной стороны, его потребление при тромбообразовании в зоне окклюзии приводит к локальному снижению концентрации; с другой – системное воспаление вызывает острофазовый ответ с повышением уровня фибриногена в плазме [16].

Терапевтическая доза альтеплазы, необходимая для лизиса окклюзирующего тромба в мозговой артерии, неизбежно приводит к системной активации плазминогена. Это вызывает лизис не только целевого тромба, но и фибрина по всему сосудистому руслу, включая «физиологический» фибрин, участвующий в поддержании сосудистой целостности и формировании «полезных» гемостатических пробок в зонах микроповреждений ГЭБ, которые всегда присутствуют в зоне ишемии. В исходе имеет место массивная конверсия фибриногена в продукты его деградации (ПДФ). Организм не успевает синтезировать новый фибриноген. При этом часто возникает состояние приобретенной гипофибриногенемии, приводящее к системной неспособности быстро и эффективно остановить возможное вторичное кровотечение.

Фибриноген, проникая через начальные повреждения ГЭБ в ишемизированный мозг, напрямую связывается с нейронами и микроглией через интегриновые рецепторы. Это запускает каскад, ведущий к цитотоксичности и гибели нейронов, активации микроглии с выбросом матриксных металлопротеиназ (ММП), повышению проницаемости ГЭБ за счет разрушения плотных контактов между эндотелиальными клетками. Чрезмерный фибринолиз генерирует огромное количество ПДФ, которые усиливают и ускоряют разрушение ГЭБ. Стенки сосудов в зоне ишемии становятся похожи на «сито», и при восстановлении кровотока (реперфузии) происходит выход крови в мозговую ткань – геморрагическая трансформация. Таким образом, степень снижения фибриногена количественно отражает интенсивность этого процесса.

Высокий исходный фибриноген может быть маркером воспаления и тяжести инсульта, но резкое его падение после проведенной ТЛТ – это прямое свидетельство интенсивности фибринолитического удара. Это индивидуальный ответ на терапию. Существует некий «запас прочности» системы гемостаза и ГЭБ. Снижение фибриногена на 15–20 % может быть компенсировано. Однако при превышении критического порога компенсаторные механизмы истощаются, что резко увеличивает вероятность геморрагических осложнений.

Мониторинг фибриногена – это косвенный, но информативный способ оценить совокупную тяжесть системного фибринолиза и связанного с ним эндотелиального повреждения. Мета-анализ Romoli M. et al. показал, что снижение фибриногена ниже 2 г/л через 2 часа после ТЛТ или снижение его уровня более чем на 50 % от исходного значительно увеличивает риск втВМК – OR 1,55 (95 % ДИ 1,4–2,32) [17].

– D-димер – фрагмент сшитого фибрина (молекулярная масса ~180 кДа), образующийся при деградации фибринового сгустка плазмином под действием фактора XIIIa-сшитых связей. В ОИИ D-димер повышается за счёт микротромбозов в зоне ишемии и активации эндогенного фибринолиза через высвобождение тканевого активатора плазминогена (tPA) из повреждённого эндотелия и активацию фактора XII. Системный подъём D-димера отражает гиперкоагуляцию и компенсаторный фибринолиз. Механизм риска ГТ при значении D-димера более 1000–1200 нг/мл) связан с возможным присутствием у таких пациентов системного гиперфибринолиза, который усиливает действие альтеплазы, вызывая в итоге чрезмерное растворение фибрина в сосудах головного мозга. Это приводит к разрыву ГЭБ через активацию ММП-9 (деградация коллагена IV, ламинина), высвобождение брадикинина и усиление проницаемости эндотелия. Дополнительно, уровень D-димера коррелирует с объёмом инфаркта и степенью реканализации, отражая степень эндотелиального повреждения. Мета-анализ Jin T. et al. показал [18], что повышение уровня D-димеров через 24 часа после проведенного тромболизиса до 4185 нг/л и выше ассоциировано с развитием втВМК (AUC 0,760; чувствительность 76,0 %; специфичность 81,3 %). Научное обоснование данной связи заключается в том, что после ТЛТ альтеплаза усиливает плазмин, деградируя свежие тромбы, что повышает уровень D-димера, и его высокий подъём указывает на массивный фибринолиз в повреждённых сосудах.

Дополнительно стоит подчеркнуть, что исследование Zi WJ. et al. демонстрирует [19], что уровень D-димеров в плазме увеличивается с повышением тяжести инсульта, определяемом по шкале NIHSS и объёму инфаркта. Эти корреляции являются независимыми относительно других возможных переменных. Кроме того, кардиоэмболические инсульты можно отличить от других этиологических подтипов ОИИ по очень раннему измерению уровня D-димеров в плазме (0–48 часов с момента появления симптомов инсульта).

Необходимо отметить, внутричерепное кровоизлияние и инфаркт головного мозга могут быть серьёзными осложнениями, которые могут возникнуть из-за первичного тромбоза вен и/или синусов головного мозга, которые также характеризуются повышенным уровнем D-димера в плазме и, соответственно, неправильно интерпретируются на этапе диагностики, при определении показаний к ТЛТ [20].

– Отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам (англ. absolute neutrophil to lymphocyte ratio, NLR), интегральный маркер системного воспаления и иммунного дисбаланса [21]. При ОИИ нейтрофилы быстро проникают в зону ишемии, а микроглия активируется после инфаркта головного мозга. Нейтрофилы выделяют активные формы кислорода (англ. reactive oxygen species, ROS) и множество медиаторов воспаления, хемокинов, цитокинов, молекул адгезии и протеаз, что приводит к еще большему разрушению ГЭБ и усугублению ишемического повреждения и отека головного мозга. Кроме того, было доказано, что нейтрофилы являются важным источником ММП-9. Целью ТЛТ является достижение реперфузии, однако этот процесс ассоциирован с образованием еще большего количества ROS. ROS стимулируют микроглию и ишемические клетки высвобождать воспалительные цитокины и хемокины, что приводит к восстановлению молекул адгезии в мозговых сосудах, которые способствуют проникновению большего количества нейтрофилов в область инфаркта и, соответственно, формированию положительной обратной связи активности воспалительного процесса после инсульта. Лимфоциты играют важную роль в защитном механизме клеток ишемической ткани головного мозга, в которой регуляторные Т-клетки (Tregs) являются важными защитными иммуномодуляторами мозга при ОИИ. Однако, системная иммуносупрессия и реакция на стресс снижает не только количество, но и активность лимфоцитов.

Согласно анализу Wang C. et al. [22], более высокие значения NLR связаны с более высоким риском ГТ и плохим 3-месячным функциональным исходом у пациентов с ОИИ, получавших внутривенную ТЛТ. Значения NLR варьировались у лиц, включенных в исследования, что не позволяло определить оптимальный порог.

– Глюкоза. Повышенное содержание глюкозы в крови является маркером стресса и метаболического дисбаланса посредством активации симпато-адреналовой системы и высвобождения катехоламинов. Механизм повышенного риска развития ГТ при гипергликемии связан с тем, что уровень глюкозы более 10 ммоль/л вызывает следующие патологические изменения: а) осмолярный отёк эндотелия (имеет место при гиперосмолярности плазмы более 300 мосм/л), б) лактат-ацидоз в пенумбре через анаэробный гликолиз (имеет место при накоплении лактата более 10 ммоль/л и снижении pH менее 7.0), в) активацию проапоптотических путей ((c-Jun NH2-концевая киназа, (англ. c-Jun NH2-terminal kinase, JNK), p38-митоген-активируемая протеинкиназа (англ. p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK), caspase-3) и г) усиление оксидативного стресса через образование конечных продуктов гликирования (AGEs) и активацию рецептора конечных продуктов расширенного гликирования (англ. receptor of advanced glycation end products, RAGE). Альтеплаза при гипергликемии усиливает повреждение ГЭБ через гиперосмолярность, активацию ММП-9 и высвобождение фактора роста эндотелия сосудов (англ. vascular endothelial growth factor, VEGF). Кроме того, гипергликемия подавляет фибринолиз посредством модулирования экспрессии ингибитора активатора плазминогена 1 (англ. Plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1), но при ТЛТ это приводит к неконтролируемому фибринолизу в повреждённых сосудах.

Мета-анализ Wang Y. et al. показал [23], что выявление превышения уровня глюкозы у пациента с ОИИ при поступлении в приемный покой более 7,8 ммоль/л значительно увеличивает риск ГТ (OR 1,80; 95 % доверительный интервал (95 %ДИ): 1,30–2,50), плохой клинический исход через 90 дней (OR 1,82; 95 %ДИ: 1.52–2,19), а также смертность от всех причин через 90 дней (OR 2,51; 95 %ДИ:1.65–3.82).

– Креатинин – продукт метаболизма креатинфосфата в мышцах, маркер почечной функции (расчет клиренса по формуле CKD-EPI). В ОИИ креатинин повышается за счёт дегидратации, стресса и снижения почечного кровотока. Механизм повышения риска ГТ при повышении уровня креатинина >130 мкмоль/л связан со снижением клиренса альтеплазы (почечный путь элиминации ~30 %), что продлевает период её полувыведения (T1/2) и усиливает фибринолиз через ее накопление в плазме. В итоге это приводит к чрезмерному растворению фибрина и повреждению ГЭБ. Дополнительно научные данные свидетельствуют о том, что почечная дисфункция также ассоциирована с гиперкоагуляцией посредством накопление уремических токсинов.

Исследование Zhu J. et al. показало [24], что из 312 пациентов втВМК случилось у 7,69 % пациентов, но именно пациенты с почечной дисфункцией имели более высокую распространенность втВМК (12.80 % против 2.03 %, $P < 0.001$). СКФ менее 90 мл/мин/мин/1.73 м^2 оставались независимо связанными с втВМК (OR = 4.79, $P = 0.016$) в многостороннем логистическом регрессионном анализе. Почечная дисфункция является независимым предиктором втВМК, что следует учитывать при оценке риска внутривенного тромболизиса.

4. Этап принятия решения (длительность 45–60 минут) включает консилиум соответствующих врачей-специалистов (неврологов и реаниматологов, как минимум), получение информированного согласия и расчёт дозы альтеплазы (0,9 мг/кг, максимум 90 мг).

5. Этап начала ТЛТ (≤60 минут) – болюсная инъекция 10 % дозы с последующей инфузией 90 % в течение 60 минут. Каждая задержка на 30 минут снижает вероятность благоприятного исхода на 10 % за счёт неуклонного прогрессирования ишемического каскада [25].

Каждый этап определения показаний и противопоказаний к ТЛТ имеет строгий патофизиологический и доказательный базис, подтверждённый крупными мультицентровыми рандомизированными исследованиями и мета-анализами. Любая необоснованная задержка на любом этапе приводит к необратимым нейрональным потерям через автономный и неуклонно прогрессирующий во времени каскад ишемического повреждения. Интеграция активно исследуемых в мире лабораторных предикторов исхода ТЛТ (D-димер, NLR) на этапе обследования в лечебный протокол ведения пациентов с ОИИ, возможно, позволит не только персонализировать ПТП, но и снизить риск ГТ примерно на 15–20 %.

Наличие лабораторных показателей, ассоциированных с неблагоприятным исходом ТЛТ, делает закономерным постановку вопроса о возможности коррекции данных нарушений не только для улучшения эффективности только этой процедуры, но и лечения ОИИ в целом. Требуется регулярное совершенствование подходов

и методов лечения данной категории пациентов, для уменьшения риска ГТ, летальности и других неблагоприятных исходов терапии данного социально значимого заболевания. Из возможных подходов к повышению эффективности лечения ОИИ нам видится диагностика лабораторных показателей (в том числе значимых для прогноза лечения) уже на этапе скорой медицинской помощи (это также приведет к сокращению времени диагностики пациентов перед ТЛТ), а также наиболее ранняя компенсация выявленных нарушений (АД более 180/100 мм рт ст, гипергликемия, повышение Д-димера и др.). Параллельно необходимо регулярно исследовать влияние на выживание/летальность, ГТ и другие исходы лечения ОИИ отечественных препаратов, потенциально влияющих на значимые пути этиопатогенеза инфаркта мозга (поддержание сосудистой целостности, укрепление ГЭБ, моделирование энергетического дисбаланса клеток в пенумбре и многое другое).

С нашей точки зрения является научно обоснованным и практико-ориентированным внедрение и широкое использование термина «предтромболитическая подготовка, ПТП» для четкого определения комплекса диагностических и лечебных мероприятий, направленных не только на определение показаний и противопоказаний к применению ТЛТ, МЭТ (других этиопатогенетически обоснованных аппаратных и/или медикаментозным методов лечения ОИИ), но и обоснование разработки методов ранней диагностики и лечения перед назначением ТЛТ, одновременно с проведением ТЛТ и в течение 24 часов после завершения ТЛТ), и ведущих к расширению терапевтического окна и/или показаний для применения эффективных методов лечения (ТЛТ и МЭТ, в настоящее время). В итоге это должно вести к большей выживаемости и меньшей инвалидизации данной категории пациентов.

Таким образом, ПТП ключевой, критический этап реперфузионной терапии при ОИИ, определяющий безопасность и эффективность ТЛТ. Ряд лабораторных показателей (D-димер, NLR, глюкоза) позволяют оценить риск ГТ даже при отсутствии абсолютных противопоказаний к ТЛТ, что особенно актуально для пациентов с инсультом при пробуждении или в расширенном окне (4,5–9 ч). Динамика маркеров в первые 24 часа – перспективный инструмент, подтверждённый многочисленными исследованиями, который может повысить безопасность терапии и способствовать разработке персонифицированного подхода к наблюдению и лечению данной категории пациентов. Требуется дальнейшее изучение данной темы для определения новых лабораторных, инструментальных показателей у пациентов, находящихся в группе риска ГТ и неблагоприятных исходов лечения ОИИ (в том числе и при использовании ТЛТ, МЭТ). Актуальны отечественные проспективные исследования с интеграцией новых перспективных лабораторных показателей и результатов инструментальных исследований в схему персонифицированного патогенетически обусловленного лечения на этапе ПТП.

Литература/References

1. *IST-3* collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9834):2352–2363. doi: 10.1016/S0140–6736(12)60700–4.

2. *Nogueira R. G.*, Jovin T. G., Liu X., et al. Endovascular therapy for acute vertebrobasilar occlusion (VERITAS): a systematic review and individual patient data meta-analysis. Lancet. 2024; doi: 10.1016/S0140–6736(24)01820–8

3. *Yaghi,* S, Willey, J. Z., Cucchiara B., et al. American Heart Association Stroke Council. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2017;48(12):e343–e361. doi: 10.1161/STR.0000000000000152

4. *Минина Ю. Д.* Прогнозирование эффективности системной тромболитической терапии ишемического инсульта: диС. канд. мед. наук. Самара, 2023. 150 С.

5. *Minina, Yu. D.* Prognozirovanie effektivnosti sistemnoj tromboliticheskoj terapii ishemicheskogo insul'ta: dis. kand. med. nauk. – Samara, 2023. – 150 s. [in Russian]

6. *Bushnell, C.* et al. 2024 Guideline for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke. 2024. DOI: 10.1161/STR.0000000000000475

7. *Клинические* рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». Минздрав РФ, 2024.

8. *Klinicheskie* rekomendacii «Ishemicheskij insul't i tranzitornaya ishemicheskaya ataka u vzroslyh». Minzdrav RF, 2024.

9. *Saver, J. L*. Time Is Brain–Quantified. Stroke. 2006; 37(1):263–266. doi:10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab

10. *Meretoja, A*., Keshtkaran, M., Saver, J. L. et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day // Stroke. – 2014. – Vol. 45, N 4. – P. 1053–1058. doi:10.1161/STROKEAHA. 113.002910

11. *Heldner, M. R*., Hsieh, K., Broeg-Morvay, A., et al. Clinical prediction of large vessel occlusion in anterior circulation stroke: mission impossible? J Neurol. 2016 Aug; 263(8):1633–40. doi: 10.1007/s00415–016–8180–6.

12. *Ahmed, N*., Wahlgren, N., Brainin, M., et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). Stroke. 2009 Jul;40(7):2442–9. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.548602.

13. *Babenko, V. A*., Fedulova, K. S., Silachev, D. N., et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in Hemorrhagic Transformation in the Treatment of Stroke with Tissue Plasminogen Activator. J Pers Med. 2023 Jul 23;13(7):1175. doi: 10.3390/jpm13071175.

14. *Anderson, C. S*., Huang, Y., Lindley, R. I., et al. ENCHANTED Investigators and Coordinators. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. Lancet. 2019;393(10174):877–888. doi: 10.1016/S0140–6736(19)30038–8

15. *Powers, W. J*., Rabinstein, A. A., Ackerson, T., et al. 2021 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2021 Update to the 2019 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2021;52(12):e364–e467. doi:10.1161/STR.0000000000000375.

16. *Fugate, J. E*., Rabinstein, A. A. Absolute and Relative Contraindications to IV rt-PA for Acute Ischemic Stroke.

Neurohospitalist. 2015 Jul;5(3):110–21. doi: 10.1177/1941874415578532.

17. *Xian, Y.*, Liang, L., Smith, E. E., Schwamm, L. H., et al.. Risks of Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Warfarin and Treated With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. JAMA. 2012; 307(24):2605–2613. doi:10.1001/jama.2012.6544

18. *Jenkins, A. J.*, Joglekar, M. V., Hardikar, A. A., Keech A. C., O'Neal D. N., Januszewski A. S. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. Rev Diabet Stud. 2015;12:159–195.

19. *Romoli, M*, Giannandrea, D, Zini, A. Fibrinogen depletion and intracerebral hemorrhage after thrombolysis for ischemic stroke: a meta-analysis. Neurological Sciences. 2022;43(3):1127–1134. DOI: 10.1007/s10072–021–05441–6.

20. *Jin T.*, Chen, D., Chen, Z., et al. Post-Thrombolytic D-Dimer Elevation Predicts Symptomatic Intracranial Hemorrhage and Poor Functional Outcome After Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke Patients. Neuropsychiatr Dis Treat. 2022 Nov 22;18:2737–2745. doi: 10.2147/NDT.S389469.

21. *Zi, W. J.*, Shuai, J. Plasma D-dimer levels are associated with stroke subtypes and infarction volume in patients with acute ischemic stroke. PLoS One. 2014 Jan 20;9(1): e86465. doi: 10.1371/journal.pone.0086465.

22. *Amalia, L.*, Ardo, R. T. Clinical Significance of D-dimer Level and Numeric Rating Scale with Amount of Sinus Involvement in Cerebral Sinus Thrombosis Patients. Int J Gen Med. 2024 May 14;17:2143–2149. doi: 10.2147/IJGM. S460407.

23. *Zahorec, R.* Neutrophil-to-lymphocyte ratio, past, present and future perspectives. Bratisl Lek Listy. 2021;122(7): 474–488. doi: 10.4149/BLL_2021_078.

24. *Wang, C.*, Zhang, Q., Ji, M., Mang, J., Xu, Z. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. BMC Neurol. 2021 May 1;21(1):191. doi: 10.1186/s12883–021–02222–8. PMID: 33975565; PMCID: PMC8111766.

25. *Wang, Y.*, Jiang, G., Zhang, J., et al. Blood glucose level affects prognosis of patients who received intravenous thrombolysis after acute ischemic stroke? A meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1120779. doi:10.3389/fendo.2023.1120779.

26. *Zhu, J.*, Shen, X., Han, C., et al. Renal Dysfunction Associated with Symptomatic Intracranial Hemorrhage after Intravenous Thrombolysis. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019 Nov;28(11):104363. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104363. et al.

27. *Lees, K. R.*, Bluhmki, E., von Kummer, R., et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. The Lancet. 2010;375(9727):1695–1703. doi: 10.1016/S0140–6736(10)60491–6.

Поступила 05.02.2026 г.