

УДК 616.37-005.1 : 616-073.756.8

DOI: 10.53498/24094498_2023_3_24

А.М. Садыков^{1,2} (к.м.н.), А.Р. Кулмухамбетов¹¹ АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан² ФАО «Железнодорожные госпитали медицины катастроф» - «Центральная дорожная больница», г. Астана, Казахстан

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОГО РЕКОМБИНАНТНОГО АКТИВАТОРА ТКАНЕВОГО ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ ОНМК ГЕМОРРАГИЧЕСКОГО ТИПА

Цель исследования: Оценить эффективность и безопасность локального внутримозгового введения rtPA при геморрагическом инсульте для рассасывания кровоизлияния и улучшения исходов у пациентов.

Методы: Проведен ретроспективный анализ исходов лечения 29 пациентов с геморрагическим инсультом, которым проводилось локальное применение rtPA (Recombinant tissue Plasminogen activator).

Результаты: Группа пациентов, получавших локальное внутримозговое введение rtPA, имела значительно более высокую вероятность достижения целевой глубины эвакуации кровоизлияния (≤ 15 мм), чем группа, получавшая стандартное консервативное лечение (73,6% против 39,3%). Группа пациентов, получавших локальное внутримозговое введение rtPA, также имела более высокую вероятность достижения хороших клинических исходов (модифицированная ранговая шкала Glasgow Outcome Scale), чем группа, получавшая стандартное консервативное лечение. Побочные эффекты, связанные с локальным внутримозговым введением rtPA, были незначительными и обратимыми.

Заключение: исследование показало, что локальное внутримозговое введение rtPA при геморрагическом инсульте может быть эффективным и безопасным методом для эвакуации кровоизлияния и улучшения клинических исходов у пациентов. Однако дополнительные исследования и обсуждения необходимы для более широкого применения этого метода лечения.

Ключевые слова: геморрагический инсульт (ГИ), рекомбинантный активатор тканевого плазминогена (rtPA), шкала комы Глазго (ШКГ), компьютерная томография (КТ) головного мозга

Введение

Геморрагический инсульт представляет собой серьезное заболевание с высокой степенью смертности и инвалидизации, оказывающее значительное влияние на общество. Это состояние характеризуется кровоизлиянием в мозг, которое приводит к нарушению нормального кровообращения, оксигенации и питания мозговой ткани, а также к повреждению нервных структур, которое приводит к отеку головного мозга. Последнюю роль в патогенезе отека головного мозга при внутричерепном кровоизлиянии играет центральный вазоспазм, патогенез которого не до конца изучен. В свете высокой медицинской потребности в улучшении прогноза и исходов пациентов, роль новых терапевтических подходов, таких как локальное применение рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rtPA), становится предметом активных исследований [1-2].

Геморрагический инсульт оказывает значительное влияние на здоровье населения и общественное благополучие. Согласно статистическим данным, геморрагический инсульт является одной из наиболее смертельных болезней, причиняющих значительный ущерб здоровью и качеству жизни пациентов. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) сообщает, что годовая смертность от геморрагического инсульта составляет около 45% всех случаев инсульта. Это делает геморрагический инсульт важной медицинской проблемой, требующей тщательного исследования и разработки новых подходов к его лечению.

В дополнение к высокой смертности, геморрагический инсульт также приводит к значительной инвалидизации пациентов. Многие, выжившие после геморрагического инсульта, сталкиваются с длительными последствиями, включая нарушения двигательных функций, речи, памяти и когнитивных способностей. Эти ограничения могут оказывать серьезное влияние на повседневную



жизнь пациентов, а также на их семьи и общество в целом [3].

Цель настоящей статьи состоит в рассмотрении роли локального применения рекомбинантного активатора тканевого плазминогена (rtPA) в лечении геморрагического инсульта. RtPA широко известен своей эффективностью в лечении ишемического инсульта, однако его использование при геморрагическом инсульте остается предметом исследований и дискуссий.

Материалы и методы исследования

В основу настоящего исследования положен ретроспективный анализ истории болезни 64 пациентов, которые получали стационарное лечение с 2015 по 2020 г. в «Центральной дорожной больнице», г. Астана, с диагнозом ОНМК по геморрагическому типу, которым проводилось локальное применение rtPA для эвакуации внутримозгового и желудочкового кровоизлияния.

Мы провели анализ, сравнивая различия между группами с хирургическим вмешательством в сочетании с применением rtPA (n=29 пациентов, 45,4%) и стандартным медицинским лечением геморрагического инсульта (n=35 пациентов, 54,6%). Все пациенты, которым проводился локальный тромболизис, были различного возраста от 43 до 63 лет (табл. 1), в группе оперируемых больше преобладали мужчины. Пациенты поступали в тяжелом состоянии, на оперативное лечение отбирались пациенты с сознанием не ниже 7-8 баллов и не выше 11-12 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ) (табл. 2), со спонтанным нетравматическим внутримозговым и желудочковым кровоизлиянием объемом 30 мл и более. Всем пациентам проводилась КТ-ангиография головного мозга для исключения сосудистой аномалии головного мозга.

Таблица 1

Диапазон возраста	Количество пациентов
43-60 лет	8
60-70 лет	15
Более 70 лет	6

Почти все пациенты имели ряд соматических заболеваний, где практически преобладала гипертоническая болезнь. Пациенты в обеих группах получали медицинское лечение согласно стандартным протоколам в отделении интенсивной терапии. У пациентов, которым была назначена хирургическая тактика, осуществлялась установка катетера и аспирация сгустка. Затем рекомбинантный активатор тканевого плазминогена (rtPA) вводился через катетер, размещенный в области ге-

матомы или боковой желудочек, каждые 8 часов в течение 9 доз или до достижения конечной цели (или примерно 70% эвакуации) по уменьшению размера сгустка. После каждого введения rtPA систему промывали стерильным физиологическим раствором и закрывали на 60 минут перед возобновлением оттока. КТ-контроль проводился через 24 часа после операции или после использования 3 доз rtPA для оценки эффекта лечения [4].

Таблица 2



Результаты исследования

Двадцати трем (n=23) пациентам с внутрижелудочковым и шестерым (n=6) пациентам с внутримозговым кровоизлиянием был проведен локальный тромболизис с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA). Из них 11 (38%) пациентов женского пола, 18 (62%) пациентов мужского пола. 8 пациентов (30%) в диапазоне возраста от 43 до 60 лет, 15 пациентов (50%) в диапазоне возраста 60-70 лет, 6 пациентов (20%) в диапазоне возраста более 70 лет.

Наружное дренирование желудочков было выполнено у всех пациентов с внутрижелудочковым и внутримозговым кровоизлиянием в течение 24 часов после кровотечения. Фибринолитическая терапия была начата в течение 24 часов с момента появления симптомов. По 1 мг разведенное

на 5 мл физиологического раствора rtPA вводили через желудочковый катетер в боковой желудочек или в проекции близкой коре гематомы, минимализируя повреждение структуры головного мозга, перекрывая отточный катетер на 1 час, затем выведение геморрагического содержимого проводилось под контролем ВЧД данных. Точность установки катетера напрямую коррелировала с эффективностью удаления внутримозговой гематомы. Также рассматриваются варианты траектории установки катетера во фронтальной (передней) для кровотечения в проекции путамена, теменно-затылочная (задняя) для кровотечений в проекции таламуса. Инъекцию повторяли с интервалом от 8 до 24 часов до тех пор, пока компьютерная томография не продемонстрировала значительное уменьшение внутрижелудочковой крови. Общие дозы rtPA на одного пациента варьировались от 4 до 12 мг [5-6].

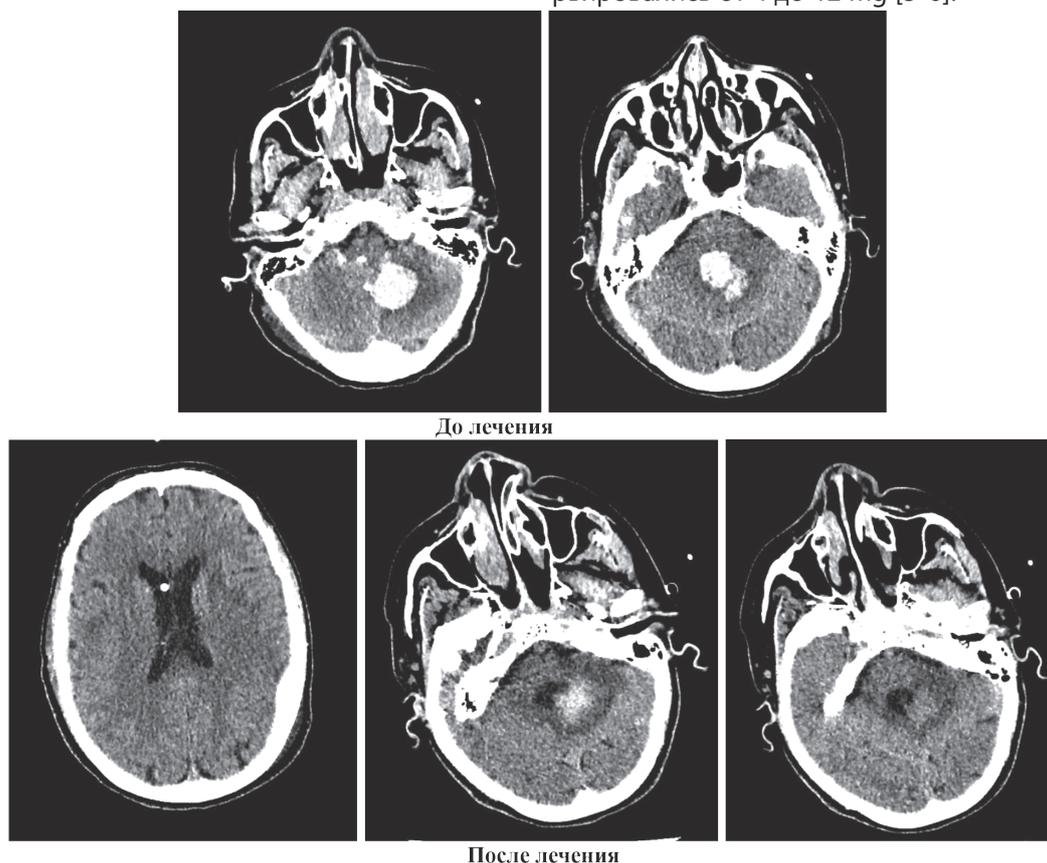


Рисунок 1 - Пациент (жен.) 1968 г.р. с геморрагическим инсультом в правой гемисфере мозжечка, с формированием внутримозговой гематомы с прорывом в желудочковую систему мозга. Гемотампонада III, IV желудочков. Результаты компьютерной томографии в случае до лечения (1-2 рис.), через 4 часа после появления симптомов (вверху) и через 24, 48 часов (внизу) после тромболитической терапии с помощью rtPA и наружного дренирования желудочков. Большая часть внутрижелудочковой крови удалена

Компьютерная томография показала заметное уменьшение у оперируемых пациентов внутрижелудочкового (рис.1) и внутримозгового кровоизлия-

ния (рис.2) и нормализацию размеров желудочков в течение 24-48 часов от начала фибринолитической терапии в сравнении с консервативной



группой. Быстрое снижение повышенного внутричерепного давления, путем непрерывного введения геморрагического содержимого, могло быть достигнуто у всех пациентов, поскольку желудочковые катетеры никогда не закупоривались свернувшейся кровью во время фибринолитической терапии. За период лечения уровень сознания, классифицированный по шкале комы Глазго, улучшился со среднего значения от 7 до 12. У компенсированных пациентов отмечалось более быстрое улучшение состояния и прогнозировался более благоприятный выход.

Из данной группы умерло 4 (13%) пациентов, в возрасте старше среднего. Они поступили в тяжелом состоянии по ШКГ 7-8 баллов, 2 из них имели в анамнезе шунтирующую операцию на сердце и длительно принимали антикоагулянтную и антиагрегантную терапии. Причиной смертности отнесли к отеку головного мозга на фоне центрального

вазогенного спазма с тяжелой полиорганной недостаточностью.

Хотелось бы отметить, что в группе, в которой применялось консервативное лечение (n=35), по сравнению с оперируемой (n=29), имели более тяжелый выход. Геморрагическое содержимое имело место низкой резорбцией, а на 3-5 сутки определялся выраженный перифокальный отек с нарастанием неврологической симптоматики, с последующим нарастанием полиорганной недостаточностью. Данные пациенты тоже оперировались, но без применения тромболитической терапии. Им применялись более радикальные методы. Группа пациентов, получавших локальное внутримозговое введение rtPA, имела значительно более высокую вероятность достижения целевой глубины эвакуации кровоизлияния (≤ 15 мм), чем группа, получавшая стандартное консервативное лечение (73,6% против 39,3%).

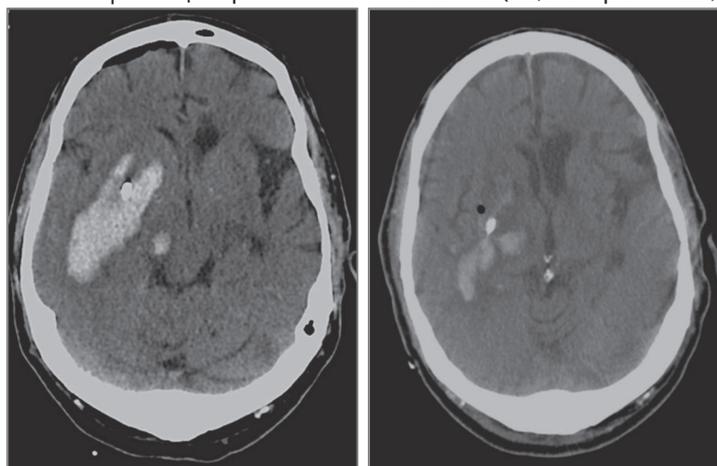


Рисунок 2 – Пациент (муж.) 1969 г.р. с геморрагическим инсультом с формированием внутримозговой гематомы в проекции правого путамена. Результаты компьютерной томографии в случае до лечения (слева) и через 72 часов (справа) после тромболитической терапии с помощью rtPA (проведено в общем количестве 9 доз каждые 8 часов) и наружного дренирования гематомы. Большая часть внутримозговой гематомы удалена, но имелась остаточная гематома в виде фрагментированного сателлита, не поддающаяся дальнейшей эвакуации

Выводы

Локальное применение rtPA является перспективным подходом, позволяющим доставить лекарственное средство непосредственно в область кровоизлияния в мозге. Катетерная эвакуация в сочетании с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) быстро приводит к лизису и дренированию спонтанного внутримозгового и внутрижелудочкового кровоизлияния с минимальными серьезными побочными эффектами. Последние достижения в лечении спонтанного внутримозгового кровотечения

подчеркивают потенциальные преимущества, включая безопасность и эффективность при лизисе сгустка крови и уменьшения объема гематомы, особенно при катетерном дренировании под визуальным контролем и одновременном использовании rt-PA. Необходимы контролируемые испытания, чтобы окончательно установить стандартные хирургические методы и дозировку rt-PA, прежде чем включать минимально инвазивную хирургию плюс rt-PA в качестве стандарта лечения пациентов со спонтанным внутримозговым кровотечением [7, 8].



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanley D.F. Intraventricular hemorrhage: severity factor and treatment target in spontaneous intracerebral hemorrhage // *Stroke*. – 2009. - 40(4). - 1533-1538.
2. Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P., Batjer H.H., Hondo H., Hanley D.F. Spontaneous intracerebral hemorrhage // *N Engl J Med*. – 2001. - 344(19). - 1450-1460.
3. Woo D., Comeau M.E., Venema S.U., Anderson C.D., Flaherty M., et al. Risk Factors Associated With Mortality and Neurologic Disability After Intracerebral Hemorrhage in a Racially and Ethnically Diverse Cohort // *JAMA Netw Open*. - 2022 Mar. - 5(3). - e221103.
4. Awad I.A., Polster S.P., Carrion-Penagos J., et al. Surgical performance determines functional outcome benefit in the minimally invasive surgery plus recombinant tissue plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation (MISTIE) procedure // *Neurosurgery*. – 2019. - 84(6). - 1157-1168.
5. Hanley D.F., Thompson R.E., Rosenblum M., et al. Efficacy and safety of minimally invasive surgery with thrombolysis in intracerebral haemorrhage evacuation (MISTIE III): a randomised, controlled, open-label, blinded endpoint phase 3 trial // *Lancet*. – 2019. - 393(10175). - 1021-1032.
6. Hanley D.F., Lane K., McBee N., et al. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial // *Lancet*. – 2017. - 389(10069). - 603- 611.
7. Moradiya Y., Murthy S.B., Newman-Toker D.E., Hanley D.F., Ziai W.C. Intraventricular thrombolysis in intracerebral hemorrhage requiring ventriculostomy: a decade-long real-world experience // *Stroke*. – 2014. - 45(9). - 2629-2635.
8. van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Neurol*. – 2010. - 9(2). - 167-176.
9. Broderick J.P., Brott T.G., Duldner J.E., Tomsick T., Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality // *Stroke*. – 1993. - 24(7). - 987-993.
10. Lovelock C.E., Molyneux A.J., Rothwell P.M., Oxford Vascular S. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study // *Lancet Neurol*. – 2007. - 6(6). - 487-493.

А.М. Садыков^{1,2} (м.ғ.к.), Ә.Р. Құлмұхамбетов¹

¹ «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

² «Апаттар медицинасының темір жол госпитальдары» АҚФ - «Орталық жол ауруханасы», Астана қ., Қазақстан

ЖЕДЕЛ МИ ҚАН АЙНАЛЫСЫ БҰЗЫЛЫСЫНЫҢ ГЕМОРРАГИЯЛЫҚ ТИПІНДЕ РЕКОМБИНАНТТЫ ТІНДІК ПЛАЗМИНОГЕН БЕЛСЕНДІРУШІСІН ЖЕРГІЛІКТІ ҚОЛДАНУ ТӘЖІРБИЕСІ

Зерттеу мақсаты: Геморрагиялық инсульт кезінде қан кетуді жою және пациенттің нәтижелерін жақсарту үшін rtPA локальды интрацеребральды енгізудің тиімділігі мен қауіпсіздігін бағалау.

Әдіс: Геморрагиялық инсульт кезінде локальды rtPA (рекомбинантты тіндік плазминоген активаторы) қолдануымен жүргізілген 29 пациенттің емдеу нәтижесінің ретроспективті талдауы орындалды.

Нәтижелер: rtPA жергілікті интрацеребральді инъекциясын алатын пациенттер тобы стандартты консервативті ем алатын топқа қарағанда қан кетуді эвакуациялаудың мақсатты деңгейіне (≤ 15 мм) жету ықтималдығы айтарлықтай жоғары (73,6% қарсы 39,3%), сонымен қатар rtPA жергілікті интрацеребральды енгізумен емделген пациенттер тобының стандартты консервативті ем алатын топқа қарағанда жақсы клиникалық нәтижелерге (модифицирленген Глазго нәтижелері шкаласы) жету ықтималдығы жоғары болды. rtPA жергілікті интрацеребральды енгізумен байланысты жанама әсерлер аз және қайтымды.



Қорытынды: зерттеу геморрагиялық инсульт кезінде rtPA жергілікті интрацеребральды енгізу қан кетуді эвакуациялаудың және пациенттердегі клиникалық нәтижелерді жақсартудың тиімді және қауіпсіз әдісі болуы мүмкін екенін көрсетті. Дегенмен, бұл емдеу әдісін кеңірек қолдану үшін көбірек зерттеу және талқылаулар қажет.

Негізгі сөздер: геморрагиялық инсульт (ГИ), рекомбинантты тіндік плазминоген активаторы (rtPA), Глазго кома шкаласы (ГКШ), бас миының компьютерлік томографиясы (КТ).

A.M. Sadykov^{1,2} (Cand.Med.Sci.), A.R. Kulmukhambetov¹

¹ JSC «National Center for Neurosurgery», Astana, Republic of Kazakhstan

² JSCB “Railway Hospitals of Disaster Medicine” - “Central Road Hospital”, Astana, Republic of Kazakhstan

EXPERIENCE OF USING A LOCAL RECOMBINANT TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATOR IN HEMORRHAGIC STROKE

Research Objective: To assess the efficacy and safety of local intracerebral administration of rtPA in cases of hemorrhagic stroke for hematoma resolution and improvement of outcomes in patients.

Methods: A retrospective analysis of treatment outcomes was conducted on 29 patients with hemorrhagic stroke (HS) who underwent local administration of rtPA (Recombinant Tissue Plasminogen Activator).

Results: The group of patients receiving local intracerebral rtPA administration had a significantly higher likelihood of achieving the target depth of hematoma evacuation (≤ 15 mm) compared to the group receiving standard conservative treatment (73.6% vs. 39.3%). The group of patients receiving local intracerebral rtPA administration also had a higher likelihood of achieving good clinical outcomes (modified Rankin Scale Glasgow Outcome Scale) compared to the group receiving standard conservative treatment. Side effects associated with local intracerebral rtPA administration were minimal and reversible.

Conclusion: The study demonstrated that local intracerebral administration of rtPA in cases of hemorrhagic stroke could be an effective and safe method for hematoma evacuation and improvement of clinical outcomes in patients. However, further research and discussions are necessary for broader implementation of this treatment method.

Keywords: hemorrhagic stroke (HS), recombinant tissue plasminogen activator (rtPA), Glasgow Coma Scale (GCS), computed tomography (CT) of the brain.