

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-  
СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А.И. ЕВДОКИМОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**АХАТОВА ЗУЛЬФИЯ АЛЬФИРОВНА**

**ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ, СРОКОВ РАЗВИТИЯ, КЛИНИЧЕСКОЙ  
КАРТИНЫ НА ВЫЯВЛЯЕМОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ  
НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ**

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук  
**Мусин Рашит Сяитович**

Москва – 2023

## СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ОЧАГОВ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МЕТОДАМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Эпидемиология острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.....	13
1.2. Методы диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.....	17
1.2.1. История развития метода нейровизуализации.....	17
1.2.1.1. Определение понятия «нейровизуализация».....	17
1.2.1.2. История развития нейровизуализации.....	18
1.2.2. Компьютерная томография как метод диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.....	20
1.2.3. Магниторезонансная томография как метод диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.....	25
1.2.4. Перфузионные исследования в обнаружении острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу.....	30
1.2.5. Проблема невыявляемости очагов острой ишемии методами нейровизуализации.....	34
1.3. Ультразвуковые методики в диагностике сосудистого поражения при ишемическом инсульте.....	42
Заключение по обзору литературы.....	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1. Клиническая база исследования.....	48
2.2. Методы исследования.....	56
2.3. Этапы исследования.....	57

Заключение к главе 2 .....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	60
3.1. Сопоставление основных показателей в группах пациентов с «нейровизуализационно-позитивным» и «нейровизуализационно-негативным» инсультом .....	60
3.2. Сопоставление основных показателей в подгруппах пациентов с «ранней» и с «поздней» визуализацией инсульта .....	69
3.3. Сопоставление основных показателей подгруппы пациентов с поздней визуализацией и группы визуализационно-негативных инсультов .....	75
3.4. Анализ сроков проведения первичного и повторного исследования у пациентов в рассматриваемых группах и подгруппах .....	82
Заключение к 3 главе .....	86
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	89
ВЫВОДЫ .....	99
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	103

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ADC – карты кажущегося коэффициента диффузии
- DWI - диффузионно-взвешенная визуализация
- NIRS - спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне
- sMRI - структурная МРТ
- tPA - тканевой активатор плазминогена
- БЦА - брахиоцефальные артерии
- ВББ - вертебрально-базилярный бассейн
- ИИ – ишемический инсульт
- КТ – компьютерная томография
- КТА - КТ-ангиография
- МИ - мозговой инсульт
- МИИ - мозговой ишемический инсульт
- МНО - международное нормализованное отношение оценки внешнего пути свёртывания крови
- МРТ – магниторезонансная томография
- МСЭ - медико-социальная экспертиза
- МЭГ – магнитоэнцефалография
- ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения
- ПЭТ - эмиссионная позитронная томография
- ФМРТ - функциональная магнитно-резонансная томография
- ЦВЗ - цереброваскулярные заболевания
- ЦДС БЦА - цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий
- ЭЭГ – электроэнцефалография

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Инсульт или цереброваскулярная катастрофа представляет собой острое нарушение церебральной перфузии. Ежегодно регистрируют 16,8 млн. случаев МИ, а по прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения к 2030 году этот показатель составит 23 млн., среди которых 7,8 млн. с летальным исходом [70]. В структуре заболеваний сосудов головного мозга ведущее место занимают ишемические инсульты (ИИ). Соотношение геморрагического и ИИ на сегодняшний день составляет 1 к 3,6 [58]. Инсульт является ведущей причиной инвалидности среди взрослых во всем мире. Летальность в остром периоде инсульта в России достигает 35%, увеличиваясь к концу первого года после перенесенного инсульта на 12-15% [27]. Таким образом, крайне важно рано распознать инсульт и быстро его лечить, чтобы предотвратить или свести к минимуму заболеваемость и смертность. Большое значение в предупреждении летальности и своевременном оказании эффективной медицинской помощи имеет действенная и быстрая дифференциальная диагностика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения [25].

### **Степень разработанности темы исследования.**

В настоящее время в литературе отсутствуют четкие данные о соотношении ОНМК, имеющих нейровизуализационное подтверждение при проведении нативных МРТ и КТ, и ОНМК, не подтвержденных нейровизуализационно при проведении МРТ и/или КТ при поступлении пациента в стационар, но определяемых как ишемический инсульт по результатам последующих нейровизуализационных исследований и по сохранению клинической симптоматики при последующей выписке. С другой стороны, в литературе найдены данные о транзиторных ишемических атаках, имеющих нейровизуализационные изменения на нативных МРТ, которые не определяются при выписке пациента из стационара (ни нейровизуализационно, ни клинически)

[3]. Кроме того, противоречивыми являются данные о связи тяжести клинической симптоматики с выявляемостью нейровизуализационных изменений на нативных изображениях при поступлении пациента в стационар.

Отсутствие нейровизуализационных маркеров ишемии при проведении нативных исследований пациентам с подозрением на ишемический инсульт трактуется как транзиторная ишемическая атака. Впоследствии эти пациенты недополучают необходимый уровень клинического наблюдения специалистов с целью вторичной профилактики ОНМК, не направляются для прохождения медико-социальной экспертизы (МСЭ), ошибочно с пренебрежением относятся к предписаниям врача. С другой стороны, обнаружение ишемических изменений по данным нейровизуализационных исследований на нативных снимках при поступлении всегда трактуется как ишемический инсульт, хотя по данным литературы до 35% пациентов с транзиторными ишемическими атаками на первичных снимках имеют ишемические очаги. Это играет роль при направлении на МСЭ, в стигматизации пациента, что может привести к возможному необоснованному прекращению трудовой деятельности из-за наличия несуществующего ишемического очага. Внедрение обоснованного алгоритма проведения повторных нейровизуализационных исследований при наличии определенных показаний, определяемых по клиническим параметрам, могло бы дать решение данной проблемы.

В настоящее время активно обсуждается проблема ложноотрицательных нейровизуализационных данных при первичной диагностике инсульта. Считается, что до 30% пациентов с отсутствием очагов ИИ на нативных МРТ имеют ишемические очаги в стволе головного мозга [164]. Также продемонстрирована преимущественная локализация негативных при первичной проведенной МРТ очагов инсульта в задней области мозга и в стволе мозга [85].

Требуется изучения вопрос о целесообразности проведения МРТ после первичной негативной КТ при наличии в клинической картине изолированного вестибулоатакического синдрома. На сегодняшний день отсутствует единая

точка зрения относительно влияния локализации и сроков развития ИИ, клинической симптоматики на выявляемость очаговых изменений при использовании нейровизуализации. Актуальным остается вопрос о влиянии гликемии, коагуляционных показателей, наличия мерцательной аритмии и стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА), пола пациента на определяемость очага ИИ.

Отдельным практическим интересом в проведении исследования представляется внесение коррективов в вопрос о назначении тромболитика пациентам обеих рассматриваемых групп. Это обосновывает целесообразность дальнейших исследований в данном направлении.

Гипотеза настоящего исследования предполагает, что локализация и сроки развития ишемических очагов, а также клиническая симптоматика ОНМК (объективно оцененная по данным шкалы NIHSS) могут оказывать непосредственное влияние на выявляемость ИИ методами нейровизуализации.

**Цель исследования:** оценка зависимости нейровизуализационной выявляемости ишемического очага от клинической картины и сроков развития локализации очага ишемии.

#### **Задачи исследования**

1. Определить влияние возраста и пола пациента на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации.
2. Определить локализацию очагов в зависимости от острых ишемических изменений на нативных снимках, а также половые и возрастные особенности проявления острых ишемических очагов.
3. Провести оценку нейровизуализационных исследований и сравнить тяжесть клинической симптоматики при поступлении в стационар и при выписке, после оценки состояния по шкале NIHSS и Ривермид у пациентов с первично-негативными нейровизуализационными исследованиями и имеющих ишемические изменения на нативных снимках.
4. Определить влияние уровня глюкозы при поступлении в стационар на

выявляемость острых ишемических очагов.

5. Определить влияние мерцательной аритмии, стенозирующего атеросклероза и окклюзии МАГ, уровня фибриногена и МНО на выявляемость острых ишемических очагов.

6. Определить сроки и частоту проведения нативных нейровизуализационных исследований у пациентов, поступающих в стационар с подозрением на ИИ.

### **Научная новизна исследования**

Впервые при применении КТ и МРТ на большом клиническом материале произведена оценка зависимости нейровизуализационной выявляемости ишемического очага от клинической картины, сроков развития локализации очага ишемии. Установлено прогностическое значение показателей суммы баллов по шкале NIHSS и уровня глюкозы как предикторов нейровизуализационной выявляемости ишемических очагов. Предикторами не выявляемости ишемических очагов по данным нейровизуализации являются женский пол и стволовая локализация очага острой ишемии.

### **Теоретическая значимость исследования**

Установлены факторы, влияющие на выявляемость ИИ при нейровизуализации, выявлена необходимость назначения повторных нейровизуализационных исследований с целью проведения контроля динамики развития ишемических очагов у первично-негативных по КТ/МРТ пациентов с баллами по NIHSS выше 5 и уровнем глюкозы при поступлении в стационар выше 6,5 ммоль/л, что рекомендовано учитывать при оценке и дальнейшей лечебно-диагностической тактике у пациентов, поступающих в стационар с подозрением на ОНМК по ишемическому типу. Обнаружение таких пациентов важно для уменьшения корригируемых факторов риска развития тяжелого течения ИИ.

### **Практическая значимость исследования**

На основании комплексного динамического клинико-параклинического и



нейровизуализационных исследований пациентов, госпитализированных с диагнозом ОНМК по ишемическому типу, определены структура и тяжесть клинической симптоматики, соотнесенные с уровнем выявляемости ишемических изменений на нативных снимках; определено влияние наиболее частой локализации ишемических очагов, преобладания половых особенностей, наличия мерцательной аритмии, стенозирующего атеросклероза МАГ и окклюзии МАГ, уровня глюкозы, фибриногена на выявляемость острых ишемических очагов на нативных снимках; произведена оценка сроков проведения нативных нейровизуализационных исследований как критерия прогнозирования выявляемости острого очага ишемии у пациентов, поступающих в стационар с подозрением на ОНМК по ишемическому типу.

#### **Методология и методы исследования**

В процессе выполнения работы были использованы современные методы аналитического и статистического анализа. Для решения задач исследования был проведен анализ результатов нейровизуализации головного мозга (КТ или МРТ) у пациентов, проведенных при поступлении в неврологическое отделение ГБУЗ ГКБ №40 г Москвы им. А.К. Ерамишанцева .

Все статистические расчеты производились в пакетах компьютерных программ Microsoft Excel, StatSoft STATISTICA 10.0.1011.0 с использованием стандартных функций.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще встречаются среди женщин, сопряжены с более низкими баллами по NIHSS, более низким уровнем глюкозы при поступлении в стационар и имеют стволовую локализацию.

2. Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК не имеют корреляции с наличием стенозирующего и окклюзирующего атеросклероза БЦА, уровнем фибриногена и МНО и мерцательной аритмией в анамнезе.

3. Сроки проведения нейровизуализационного исследования достоверно не

вливают на выявляемость ИИ при нейровизуализации.

4. Необходимо назначение повторных нейровизуализационных исследований с целью проведения контроля динамики развития ишемических очагов у первично-негативных по КТ/МРТ пациентов с баллами по NIHSS выше 5 и уровнем глюкозы при поступлении в стационар выше 6,5 ммоль/л.

#### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Результаты диссертационного исследования соответствуют паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология (медицинские науки); пунктам 3, 19, 21, 23 направлений исследования.

#### **Связь работы с научными программами, планами**

Диссертационная работа была выполнена в соответствии с научно-исследовательской программой кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова Минздрава России «Клинико-инструментальные методы диагностики, лечения и профилактики скрытых и развивающихся стадий церебро-васкулярных заболеваний» (государственная регистрация № 115112610037). Тема диссертационного исследования рекомендована к выполнению и утверждена на заседании ученого совета (протокол № 7 от 14 марта 2017 г.). Клинические исследования в рамках диссертационной работы одобрены этическим комитетом (протокол № 12-07 межвузовского комитета по этике от 16.02.2017 г.).

#### **Апробация результатов диссертационного исследования**

Диссертационная работа апробирована и рекомендована к защите на заседании кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (протокол № 30 от 29.12.2022).

#### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность научных результатов исследования обеспечивается учетом обоснованного количества факторов, влияющих на решение научной задачи; использованием достоверных исходных данных, полученных по результатам теоретических и экспериментальных исследований; обоснованным выбором

основных допущений и ограничений при формулировании постановок научных задач; использованием современного, апробированного научно-методического(математического) аппарата; обоснованным корректным выбором использованных общих и частичных показателей и критериев.

### **Обсуждение основных положений диссертационной работы**

Основные положения исследования доложены и обсуждены на:

1. III Национальном конгрессе «Кардионеврология». (Москва, 6–7 декабря 2018 г.);
2. XI всероссийском съезде неврологов, IV конгрессе национальной ассоциации по борьбе с инсультом. (Санкт - Петербург, 15-19 июня 2019 г.)
3. Всероссийской научно - практической конференции «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященной 150 - летию со дня рождения Михаила Николаевича Жуковского (Москва, 2018);
4. Международном конгрессе, посвященном Всемирному Дню инсульта (Москва, 2017);
5. Всероссийской научно - практической конференции, посвященной 140 - летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения» (17-18 ноября 2017 г., Санкт – Петербург).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры нервных болезней лечебного факультета МГМСУ Евдокимова А.И., а также в лечебную работу ЧУЗ «ЦКБ «РЖД-медицина» г. Москвы.

### **Публикации**

Результаты диссертационной работы изложены в **8** печатных работах, в том числе **4** статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

### **Личный вклад автора**

Диссертация является самостоятельной научной работой диссертанта и представляет результаты его собственных наблюдений. Автором лично проведен анализ научной литературы по теме диссертационной работы, разработан дизайн

исследования, совместно с научным руководителем разработаны цели и задачи исследования. Диссертантом самостоятельно создана база данных, проведена математическая обработка и статистический анализ результатов исследования, написаны все разделы диссертации, сформулированы выводы и практические рекомендации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 37 рисунков и 12 таблиц. Библиографический список литературы включает 187 источника (38 кириллицей и 149 латиницей).

# **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ВЫЯВЛЯЕМОСТИ ОЧАГОВ ОСТРОЙ ИШЕМИИ МЕТОДАМИ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиология острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**

Сосудистые поражения нервной системы – одна из важнейших проблем клинической неврологии, особенно среди лиц трудоспособного возраста, несмотря на большое количество современных методов диагностики и лечения. На сегодняшний день в мире около 9 млн. человек страдают цереброваскулярными заболеваниями [87]. Наиболее распространенным и тяжелым по своим последствиям среди сосудистых заболеваний мозга является инсульт [34].

Среди причин глобальной смертности и инвалидизации ишемический инсульт играет ключевую роль, определяя один из самых высоких показателей смертности в мире [47].

Мозговой инсульт (МИ) является глобальной проблемой современной медицины, которая, по мнению экспертов, в настоящее время приобрела масштабы эпидемии. Инсульт является третьим по распространенности заболеванием в мире, 5-й по значимости причиной смерти и первой по значимости причиной инвалидности [111]. По данным современных международных исследований (STONE, Syst-Eur, NIKS), в структуре сердечно-сосудистой патологии доля инсульта больше доли инфаркта миокарда примерно на 30% [29]. Ежегодно в мире регистрируется около 6 млн. новых случаев инсульта, смертность от цереброваскулярных заболеваний достигает в экономически развитых странах 11-12% [18]. Приблизительно 800 тыс. первичных или вторичных (рецидивирующих) инсультов происходит каждый год в США, большинство из которых составляют первичные инсульты (примерно 600 тыс.) [170]. В Европе ежегодно регистрируется 1 млн 750 тыс. инсультов, в

России – 450 тыс. [33].

Заболеваемость МИ в России остается стабильно высокой (2,5-3,5 случая на 1 тыс. населения в год) и превышает средние показатели большинства европейских стран, где он составляет около 20,0 на 10 тыс. населения [55]. Смертность в течение 5 лет после инсульта составляет 44% [170]. Прогнозы экспертов не утешительны: если ситуация кардинально не изменится, то в 2030 году уже будет 23 млн инсультов, а умрут – 7800000 жителей планеты. К этому времени в мире будет насчитываться 77 млн людей, перенесших инсульт [29].

Выявление факторов риска возникновения ишемического инсульта, а также характеристика детерминант исхода (рецидивы инсульта и смертность) после ишемического инсульта являются основой стратегией профилактики инсульта. Выявлены изменяемые (модифицируемые) факторы (АГ любого происхождения, фибрилляция предсердий, дислипидемия и атеросклероз, СД, бессимптомные поражения сонных артерий, прием препаратов, повышающих АД и т.д.) и немодифицируемые факторы риска ишемического инсульта (возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенная наследственность). По результатам исследования (J-STAR Echo Study) доказано наличие независимой ассоциации возраста, курения, уровня холестерина и наличие сахарного диабета (СД) с утолщением комплексом интима-медиа [105]. Кроме того, выделяют факторы риска, связанные с образом жизни [7, 39, 142, 171, 181].

Известно, что увеличение систолического АД на 12 мм.рт.ст., а диастолического – на 5 мм.рт.ст. ассоциируется с увеличением риска развития инсульта в среднем на 34%. Высокое кровяное давление увеличивает риск инсульта в 4 раза. Оба фактора также связаны с вероятностью возникновения когнитивных нарушений в той или иной степени [59]. Также выявлена закономерность между давлением и подтипом инсульта: гипертензия наблюдается чаще у пациентов с лакунарным и атеротромботическим подтипами инсульта [74, 131, 152, 163].

Дислипидемия, артериальная гипертензия и ожирение являются факторами

риска атерогенности, часто встречающимися у пациентов с диабетом 2 типа [59]. Также диабет является независимым фактором риска ишемического инсульта атеротромботического подтипа. Влияние диабета на повышение риска инсульта у женщин выше, чем у мужчин [36]. Гипергликемия является независимым фактором риска неблагоприятного исхода инсульта [84, 140, 158, 176]. Отмечена прямая зависимость между повышением уровня холестерина и риском ИИ. Доказано, что снижение уровня общего холестерина на 1%, связано с относительным снижением риска инсульта на 0,8% [38, 110]. Существует обратная корреляция между фракцией выброса левого желудочка и частотой ишемического инсульта [139]. Гиперкоагуляционные состояния, в частности, такие патологии, как мутация фактора V Leiden, мутация генов протромбина, дефицит антитромбина, белка C и белка S, повышенный уровень гомоцистеина, повышенный уровень фибриногена, повышенные уровни факторов VIII, IX и XI, аномалии фибринолитической системы, включая гипо- или дисплазминогению, и повышение уровня ингибитора активатора плазминогена являются факторами риска МИ [62, 162].

Некоторые процессы, такие как атеросклероз, эндотелиальная дисфункция и нейровоспаление, лежат в основе патофизиологии ИИ. Существенный вклад в этиопатогенез ишемического повреждения вносит иммунная система, которая не только опосредует воспалительный каскад, но также определяет иммунную супрессию из-за воздействия вегетативной нервной системы, сверхактивированной церебральным поражением, на лимфоидную систему. Следовательно, имеет место повышенная восприимчивость к инфекциям, что провоцирует дальнейшее увеличение шансов смертности и заболеваемости после нарушения мозгового кровообращения [169]. Важно отметить, что патогенетическая роль и механизмы влияния многих факторов риска в потенцировании развития инсульта остаются не до конца выясненными.

Рецидив инсульта увеличивает риск последующей инвалидизации и смертности у пациентов с острым ишемическим инсультом [96]. Поэтому

выявление этих групп высокого риска является важным вопросом в клинической практике [133]. Новые поражения, также называемые ранними рецидивирующими ишемическими поражениями (РРИП), часто наблюдаются в остром периоде у пациентов с МИ [48], возникая у 40% пациентов в течение первой недели [102]. Хотя РРИП в основном протекают бессимптомно, они имеют клиническое значение, поскольку связаны с последующим инсультом, деменцией и сосудистой смертью [95,97].

В течение первого месяца после ИИ умирает 35% пациентов. Смертность в стационарах достигает 24%, в домашних условиях – 43% [151]. Важной проблемой остается инвалидизация пациентов после ОНМК, а также риск возникновения повторной сосудистой катастрофы. Инсульт остается одной из важнейших причин глубокой и длительного инвалидизации и имеет тревожные последствия. К работе возвращаются 8-10% пациентов, 19-35% полностью нуждаются в посторонней помощи [177]. Самостоятельное перемещение в пространстве возможно только для 55% больных через месяц от срока развития инсульта, через 60 дней этот показатель достигает 79% [42].

Не стоит забывать, что инсульт приводит не только к нарушениям в двигательной и чувствительной сферах, но и к развитию когнитивных дисфункций, особенно у пожилых пациентов [119]. Наличие когнитивных нарушений существенно ухудшает восстановление имеющегося неврологического дефицита и становится главной причиной зависимости пациентов от постороннего ухода [174]. Через 14 дней после инсульта когнитивные расстройства в той или иной степени выявляются у 91% пациентов, причем наиболее характерны они среди пациентов со стволовой локализацией инсульта [82]. Помимо когнитивных расстройств после инсульта часто развиваются другие нарушения высших психических функций, такие как афазия, снижение внимания, расстройства оперативной памяти, нарушение пространственной ориентации [32]. В России тяжелая инвалидизация после инсульта достигает 15-30%, чему способствует недостаток блоков интенсивной



терапии в неврологических отделениях. Также по-прежнему сохраняется недостаточное направление пациентов в реабилитационные центры: только 15-20% пациентов после инсульта проходят реабилитационное лечение в специализированных центрах [55].

## **1.2. Методы диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**

Клинические проявления ИМ сохраняются более 24 часов, что является основой для дифференциальной диагностики инсульта, а методы нейровизуализации, такие как компьютерная (КТ) или магнитно-резонансная (МРТ) томография, могут дополнительно подтвердить диагноз. Согласно стандартам лечения города Москвы, при поступлении в приемный покой всем пациентам с подозрением на инсульт проводится КТ или МРТ головного мозга [20].

### **1.2.1. История развития метода нейровизуализации**

#### **1.2.1.1. Определение понятия «нейровизуализация»**

Нейровизуализация – это общий термин для множества методик исследования, которые предоставляют структурные и функциональные данные, касающиеся состояния центральной и периферической нервной системы. К ней относят: электроэнцефалографию (ЭЭГ), магнитоэнцефалографию (МЭГ), функциональную магнитно-резонансную томографию (ФМРТ), эмиссионную позитронную томографию (ПЭТ), спектроскопию в ближнем инфракрасном диапазоне (NIRS), компьютерную томографию (КТ), магниторезонансную томографию (МРТ).

Каждый из этих методов имеет преимущества и недостатки, связанные с разрешением, безопасностью и доступностью.

### 1.2.1.2. История развития нейровизуализации

Функциональное картирование мозга человека началось, когда экспериментальные стратегии когнитивной психологии были объединены с современными методами визуализации мозга, чтобы изучить, как функция мозга поддерживает умственную деятельность [127]. Когда дело доходит до данных, медицинская визуализация, применяемая к мозгу, имеет множество форм, каждая из которых генерирует разные типы и объемы информации о нейронной структуре и / или функции. Более того, нейровизуализация *in vivo* не является унимодальной, а, скорее, разнообразной – исследует форму, функции и связи мозга и быстро улучшает его способность распознавать более тонкие пространственно-временные масштабы. Краткий обзор истории некоторых основных параметров для конкретных форм функциональной и структурной нейровизуализации является показательным.

Идея о связи между кровотоком и активностью мозга восходит к второй половине XIX века [8]. В 1866 г. Ломбард J.S., первым начал серию экспериментов с термоэлектрическим устройством для определения количества крови, циркулирующей в мозге, и внешней температуры головы человека в спокойном психическом состоянии и в состояниях интеллектуальной и эмоциональной активности [120]. Исследования локализации функций мозга проводились также другими исследователями (Gray, 1878; Maragliano, 1880; PutnamIacobi, 1880). Исследователем, отстаивавшим идею изучения изменений мозгового кровотока, был итальянский физиолог Анджело Моссо (1848-1910), который начал исследовать мозговой кровоток во время определенных эмоциональных и когнитивных задач [130]. В своих исследованиях мозгового кровообращения человека А. Моссо предложил несколько ценных неинвазивных процедур для выявления функциональной корреляты различных физиологических и психологических состояний. Roy C.S. и Sherrington C.S. [150] предложили два

различных механизма контроля мозгового кровообращения. В 1914 году Barcroft J. утверждал, что повышенная функциональная активность в ткани может поддерживаться только за счет увеличения скорости потребления кислорода [43]. Barcroft J. поддержал связь между функциональной активностью и энергетическим метаболизмом [61].

Прогресс в области мозгового кровообращения и обмена веществ был связан с технологическим развитием. В начале XX века методы измерения были ограничены показателями объема мозговой ткани или объема крови, диаметром сетчатки или поверхностных мозговых сосудов. В 1937 году, Schmidt C.F. и Hendrix J.P. установили, что происходит локальное изменение активности нервных клеток и скорости обмена веществ, что в свою очередь приводит к увеличению кровотока в активной области [155]. Это открытие дало возможность изучить региональные изменения кровотока в головном мозге, связанные с его функцией. Dumke P.R. и Schmidt C.F. в 1943 г. изучили циркуляцию крови в мозге у обезьяны с помощью расходомера, введенного непосредственно в мозговые артерии [64]. Поворотным моментом стала середина 1940-х годов, когда Kety S.S. и Schmidt C.F. представили первую методику измерения цельного мозгового кровотока у людей без анестезии [99]. Kety S.S. и Schmidt C.F. подчеркнули, что гипотеза метаболического гомеостаза Roy C.S. и Sherrington C.S. послужила катализатором для разработки новых модификаций техник измерения мозгового кровотока.

Использование коллимированных сцинтилляционных детекторов позволило измерять кровотоки в небольших нейронных районах коры головного мозга [41]. Аналогичным образом, визуализация тензора диффузии (DTI) претерпела свой собственный неуклонный прогресс как во времени, необходимом для сбора данных, так и в степени углового разрешения, с помощью которого можно измерить модели диффузии молекул воды. Ранние исследования диффузионной визуализации измеряли диффузию по 6 направлениям, стремясь использовать сигнал диффузии для определения ориентации нервных волокон, количественно

оценивая это как тензор диффузии, а затем связать эти шаблоны ориентации тензора для оценки путей нервных волокон. Интерес к изучению более мелких угловых различий в ориентации волокон и распутыванию пересекающихся путей волокон приводит к использованию большего количества направлений диффузии с помощью подходов с высокой угловой диффузией, имеющих 32, 64 или более направлений градиента MR[108].

Методики нейровизуализации продолжают развиваться с поразительной скоростью, предлагая все более сложные методы исследования структуры и функций мозга. За последние 20 лет нейровизуализация вышла на более высокий уровень своего развития из-за усовершенствований компьютерных технологий и улучшения понимания механизмов работы мозга. Современные методы нейровизуализации позволяют изучить как структуру, так и функции мозга. Кроме того, методы нейровизуализации неопределимы для выявления потенциальных нейробиологических маркеров и создания прогнозов для предотвращения прогрессирования различных заболеваний [147]. Современные методы нейровизуализации позволяют не только исследовать структурные изменения головного мозга, но и оценивать мозговой кровоток на различных уровнях – от крупных сосудов до капиллярного звена, диффузионные процессы, церебральный метаболизм, а также функциональное состояние тех или иных его отделов.

### **1.2.2. Компьютерная томография как метод диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**

КТ стала широко применяться в мире после введения этой методики в клиническую практику А. Кормаковым (Университет Тафта, штат Массачусетс, США) в 1964 г. Суть первичной методики – получение поперечных срезов при проведении многочисленных измерений пучка, который пропускается через тело под разными углами [104]. Далее методика КТ неоднократно подвергалась доработкам. Учитывая то, что КТ применяется давно, несомненным плюсом

является то, что возможности КТ неоднократно подтверждались и описывались при проведении различных исследований [6].

После внедрения в клиническую практику тромболизиса возникла необходимость в наиболее тщательном анализе КТ-изменений. Особенно важным является выделение ранних признаков ИИ, поскольку тромболизис проводится в кратчайшие сроки от момента возникновения клинической симптоматики [67]. Ранние КТ-признаки ишемического повреждения головного мозга могут быть предикторами возможных осложнений, почти во всех случаях КТ позволяет отличить кровоизлияние от инфаркта и определять тактику лечения [24]. По данным исследований было выявлено, что оптимальным сроком проведения КТ с контрастным усилением является 14-28 часов после возникновения симптомов инсульта [123].

Первым ранним признаком инфаркта мозга на КТ является утрата контраста между серым и белым веществом головного мозга. Увеличение содержания воды в мозге на 1% приводит к ослаблению сигнала на КТ на 2,5 HU. По некоторым данным этот признак не выявляется в течение первых трех часов от развития клинической симптоматики [112]. Другие авторы обнаруживают появление этого признака в 33% в первые 3 часа и в 37% в первые 5 часов от начала развития симптоматики [173]. Доказана взаимосвязь между данными КТ на ранних этапах развития инфаркта мозга (первые 6 часов), течением и исходом острого периода ИМ [116].

КТ-диагностика ИИ позволяет структурно распределять имеющиеся изменения в соответствии с четырьмя стадиями инфаркта мозга (приложение 1) [175]. Так, в первые часы от начала развития сосудистой патологии сохраняется изоденсивное состояние с нормальным показателем плотности мозговой ткани, что соответствует 1 стадии развития МИИ. С нарастанием цитотоксического отека, приводящего к апоптозу клеточного вещества, на КТ проявляется гиподенсивная (более темная) зона. Причиной ее появления служит снижение плотности по шкале Хаунсфилда в структурах мозговой ткани. На этой стадии

белое и серое вещество вовлекаются в патологический процесс примерно одинаково, патоморфологически это выражается в процессе апоптоза с образованием конгломератов из единичных макрофагов с нейтральными липидами. Все эти изменения соответствуют второй стадии развития МИИ [112]. Третья стадия характеризуется появлением феномена «эффекта затуманивания», в основе которого лежит реактивный неовазогенез в области серого вещества, что приводит к увеличению плотности серого вещества до изоденсивного или слабогиперденсивного состояния. Обычно этот процесс становится отличим на КТ с пятых суток развития МИИ. При патоморфологическом исследовании обнаруживаются диапедезные кровоизлияния, причиной которых является нарушение сосудистой проницаемости. Данный эффект начинает ослабевать к началу третьей недели от развития ИМ, что знаменует собой начало развития четверной стадии. Развитие отека мозга ведет к снижению плотности серого вещества, которое сравнивается по плотности с белым веществом по истечении 1-1,5 месяцев. К этому сроку можно говорить о том, что сформирован глиомезодермальный рубец [114].

Ранние признаки крупного инфаркта головного мозга (сглаживание борозд, масс-эффект, и отеки) также связаны с повышенным риском развития внутримозгового кровоизлияния у пациентов, получающих тромболитическую терапию, и некоторые авторы рекомендуют избегать проведение тромболитической терапии, когда эти данные присутствуют [116]. Schriger D.L. et al. провели исследование, чтобы определить, насколько хорошо врачи скорой помощи, неврологи и общие радиологи диагностируют снимки компьютерной томографии, которые свидетельствуют о внутрочерепном кровоизлиянии. Авторы также оценили точность этих врачей в интерпретации других результатов КТ, обычно наблюдаемых у пациентов с острым ишемическим инсультом, чтобы проверить, могут ли врачи отличить КТ-сканирование, демонстрирующее незначительные отклонения изображения, представляющие потенциальные противопоказания к тромболитикам, от тех, которые не препятствуют

безопасному применению этих агентов. Средняя правильная оценка всех врачей по всем сканированным изображениям компьютерной томографии составила 77% (95% доверительный интервал, 74–80%). Из 569 показаний компьютерной томографии, сделанных врачами скорой помощи, 67% были правильными; из 435 показаний неврологов 83% были правильными; и из 540 показаний радиологов 83% были правильными. Общая чувствительность для обнаружения кровотечения составила 82% (95% доверительный интервал, 78%-85%); 17% врачей неотложной помощи, 40% неврологов и 52% радиологов достигли 100% чувствительности для выявления кровотечения [156].

Пропущенная или отсроченная диагностика острого инсульта или ложноотрицательного инсульта при первичном обращении в отделение неотложной помощи встречается по данным Faddi G. et al., примерно у 9% пациентов с подтвержденным инсультом. Неспособность быстро диагностировать инсульт может препятствовать своевременному лечению, что приводит к более высокому риску тяжелых последствий и инвалидности [68]. В своем исследовании Faddi G. et al. разработали и протестировали модифицированную версию структурированного инструмента анализа медицинской документации, более безопасного инструмента Dx, для выявления ложноотрицательного инсульта (FNS) в подгруппе госпитализированных пациентов с инсультом, чтобы получить представление об источниках ошибочного диагноза инсульта. Среди 183 случаев в когорте развития распространенность FNS составила 20,2% (95%, 15,0-26,7). Слишком узкий дифференциальный диагноз и ограниченное неврологическое обследование были распространенными потенциальными источниками ошибок. Коэффициент межклассовости для более безопасных элементов инструмента Stroke-DX варьировался от 0,42 до 0,91, и элементы были сильно коррелированы друг с другом. Значение  $k$  для идентификации диагностической ошибки составило 0,90 (95%, 0,821-0,978) с использованием более безопасного инструмента Stroke-DX. В подтверждающей когорте из 99 случаев распространенность FNS составила 21,2% (95%, 14,2-30,3) с

выявленными аналогичными источниками диагностических ошибок [68].

Некоторыми авторами изучались корреляционные взаимоотношения линейного размера ишемического очага (по данным стандартных нейровизуальных изображений) и неврологического дефицита в первые сутки ИИ. Была определена прямая положительная корреляция линейного размера очага поражения и балла по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS) [173].

При ишемическом инсульте, который характеризуется наличием лишь диффузных и/или мелкоочаговых изменений головного мозга, достоверно выше вероятность благоприятного исхода острого периода МИ, чем у больных с наличием крупного ишемического очага. Повторное КТ-сканирование помогает проследить эволюционный процесс в очаге поражения, а также с высокой степенью достоверности диагностировать кровоизлияния и ишемические поражения головного мозга. В остром периоде геморрагического инсульта точность КТ-диагностики достигает 98,7%, но, к сожалению, при наличии ИИ КТ выявляет очаг только в 73,9% случаев [113]. Данные КТ используют и с целью оценки и прогнозирования течения когнитивных нарушений. Нейровизуализационными предикторами послеинсультной деменции является наличие церебральной атрофии и изменений белого вещества [53], а также локальная атрофия гиппокампа и лейкоареоз что, однако, требует дальнейшего изучения [109].

Резюмируя вышеизложенное, можно сделать вывод, что КТ до сих пор является основным методом нейровизуализации при инсульте. Но вместе тем, в первые часы развития инфаркта мозга при КТ в половине наблюдений не обнаруживаются ранние признаки сосудистой катастрофы. Причиной этого на клеточном уровне является то, что в условиях развития гипоксии анаэробный гликолиз не способен обеспечить клетку адекватным потреблением энергии. Это приводит к разрушению клеточного пула, что определяется как морфологические изменения вещества головного мозга.



### **1.2.3. Магниторезонансная томография как метод диагностики острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**

Несмотря на широкое применение в нашей стране КТ в качестве первичной нейровизуализации при подозрении на ОНМК, не следует забывать о ценности МРТ как первично-нейровизуализационного исследования. В последние годы для диагностики заболеваний головного мозга все шире используется МРТ, которая существенно расширяет и дополняет возможности КТ [17]. Однако сроки выявления острого инфаркта на ДВИ существенно различаются (приложение 2) [3]

Режим ДВИ (DWI) при выявлении острой ишемии головного мозга имеет чувствительность в пределах 88-100% и специфичность 95-100% [14]. В 2010 г. Американская Академия Неврологов выпустила гайдлайн, в котором всем пациентам с подозрением на ишемический инсульт было рекомендовано проведение МРТ в режиме ДВИ. Эти рекомендации привели к сдвигу парадигмы от применения КТ только для определения противопоказаний к тромболизису при подозрении на ишемический инсульт к использованию МРТ в режиме DWI для всех пациентов, поступающих в приемное отделение с диагнозом ОНМК [93]. Также не следует забывать, что внутричерепное кровоизлияние на МРТ и на КТ выявляется с равной достоверностью [154].

По данным Sylaja P.N. et al., среди 401 случая с подозрением на МИИ 25,6% не подтверждаются как ишемические инфаркты по результатам ДВИ. Окончательный диагноз в таких случаях выставляется в виде транзиторной ишемической атаки или неишемического повреждения головного мозга [164].

Преобладающей локализацией невыявляемых методами МРТ инсультов является ствол мозга (до 50%). По данным Oppenheim S. et al. частота невыявленного на DWI МИИ составляет 5,8% [137]. Sylaja P.N. et al. сообщили, что 30% пациентов с негативными снимками в режиме DWI имели ишемические

очаги в стволе мозга [164]. Исследования также выявили, что основную часть ложно-негативных снимков в режимах DWI и редукций в ADC составляли очаги в задней области мозга и в стволе. Необходимо отметить, что до 2017 года сообщения о невыявленных в режиме DWI МИИ представлены в литературе в качестве отдельных необобщенных наблюдений. Распространенность МИИ, не выявляемого на ДВИ, составляет по разным источникам от 1,5% до 25,6% [54]. В 2017 году были опубликованы данные метаанализа, проведенного Brian L. Edlow с целью обобщения результатов наблюдения за ДВИ-негативными случаями МИИ. По результатам всех исследований за период 1992-2016 гг., охватывающих выявляемость и локализацию ДВИ-негативных случаев ОНМК было установлено, что только 6,8% случаев установленного инсульта первично не выявляются на ДВИ [160].

Таким образом, даже при высокой точности ДВИ-режима в определении ОНМК по ишемическому типу, существуют категории пациентов, у которых режим DWI часто не определяет наличие острого очага ишемии [63]. Первая категория – это пациенты с ишемией в задних отделах мозга. Вторая – пациенты с небольшим очагом ОНМК в стволе мозга. Третья – пациенты с острыми очагами ишемии в пределах 6 часов от момента инициации развития клинической симптоматики, которые не всегда выявляются на ДВИ. Следовательно, критерии выявления острых очагов ишемии в режиме DWI для перечисленных трех категорий пациентов нуждаются в пересмотре с целью оптимизации помощи этим группам пациентов, своевременному проведению тромболизиса и эндоваскулярных вмешательств по показаниям.

Зарубежными учеными проводились исследования выявляемости ОНМК по ишемическому типу врачами общей практики при трактовке режима DWI и КТ-головного мозга. Так, по данным исследования, включающем 97 наблюдений диагностики ОНМК врачами скорой помощи (не имеющими радиологического образования), было выявлено 18 ложноположительных наблюдений в режиме DWI снимков. Из 12 ложно-негативных снимков 8 имели локализацию в стволе

(66,7%), 2 – в мозжечке (16,3%), 1 – перивентрикулярно (8,3%) и 1 – в затылочной доле (8,3%) Также были представлены 4 случая ложно-положительных снимков, в которых за ишемические очаги были приняты артефакты или другие повреждения [36]. В своем исследовании Quenardelle V.I. et al. предположил, что ложная диагностика ОНМК врачами общей практики составляет от 5 до 33%. [144] В исследовании, проведенном Ferro J.M. et al. относительно ложной диагностики ИИ врачами общей практики, было выявлено 9% случаев гипердиагностики [71]. Savitz S.I. et al. сообщили о случаях интерпретации снимков в режиме DWI и КТ врачами общей практики как ОНМК-негативных, однако впоследствии радиологи обнаруживали ишемические очаги на снимках этих пациентов. Пациенты с клиническим проявлением инсульта в виде изолированного головокружения, что соответствует проявлению ишемии в задних отделах мозга, в течение 48 часов могут быть ДВИ-негативными при проведении МРТ головного мозга [182].

Целью исследования, проведенного Zuo L.I. et al., было определение влияния негативных DWI изображений на развитие МИИ. Пациенты были разделены на ДВИ-позитивных и негативных. 349 пациентам проводилось МРТ исследование в течение первых 72 часов с момента поступления. Наиболее часто встречались лакунарные инфаркты (42,1%), развившиеся из дисциркуляции в задних отделах мозга (30,1%), либо в передних отделах мозга (18,1%). У большинства пациентов (72,2%) суммарный балл по NIHSS при поступлении составлял менее 5. У 316 пациентов (90,54%) были выявлены ДВИ-позитивные изменения на МРТ. Курящие пациенты, пациенты с уровнем глюкозы более 7,0 ммоль/л, с очагами в передних отделах мозга имели склонность к наличию ДВИ-позитивных изменений. ДВИ-негативные пациенты имели более низкие баллы по NIHSS через две недели после развития ОНМК по сравнению с ДВИ-позитивной группой [159].

В исследовании была произведена ретроспективная оценка 162 пациентов. Оценивались баллы по NIHSS, Rankinscale, размер очага, время между появлением изменений на МРТ и развитием клинической симптоматики (MRI

latency), распределение по сосудистым бассейнам среди пациентов с ДВИ-негативными МРТ. По данным исследования, 9,48% пациентов с ОНМК были ДВИ-негативными. Средняя MRI latency составляла 4,3 (1,2) часов. Статистически достоверных различий в локализации очагов, баллов по NIHSS и RankinScale выявлено не было. ДВИ-находки при ОНМК могут быть сопоставимы в ассоциации: задняя область мозга/малые очаги, передняя область мозга/крупные очаги [115]. По данным, шкала NIHSS может быть предиктором наличия ДВИ-изменений на МРТ среди пациентов с неточной симптоматикой ОНМК, что в наибольшей степени коррелирует с наличием изменений в режиме DWI со зрительным неглектом и выпадением полей зрения [60]. В статье сообщается о случае ОНМК по ишемическому типу с ДВИ-отрицательной МРТ с вовлечением двух артерий в задней области мозга (ранее в литературе упоминались лишь единичные сообщения о ДВИ-отрицательных случаях ОНМК только в бассейне одной пораженной артерии) [45].

Известно, что пациенты с инфратенториальными очагами ОНМК при поступлении в клинику отбираются на тромболизис при условии давности времени от начала возникновения симптоматики не более 4,5 часов. Однако, на практике иногда трудно реально оценить время начала возникновения симптоматики. В этом случае помогает МРТ-диагностика, при которой условно считается, что для супратенториальных очагов существует закономерность, что до 4,5 часов от начала развития ОНМК уже имеются изменения на ДВИ, но отсутствуют изменения в режиме FLAIR. Исследователи поставили цель выяснить, есть ли такая же зависимость для инфратенториальных очагов. По их данным такую закономерность установить не удалось [78]. Таким образом, недостаточно изученным остается вопрос о влиянии на выявляемость ИИ по данным первичной нейровизуализации таких показателей, как тяжесть клинического течения по NIHSS, локализации инсульта (передняя или задняя черепная ямка), наличия преобладающей клинической симптоматики. Также не следует забывать о том, что острая ишемия на DWI иногда мимикрирует ОНМК

по ишемическому типу, являясь проявлением других нозологий. Например, эпилептический пароксизм, травматическое аксональное повреждение и абсцедирование также выявляются на DWI как нарушение тока жидкости, поэтому достоверно различить их с острым очагом ишемии помогают режимы T1, T2\* и T2-взвешенных изображений [15]. Иногда мигренозный приступ и конверсивные расстройства также проявляются в режиме ДВИ, как очаг острой ишемии. Проведено исследование, целью которого было установить, достаточно ли режима DWI для дифференциальной диагностики инсульта и нозологий, имитирующих инсульт, в результате чего авторы пришли к положительному заключению по этому вопросу. В исследование были включены 124 пациента, из которых ДВИ-положительные снимки имели 37%. Наиболее частыми состояниями, имитирующими инсульт, были вертиго, дезориентация, судороги и мигрень с аурой. Большинство ишемических очагов на DWI имели размер менее 2 см, пациенты имели средний балл по NIHSS 4,9+-3,9. При этом 81% имели хороший исход (по шкале Ранкина <2) через 3 месяца. Пациенты с ДВИ-положительными снимками имели большую частоту комбинации клинических симптомов (56% против 13%) и этот показатель был существенным предиктором инсульта по данным мультивариантного анализа [65].

По данным исследования DWI является точным методом для детекции ОНМК по ишемическому типу (в случае получения ДВИ-отрицательных результатов следует искать неишемический генез). МРТ в режиме DWI проводилось 712 пациентам, из которых у 609 был обнаружен ишемический очаг. DWI продемонстрировало чувствительность 90% и специфичность 97%. Общая точность составила 95%. Среди пациентов с положительными ДВИ-данными 99,5% имели ишемический очаг, в то время как среди пациентов с нормальными DWI у 63% пациентов выявлялись состояния, имитирующие инсульт [52].

Резюмируя достоинства МРТ в ранней диагностике ИИ, необходимо отметить и наличие недостатков этой методики. Проведение МРТ невозможно при наличии противопоказаний, таких как любые металлоконструкции в

организме человека. Тем не менее, режим ДВИ, безусловно, открыл новые возможности в ранней диагностике ишемических изменений.

#### **1.2.4. Перфузионные исследования в обнаружении острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу**

Когда в 80-90-х годах XX века были разработаны методы исследования перфузии мозга на основе МРТ, одним из первых патологических состояний, к которым они были применены, был ишемический инсульт, заболевание, которое в основном вызывается нарушением перфузии. Перфузионно-взвешенная визуализация на основе МРТ позволила проводить измерения перфузии быстрее, чем с помощью ПЭТ или ОФЭКТ, а также с помощью более широко доступных сканеров. Интерес к быстрой визуализации перфузии был вызван одобрением Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США в 1996 г. внутривенного тканевого активатора плазминогена (tPA), тромболитического препарата, предназначенного для восстановления перфузии головного мозга, но который был одобрен для использования только у тех очень немногих пациентов с острым инсультом, которые можно лечить в течение трех часов с момента появления симптомов. Поскольку tPA предлагается как потенциал для спасения жизни недостаточной перфузии ткани, но при этом имеется риск катастрофического внутричерепного кровоизлияния, наиболее активным направлением исследований МРТ-визуализации перфузии при остром инсульте было ее возможное применение в улучшении отбора пациентов для тромболизиса. Тем не менее, визуализация перфузии также имеет другие потенциальные роли при ишемической цереброваскулярной болезни, включая установление диагноза, прогнозирование прогноза и т. д. [21]

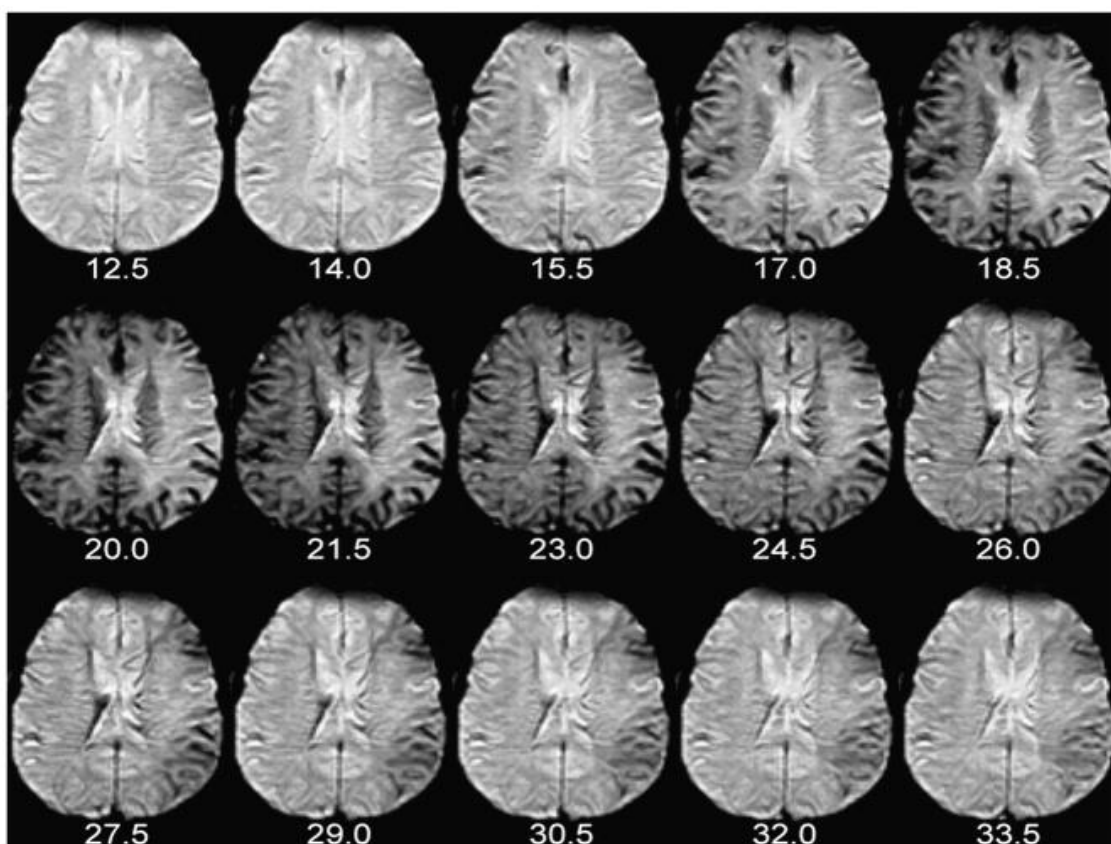
В литературе в настоящее время возможности детекции острой ишемии в режиме DWI сопоставляются с КТ- и МРТ-перфузией. Поскольку режим DWI не всегда выявляет очаги острой ишемии, в последнее время появились исследования, в которых отмечается наличие повышенной чувствительности к

обнаружению острых очагов ишемии МРТ-перфузионных исследований (до 97,5%) по сравнению с режимом DWI [19]. В связи с этим симптоматика ОНМК с негативными ДВИ, но нарушением по типу острой ишемии по данным перфузии остается на сегодняшний день диагностическим вызовом [5].

Технология перфузионной МРТ позволяет визуализировать кровоток и определить его объем [25]. В основе МР-перфузии лежит принцип мечения артериальных спинов. Метод измерения перфузии без использования экзогенных контрастных агентов в настоящее время редко используется при визуализации острого инсульта из-за низкого отношения сигнал / шум, относительно длительного времени визуализации и сложности различения между сниженным кровотоком и задержкой транзита. Исследования направлены на устранение артефактов, и ASL предлагает большой потенциал на будущее [9].

DSC использует хелат гадолиния в качестве экзогенного контрастного вещества. Хотя обычная МРТ с контрастным усилением основывается на T1-эффектах гадолиния для обнаружения повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, в DSC контраст изображения основан на эффекте восприимчивости гадолиния [13]. Это происходит потому, что эффект релаксации T1 гадолиния распространяется на чрезвычайно короткие расстояния. Если гематоэнцефалический барьер не поврежден, как это обычно бывает при остром инсульте, только приблизительно от 1% до 7% воды вращается внутри кровеносных сосудов, что будет определяться как изменение релаксации T1, но при этом способность импульсной последовательности обнаруживать небольшие изменения в локальных концентрациях гадолиния будет ограничена. Однако эффект восприимчивости ионов гадолиния внутри кровеносных сосудов простирается в диапазоне, сопоставимом по величине с радиусом кровеносного сосуда, который на много порядков больше, чем эффекты T1 гадолиния. Следовательно, на все вращения воды в вокселе может повлиять присутствие гадолиния, и результирующее изменение сигнала намного больше, чем изменение сигнала, которое было бы вызвано эффектами T1 [22]. В DSC изображения,

чувствительные к восприимчивости, получают динамически во время прохождения контрастного вещества на основе гадолиния (СА) через мозг. Когда СА попадает в мозг, а затем снова вымывается, сначала большие артерии демонстрируют временную потерю интенсивности сигнала, затем происходит временная потеря паренхиматозного сигнала, когда СА проходит через более мелкие сосуды, и, наконец, фиксируется потеря сигнала в крупных внутричерепных венах (Рисунок 1).



**Рисунок 1. Визуализация перфузии с контрастированием динамической восприимчивости (DSC)**

**Под каждым изображением отображается количество секунд, прошедших с начала введения контраста. Отмечено появление контраста в некоторых крупных артериях, которые становятся гипоинтенсивными и слегка «распускаются» через 14,0 и 15,5 секунды после инъекции (то есть через 24,0 и 25,5 секунды после начала сканирования). К 20,0 секундам после инъекции присутствие гадолиния в мелких сосудах вызывает потерю интенсивности паренхиматозного сигнала в правом полушарии с нормальной перфузией. Появление контраста в левом полушарии задерживается и затягивается**



Чтобы создать высококачественные карты перфузии, прохождение СА в каждой части мозга необходимо измерять с высоким временным разрешением. В идеале изображения следует получать не реже одного раза в каждые 1,5 секунды для визуализации инсульта, предполагая, что нормальное среднее время прохождения составляет примерно 3-4 секунды. Обычно это достигается с помощью импульсной последовательности эхо-планарного изображения (EPI), которая позволяет получить весь срез изображения с помощью только одного радиочастотного возбуждения [100]. Могут использоваться EPI-изображения спинного эхо (SE) или градиентного эха (GRE). Однако, поскольку изображения SE и EPI менее чувствительны к эффектам чувствительности к гадолинию, использование последовательности импульсов SE и EPI при 1,5 тесла требует введения большей дозы контрастного вещества, обычно 0,2 ммоль / кг, в то время как стандартная доза 0,1 ммоль / кг обычно является достаточной для визуализации GRE. Однако, поскольку эффекты восприимчивости более выражены при более высокой напряженности поля, стандартной дозы 0,1 ммоль/кг может быть достаточно для визуализации перфузии SE и EPI при напряженности поля 3Тесла или выше. Тем не менее, визуализация GRE выполняется чаще, чем визуализация SE, при любой напряженности поля [14].

Для предполагаемой идентификации ткани мозга, которой угрожает ишемия, может использоваться несовпадение DWI-TTP при отборе пациентов для внутривенной тромболитической терапии вне обычного трехчасового временного окна. Преимущества TTP в этой роли заключаются в том, что поражения на картах TTP заметны и обычно четко определены, и что TTP является воспроизводимым методом, поскольку измерения, полученные разными центрами из одного набора данных, аналогичны. Но TTP очень чувствителен к артефактам движения и шуму, поэтому некоторые алгоритмы, которые выполняют коррекцию движения и предварительную фильтрацию, дают разные результаты. Некоторые алгоритмы также выполняют аппроксимацию кривой для получения TTP.

Основным недостатком использования является то, что оно может быть пролонгированным при большом количестве острых и хронических гемодинамических состояний, при которых жизнеспособность ткани может не подвергаться угрозе. В некоторых случаях ТТР может даже продлеваться в реперфузированной ткани, CBF которой выше нормы, ткани, выживанию которой явно больше не угрожает ишемия [168].

По данным исследования ASL при МРТ-перфузии представляется интересным направлением в диагностике ДВИ-негативных ОНМК по ишемическому типу [46]. Параллельно с надеждами на широкое внедрение МРТ-перфузии ведутся работы по модернизации МРТ-головного мозга в режиме DWI с целью повышения пространственного разрешения DWI [98], уменьшения геометрических искажений режима DWI [75].

### **1.2.5. Проблема невыявляемости очагов острой ишемии методами нейровизуализации**

Неинвазивные мультимодальные КТ и МРТ позволяют быстро диагностировать, выявлять основные излечимые причины инсульта, улучшать выбор кандидатов на реперфузионную терапию в пределах или за пределами стандартных окон и прогнозировать результаты. Мультимодальная КТ включает КТ-ангиографию (КТА) и КТ-перфузию, тогда как мультимодальная МРТ включает такие последовательности, как диффузионно-взвешенная визуализация (DWI) с картами кажущегося коэффициента диффузии (ADC), градиентное вызванное эхо (GRE), визуализация, взвешенная по восприимчивости (SWI), инверсионное восстановление с ослабленным флюидом (FLAIR), магнитно-резонансная ангиография (MRA) и перфузионно-взвешенная МРТ [1]. Поскольку инсульт является динамическим, любой из этих режимов на одном изображении отражает только моментальный снимок во времени развития инфаркта. В настоящее время не существует стандартизированных протоколов визуализации

острого инсульта, кроме определенных рекомендаций профессиональных сообществ. Тем не менее, цель нейровизуализации при остром инсульте состоит в том, чтобы быстро получить информацию о тканях и сосудах для принятия рациональных решений о реперфузионной терапии, не причиняя вреда из-за задержек. Поэтому такие протоколы визуализации зависят от доступных ресурсов, клинического опыта и предпочтений врачей. Без надлежащего клинического контекста или адекватного опыта визуализация может вводить в заблуждение, причинять вред и тратить время и ресурсы. Преимущества и недостатки неинвазивных методов нейровизуализации при остром инсульте представлены в приложении 3 [2].

Целью исследования Smajlović D. Et al. [161] было изучение и сравнение чувствительности и эффективности методов нейровизуализации у 190 пациентов с острым ИИ. Первая КТ всем пациентам была проведена в течение первых 12 часов после появления симптомов инсульта. Каждому пациенту между третьим и пятым днем госпитализации была сделана как минимум еще одна процедура нейровизуализации (КТ и/или МРТ и/или DWI). КТ в первые 12 часов от начала инсульта дала положительный результат у 32% пациентов; наибольшее количество положительных результатов было у пациентов с тотальным инфарктом в каротидном бассейне (52%). Через 48 часов после начала инсульта вторая КТ была положительной у 85% (75/89), МРТ у 93,5% (115/123) и DWI у 98,8% (79/80) пациентов. МРТ была значительно более чувствительной, чем КТ при обнаружении ишемического поражения (88% против 72%,  $P = 0,01$ ), особенно у пациентов с лакунарными инфарктами (75% против 50%,  $P = 0,005$ ). При выявлении ИИ через 48 часов от начала инсульта на DWI было выявлено несколько большее количество инсультов по сравнению с МРТ (98,6% против 88,7%). Согласно полученным результатам, в течение первых 12 часов от начала инсульта КТ достоверна только для выявления значительного количества корковых ИИ в каротидном бассейне. Через 48 часов от начала инсульта КТ, МРТ и DWI показывают высокую чувствительность при обнаружении ишемического

поражения всех клинических подтипов инсульта [161].

С другой стороны, дифференциальная диагностика ОНМК по ишемическому типу, не выявленных на первичных нейровизуализационных исследованиях, и ТИА, проявляющихся на DWI как очаги острой ишемии, в настоящее время является весьма актуальным вопросом. Исследование, включающее 41 пациента с ТИА, выявило, что 14 пациентов (35%) имеют ДВИ-положительные снимки. Причем уровень глюкозы крови был существенно выше в группе ДВИ-позитивных пациентов [31]. Для дифференциальной диагностики ТИА и ОНМК были выделены 6 критериев, которые могут помочь клиницистам на этапе первичной диагностики при получении негативных данных по нейровизуализационным исследованиям. Они включают отсутствие перекоса лица, отсутствие в анамнезе мерцательной аритмии, возраст менее 50 лет, систолическое АД менее 150 мм.рт.ст., наличие судорожных припадков в анамнезе, изолированные сенсорные симптомы без снижения силы в момент появления симптоматики. Около 60% пациентов с ТИА по данным DWI не имеют нарушений при МРТ. По данным исследования 52 пациентов с ТИА с негативными данными ДВИ, у 23% было выявлено нарушение перфузии по данным перфузионной МРТ [23].

По результатам исследования было установлено, что наличие ишемических изменений на DWI у пациентов с ТИА не повышает риск развития инсульта в течение последующих 90 дней по сравнению с группой пациентов, имеющих ДВИ-негативные снимки при поступлении. Причем такие факторы, как наличие сахарного диабета, курение, гипертония, возраст, не коррелируют с наличием или отсутствием ДВИ-позитивных изменений на МРТ [77]

По данным исследования, проводившегося среди пациентов с ТИА с целью оценки взаимосвязи ДВИ-позитивных снимков в момент поступления и вероятности дальнейших повторных ТИА, было выявлено, что наиболее часто ДВИ-позитивные снимки выявляются у пациентов с кардиогенным генезом ТИА, а повторные ТИА наиболее часто возникают у пациентов с атеротромботическим

генезом ТИА, принимающих антитромбоцитарную терапию (что вызывает вопрос о необходимости антикоагулянтной терапии у таких пациентов с целью профилактики развития сосудистых катастроф). По результатам исследования было выявлено, что 34,3% пациентов с ТИА имеют ДВИ-положительные снимки при поступлении [49]. По данным исследования, среди 1166 пациентов с ТИА у 32,2% имелись ДВИ-положительные результаты, у 2,4% в течение 7 дней регистрировался ишемический очаг по данным МРТ. Риск развития инсульта у ДВИ-положительных пациентов был выше (4,5% против 1,5%), чем у ДВИ-отрицательных и коррелировал с наличием ДВИ-изменений на МРТ, фибрилляцией предсердий и продолжительностью симптоматики более часа [37].

Исследование проводилось с целью определения подходящего временного назначения МРТ в режиме DWI для пациентов с ТИА и малым инсультом. По его данным наличие очага ОНМК любой локализации более часто выявлялось на первичном снимке МРТ по сравнению с МРТ, проведенной через 90 дней (68% против 56%). У трети пациентов с негативными МРТ через 90 дней были обнаружены очаги при первичных МРТ-исследованиях. При слепой интерпретации первичных снимков ишемические очаги на 90-дневных снимках были выявлены только у 53% пациентов. У 34% пациентов ишемический очаг на первичном снимке различался с 90-дневным. 90% пациентов имели больше повреждений на первичных снимках, чем на 90-дневных и только у 10% пациентов наблюдали обратную закономерность [128].

Согласно результатам исследования выявлена корреляция между повышением назначаемости МРТ всем пациентам с ТИА и снижением уровня диагностики ТИА с замещением диагноза ТИА на ОНМК по ишемическому типу. Также ставилась цель сравнить пациентов с ТИА, имеющими ДВИ-положительные снимки, с пациентами с ДВИ-негативными. Частота использования МРТ в 2006-2008 годах составляла 65%, тогда как в 2009-2011 эта частота составила 89%. Соотношение ТИА с ОНМК уменьшилось с 12,2% (2006-2008 гг.) до 8,3% (2008-2010 гг.). ДВИ-положительные пациенты более часто направлялись на ХМ ЭКГ и

ЭКГ. Более молодой возраст и предшествующий инфаркт миокарда независимо были предикторами DWI изменений среди пациентов с ТИА менее 24 часов [107].

В другом исследовании оценивался 31 пациент без изменений на ДВИ. Второе МРТ-исследование проводилось через 24 часа, по результатам которого пациенты были разделены на две группы. 32,2% имели ишемические изменения на повторной МРТ в режиме ДВИ. По результатам исследования ученые сделали вывод, что пациенты с высоким риском тяжелого инсульта по NIHSS и прочим шкалам при поступлении могут быть недооценены в плане риска развития ОНМК в течение 24 часов после начала первой ТИА [129]. По совокупным данным четырех исследований (629 пациентов), в которых оценивался 48-часовой исход по результатам DWI среди пациентов с подозрением на ОНМК по ишемическому типу, риск инсульта ранжировался от 0% до 2,9% у пациентов с негативными DWI в сопоставлении с риском от 0% до 9% среди пациентов с позитивными DWI [136].

По данным анализа 73 случаев с нормальной первичной КТ при проведении МРТ в сроки  $4,7 \pm 2,6$  дней от момента начала клинической симптоматики инсульта у 27,4% выявлялись острые ишемические очаги. Таким образом, хотя КТ является первичным исследованием при подозрении на инсульт, не следует пренебрегать диагностической ценностью МРТ [159]. Тем не менее в настоящее время остается открытым вопрос о необходимости проведения МРТ после КТ-головного мозга, не выявившей ИИ. Так, по данным некоторых авторов, если у пациента имеется клиника ишемии в задней черепной ямке, и он уже прошел КТ исследование головного мозга с отрицательным результатом, требуется проведение МРТ в режиме ДВИ. Моноэнергетические реконструкции на 80 или 100 кэВ могут улучшить выявление ишемии задней черепной ямки по сравнению с обычной КТ. Однако, если клиническое подозрение на ишемию задней черепной ямки оправдано, МРТ головного мозга с DWI все равно должна быть проведена, даже при наличии отрицательной КТ головного мозга [85].

Исследование включало пациентов, которым после проведения первичной

МСКТ в течение 30 часов после начала симптоматики была проведена МРТ в режиме DWI с обнаружением инфаркта области задней черепной ямки через 6 часов после проведения МСКТ. Было выявлено 67 пациентов с инфарктами этой области по МРТ, причем только у 28 пациентов были изменения на первичной МСКТ. МСКТ проводилось от 1,2 часов до 28,9 часов от времени начала симптоматики. Чувствительность МСКТ составила 41,8%. Таким образом, при подозрении на инфаркт в области задней черепной ямки МРТ является предпочтительным методом диагностики [91].

Открытым остается вопрос о проведении МРТ после негативного КТ у пациентов с клиникой ОНМК в виде головокружения и расстройства ментальной сферы. По данным исследования, проведенного после первичной негативной КТ в течение 24 часов на 252 пациентах с клиникой ОНМК с такими симптомами, как головокружение и нарушения в ментальной сфере, у 11,5% пациентов на МРТ был выявлен острый ишемический очаг [81].

По данным исследования, проведенного для оценки выявляемости ишемических очагов на 3Т МРТ, было выявлено, что bdir b2000 DWI определяет более достоверно мелкие очаги и очаги в задних отделах головного мозга, чем 3dir b1000. Таким образом, несколькими исследованиями было показано, что увеличение b-объемов режима DWI ведет к повышению чувствительности и выявляемости малых инфарктов [145]. Однако последние наблюдения пока не получили последовательных доказательств в более широкой практике [57]. Кроме того, исследование, включающее 112 пациентов с началом развития клиники ОНМК не более 4,5 часов, показало, что уровень интенсивности b0 сигнала статистически слабо коррелирует с временем начала клиники инсульта и МРТ данными [73]. В метаанализ [79] были включены 12 исследований, посвященных выявляемости острых очагов ишемии методом ДВИ. Такие показатели режима ДВИ, как пространственное разрешение и b-объем, во всех 12 исследованиях, включенных в метаанализ, являются схожими. Кроме того, опубликованы данные исследования, выявляющего 17,4% ДВИ-негативных случаев ОНМК по

ишемическому типу, причем характеристики режима DWI не отличались от стандартных общепринятых параметров, используемых в других сосудистых центрах.

Проводилось сравнительное исследование выявляемости ИИ в зависимости от разрешительной способности МР-томографа. Исследование, целью которого было установить временные интервалы появления ишемических изменений на 3Т и 1,5Т томографах, проводилось с участием 194 пациентов. По его результатам было выявлено, что 3Т изображения выявляют начальные изменения, характерные для ИИ, менее, чем за 4,5 часа. Однако, у 44,5% таких случаев, в это время уже выявлялись изменения в режиме FLAIR [66].

Опубликовано исследование, целью которого было сравнение чувствительности и специфичности 3мм и 5мм срезов в режиме DWI для диагностики инфратенториальных ОНМК. Была выявлена 81,1% чувствительность для 5мм и 94,6% для 3 мм, и специфичность 100% для 5 мм и 97,7% для 3 мм. Ложноотрицательные результаты при 5 мм ДВИ были 5,6% и 1,6% для 3 мм ДВИ. Пять случаев ложноотрицательных 5 мм ДВИ были менее 9 мм в диаметре и имели локализацию в стволе. Таким образом, были получены данные о том, что 3мм и 5мм DWI сопоставимы с небольшой редукцией в специфичности [80]. По данным исследования суммарная точность ДВИ и режима перфузии на МРТ составляет 97,5% при первичной диагностике ИИ. Методом МРТ было исследовано 569 пациентов, у 518 были ДВИ-положительные снимки, 47 – негативные, но у 33 из 47 выявлялись изменения на МР-перфузионных изображениях. При этом 8% пациентов имели ДВИ-негативные изображения (точность DWI составляла 92%) [89].

Несколько иными оказались результаты исследования, проводившегося с целью оценки точности изолированной КТ-перфузии для выявления ОНМК. Был проведен ретроспективный анализ случаев, развившихся во временном интервале до 6 часов, при которых проводились как КТ-перфузия (с увеличением времени МТТ в очагах повреждения и уменьшением CBW), так и DWI (как золотой



стандарт). По данным исследования КТ-перфузия, используемая изолированно в прогнозировании инфаркта мозга, имеет низкую диагностическую ценность в связи с низкой специфичностью метода. Однако, при использовании с количественной перфузией оценки цветовых карт специфичность метода может быть повышена [145].

Картирование перфузии (СТР) компьютерной томографии в исследовательских центрах хорошо коррелирует с повреждениями, полученными с помощью DWI, и может точно отличить ядро инфаркта от ишемической полутени [88]. В руководящих принципах говорится, что мультимодальная КТ может предоставить дополнительную информацию, которая может улучшить диагностику МИ. Использование картирования перфузии КТ головного мозга (СТР) улучшает чувствительность, специфичность и точность рутинно выполняемой КТ для диагностики МИИ. Сочетание двух параметров СТР - среднего времени прохождения (МТТ) и церебрального объема крови (CBV), - позволило выделить ядро инфаркта от ишемической полутени [165]. КТ-CBV гиповодемического поражения, как полагает, отражает ядро инфаркта в острой ишемической фазе инсульта аналогично поражениям при диффузно-взвешенной визуализации (DWI) на МРТ головного мозга. Аналогичным образом, СТ-МТТ был предложен в качестве суррогата ишемической полутени. Несовпадение между CBV и МТТ изучается как потенциальная мишень для цереброваскулярной реперфузионной терапии, но пока значение СТР в реальной клинической практике полностью не установлено [162].

Zhang X.H. и Liang H.M. исследовали показатель объема церебральной крови (CBV) на основе СТР и среднее время переходного процесса (МТТ) для выявления церебральной ишемии и ишемической полутени у пациентов с острым МИИ. Авторы изучили 165 пациентов с начальными клиническими симптомами, указывающими на МИИ. Всем пациентам была проведена первичная неконтрастная КТ головы, СТР, КТ-ангиография и последующая МРТ головного мозга. Все нормальные последовательности DWI имели нормальные

исследования CBV и МТТ (N = 89). У 73 пациентов были острые поражения DWI. CBV была аномальной у 23,3%, а МТТ была аномальной у 42,5% этих пациентов. Для карт МТТ, предсказывающих положительный DWI, была высокая специфичность (91,8%), но низкая чувствительность (40,0%). Корреляция была значимой между поражениями МТТ и DWI ( $\rho = 0,66$ ;  $P > 0,0001$ ) только для патологических поражений МТТ и  $DWI > 0$  см<sup>3</sup>. Поражения CBV не коррелировали с окончательным DWI. Кроме этого, Zhang X. H. и Liang H. M. провели прямое парное сравнение семи методов визуализации в диагностике ишемического инсульта.

Результаты этого метаанализа показали, что DWI имеет более высокую чувствительность по сравнению с традиционными КТ, КТ-ангиографией, магнитно-резонансной ангиографией [179].

Безусловно, в условиях сосудистого центра важным является вопрос экономической эффективности методики. С этой позиции интересным представляется исследование, посвященное сравнительной оценке экономической стоимости МРТ в режиме DWI и КТ в контексте эффективности для вторичной профилактики инсульта среди пациентов с ТИА. По его данным МРТ в режиме DWI не является экономически выгодным для вторичной профилактики инсульта, тогда как КТ по-прежнему остается золотым стандартом. МРТ предложено было использовать при условии персистирования симптомов более недели после проведения предварительного исследования крови пациентов [145].

### **1.3. Ультразвуковые методики в диагностике сосудистого поражения при ишемическом инсульте**

Одной из задач настоящего исследования является определение влияния имеющегося атеросклероза брахиоцефальных артерий на выявляемость ИИ методами нейровизуализации. Роль ультразвуковой диагностики на догоспитальном этапе при этом трудно недооценить, ведь с помощью этого

доступного и неинвазивного метода можно выявить атеросклеротическое поражение брахиоцефальных сосудов, а также грубые окклюзирующие поражения [73].

По мере того, как понимание патогенеза атеросклероза сонных артерий и инсульта увеличивается, важность и необходимость ультразвукового исследования сонных артерий становятся все более очевидными в клинической практике. Транскраниальная доплерография (ультрасонография) – простой неинвазивный метод, который используется для исследования внутримозгового кровотока. Это безопасный и портативный метод, который позволяет использовать его у постели больного за короткое время. Ультрасонография сонных артерий позволяет в реальном времени проводить динамический мониторинг просвета сосудов и внутренней оболочки, визуально отображать гемодинамические изменения в сонной артерии и точно измерять степень стеноза сонной артерии. Кроме того, ультразвуковое исследование может быть использовано для определения местоположения, размера и характера бляшек, оценки стабильности бляшек и эффективности лекарств [106].

Ультразвуковые методы, используемые для исследования и оценки поражений сонных артерий, включают традиционный ультразвук в В-режиме, цветной доплеровский ультразвук, спектральный доплеровский ультразвук, технологию улучшения сосудов (VET), контрастное средство для каротидных бляшек, внутрисосудистое ультразвуковое исследование (IVUS) и методы эхотрекинга. В клинической практике высокочастотное ультразвуковое исследование очень полезно для исследования сонной артерии. Традиционная двумерная (2D) доплерография, цветная доплерография и спектральная доплеровская ультразвуковая визуализация являются предпочтительными методами исследования как в морфологических, так и в функциональных исследованиях [117]. В морфологических исследованиях ультразвук использовался для визуализации внутренней и средней оболочки кровеносных сосудов, а также для диагностики бляшек, тромбов и других сосудистых

заболеваний [86]. В функциональных исследованиях ультразвук использовался для изучения функции эндотелия сосудов [121]. Сравнительное исследование, проведенное Liu et al. [117], продемонстрировало, что применение VET улучшает способность и чувствительность ультразвука для оценки микрососудов и дает более четкое представление о просвете сосуда и структуре стенки.

В последние годы основной причиной многих непредсказуемых артериальных инцидентов является неспособность точно оценить риск атеросклеротических бляшек в клинической практике [101]. Следовательно, возможность проводить многоугловой и многоуровневый анализ бляшек с использованием комбинации новых параметров ультразвуковой оценки и ультразвуковой визуализации с контрастным усилением (CEUS) неоваскуляризации атеросклеротических бляшек предоставит более обширную диагностическую информацию для оценки стабильности бляшек [90]. McCarthy M.J. et al. утверждали, что неоваскуляризация бляшки является явным признаком ее нестабильности и уязвимости [125]. Кроме того, Nowik M. et al. продемонстрировали, что усиленный ангиографический сигнал на периферии и внутри бляшки связан с неоваскуляризацией бляшки и отражает наличие и степень местного воспалительного ответа [135].

Кроме того, Shah et al. [157] определили, что усиленный ангиографический сигнал новой сосудистой сети сонной бляшки коррелирует со степенью неоваскуляризации, что было подтверждено в хирургических образцах. С непрерывным развитием технологии ультразвуковой визуализации и увеличением накоплением клинического опыта диагностики [72], сонное ультразвуковое исследование стало наиболее широко используемым методом выявления атеросклероза в клинической практике [50]. CEUS сонных артерий – это еще один обобщенный метод, который используется для исследования и оценки микрососудов атеросклеротических бляшек. Таким образом, этот метод дает наглядные доказательства для раннего клинического вмешательства и лечения цереброваскулярных заболеваний [148].

Благодаря растущему пониманию теорий болезней, клинические методы обновляются и совершенствуются синхронно. Цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) позволяет визуализировать экстракраниальные артерии [167]. Это исследование позволяет также выявить структуру, наружную поверхность и расположение атеросклеротической бляшки, а также рассчитать степень стеноза сосуда и наличие окклюзии. Также возможно определить нарушение эхоструктуры сосудистой стенки и ее утолщение.

Комбинированное использование методик ЦДС с УЗДГ выявляет окклюзионные поражения сосудистой стенки в 90-95% случаев [42]. К достоинствам УЗДГ нужно отнести возможность качественной и количественной оценки кровотока по артериям, а также подсчет показателей сформированного коллатерального кровообращения и значения скорости кровотока. УЗДГ возможно комбинировать с пробой компрессии ОСА (функциональной пробой Матаса), что определяет гемодинамическую значимость поражения [80]. Принцип пробы состоит в том, что в момент фиксации направления тока крови по глазничной артерии возможна функциональная оценка коллатералей кровообращения. В этой пробе диагностика основывается на оценке состоятельности коллатералей Виллизиева круга [166]. Следует помнить, что УЗДГ – это уникальная методика, позволяющая вести интраоперационный мониторинг с оценкой перфузии головного мозга, что ценно для интраоперационной нейропротекции и анестезиологического вмешательства, поскольку эта методика позволяет избежать гипо- и гиперперфузии вещества мозга в момент операции, а также спрогнозировать течение послеоперационного периода [143].

В настоящее время ультразвуковые технологии стремительно развиваются и используются во все большем количестве областей. Применение ультразвука расширилось от традиционной диагностики до лечения и привело к замечательным результатам. По мере увеличения числа пациентов с заболеваниями головного мозга методы краниальной сонографии продвинулись от простой морфологической визуализации до комплексного функционального восстановления и лечения.

## Заключение по обзору литературы

Ишемический инсульт поражает значительную часть населения мира как основная причина заболеваемости и смертности. За последние два десятилетия накапливались данные о том, что инсульт стал излечимым, отчасти из-за значительных достижений как в диагностических, так и в интервенционных нейрорадиологических методах, и это находит отражение в недавно опубликованных крупных исследованиях.

Нейровизуализация дает обширную информацию о состоянии мозга и сосудов. Каждое изображение служит ответом на конкретные клинические вопросы, которые помогают принимать решения о лечении на основе клинической оценки. Анализ доступной литературы показал, что нейровизуализация должна быть проведена всем пациентам с подозрением на острый ишемический инсульт или транзиторную ишемическую атаку.

При симптомах ОНМК в первую очередь необходимо исключить возможность развития геморрагического инсульта. После этого возникает необходимость обнаружить ишемическое поражение. МРТ более чувствительна к определению ишемического поражения. Однако многие практические вопросы затрудняют реальное применение МРТ в неотложной практике.

Методы перфузии часто добавляются к протоколу КТ или МРТ, но стандартизация затруднена из-за малодоступности этих методик в большинстве стационаров.

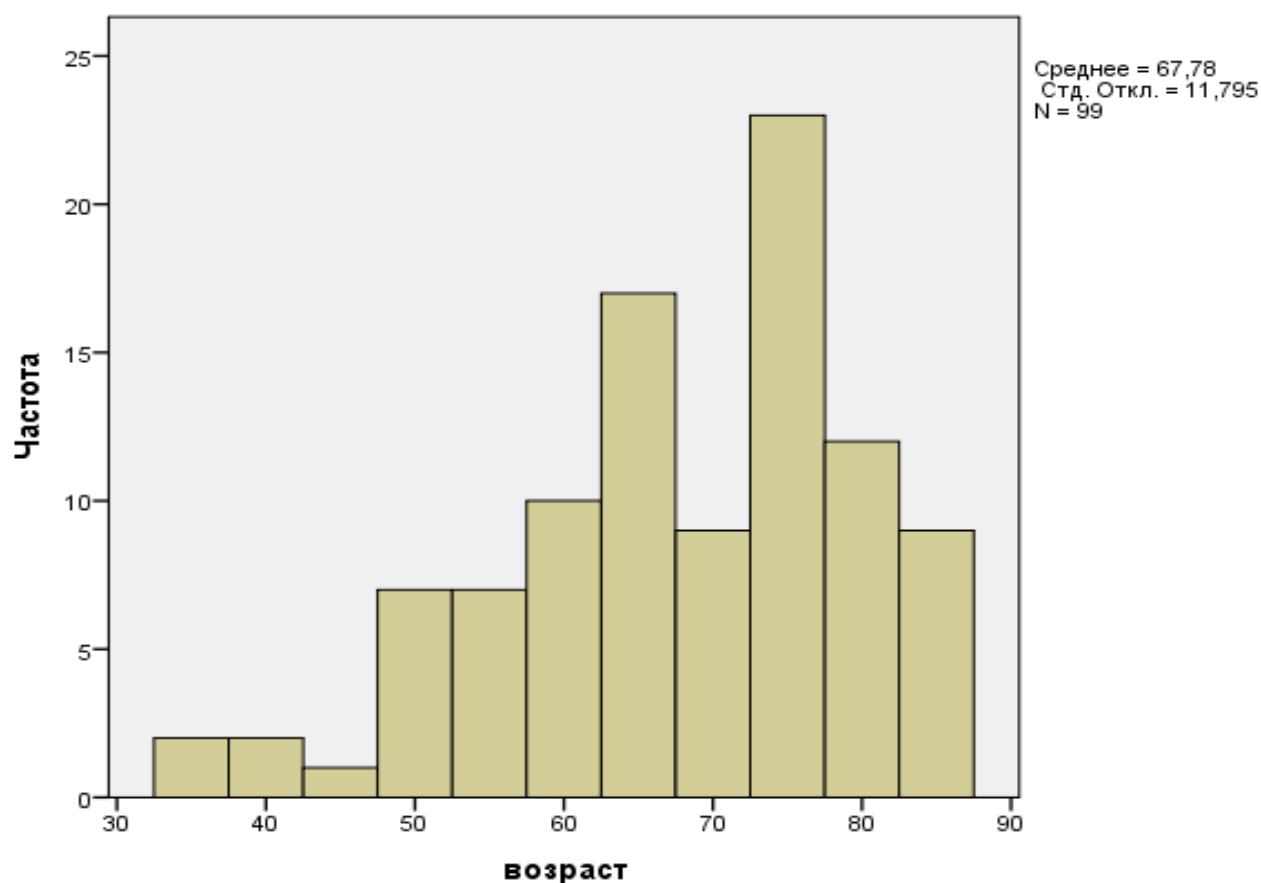
В идеале алгоритмы визуализации должны включать методы, обеспечивающие оптимальность результатов лечения пациентов без задержки

лечения. Тем не менее вопрос влияния локализации, сроков развития, клинической картины на выявляемость ишемического инсульта при различных методах нейровизуализации остается открытым.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Клиническая база исследования

На базе неврологического отделения ГБ №40 города Москвы ретроспективно был проведен анализ историй болезни 100 пациентов, поступивших в отделение с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. В исследовании были проанализированы данные анамнеза и инструментальной диагностики 64 (64%) женщин и 36 (36%) мужчин. Все пациенты были в возрасте от 35 до 85 лет (средний возраст составил  $67,7 \pm 11,8$  лет) (Рис. 2).



**Рисунок 2. Распределение пациентов в зависимости от возраста**

Средний возраст женщин составил  $68,9 \pm 12,3$  лет, мужчин –  $65,0 \pm 11,1$  лет, различие было статистически не достоверным ( $p=0,6$ ).

Всем пациентам с подозрением на ОНМК при поступлении проводилось



первично нейровизуализационное исследование с использованием компьютерного томографа Toshiba Aquilion 64. Повторная нейровизуализация проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа Toshiba ExcelartVantage. Клиническая симптоматика оценивалась с помощью неврологического осмотра, однако, ввиду необходимости стандартизации клинических данных для статистического расчета, нами использовались шкалы оценки NIHSS, Ривермид.

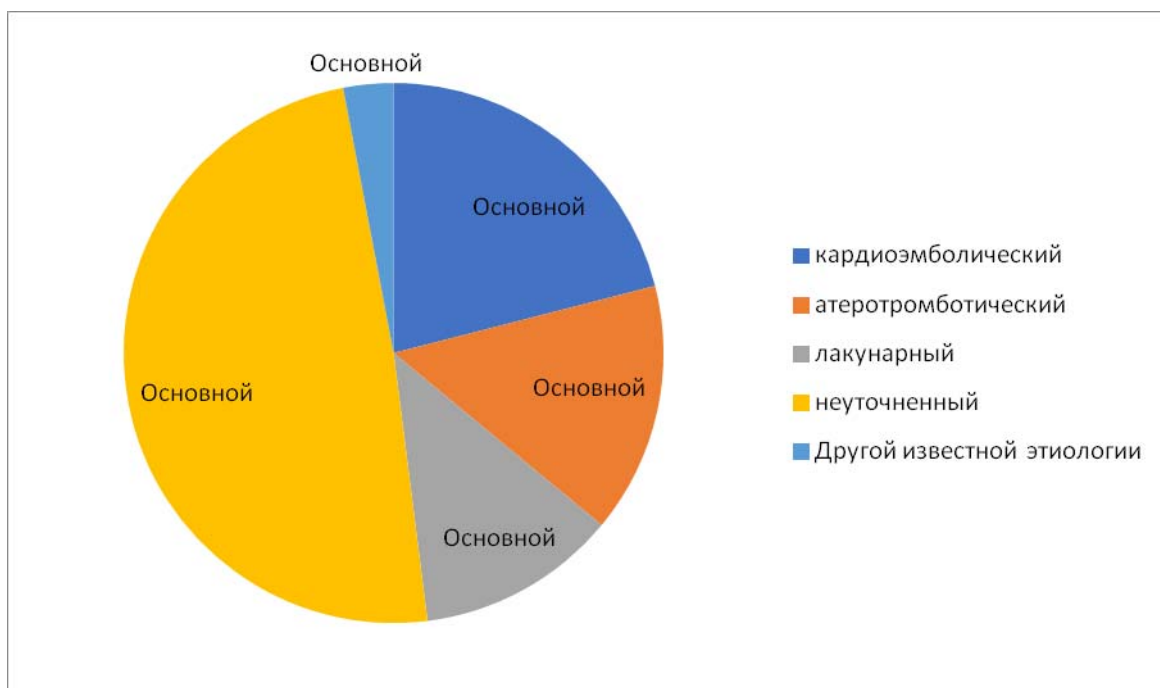
Критерии включения:

1. Основной клинический диагноз «ОНМК по ишемическому типу» при поступлении в стационар (в том числе пациенты с повторным ОНМК).
2. Возраст 35-85 лет.
3. Проведённое МСКТ (или МРТ – 3 случая) головного мозга при поступлении в стационар в установленные сроки согласно стандартам оказания неотложной помощи.
4. Проведенная оценка состояния при поступлении и выписке по шкалам NIHSS, Ривермид (Приложение 3).

Критерии невключения:

1. Проведение процедуры тромболизиса.
2. Пациенты с ОНМК на фоне острого коронарного синдрома.
3. Пациенты с ОНМК на фоне системных инфекционных процессов, бактериального эндокардита.
4. Пациенты с ОНМК во время химиотерапии по поводу злокачественных новообразований.

По этиопатогенетическому подтипу пациенты распределялись следующим образом (Рис. 3): кардиоэмболический – 21 наблюдение, атеротромботический – 15 наблюдений, лакунарный – 12 наблюдений, не установленного подтипа – 49 наблюдений, другой установленной этиологии (гемодинамический) – 3 наблюдения.



**Рисунок 3. Патогенетические подтипы инсульта в выборке пациентов**

Следует отметить большое количество наблюдений с неустановленным подтипом ишемического инсульта. Это можно объяснить, как недостаточно тщательным обследованием части пациентов, так и включением в анализ относительно большого числа пациентов с томографически «негативным» ОНМК.

Все случаи ОНМК включали 56 полушарных (56%) и 44 стволовых (44%) инсульта. Достоверные различия отмечены у этих пациентов лишь по тяжести состояния при поступлении по шкале NIHSS (меньшие баллы по шкале при стволовом инсульте) ( $p=0,002$ ). Средний балл NIHSS при поступлении составил  $5 \pm 3,5$ ; при выписке –  $3,7 \pm 3,3$ ; По шкале Ривермид при поступлении среднее значение выборки составило  $3,6 \pm 3,2$ ; при выписке  $10,8 \pm 4,1$ .

Для статистической оценки групп пациентов, включенных в данное исследование, в мире применяется критерий Краскела-Уоллиса, который в текущем исследовании показывает отсутствие различий у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта по следующим параметрам: глюкоза крови ( $p=0,98$ ); балл по NIHSS при поступлении ( $p=0,09$ ), по Ривермид при поступлении ( $p=0,29$ ) сроки от начала клинической симптоматики до первого

( $p=0,51$ ) и сроки повторного обследования ( $p=0,19$ ). Выявляются различия по возрасту ( $p=0,03$ ), МНО ( $p=0,01$ ), уровню фибриногена ( $p=0,003$ ), уровню артериального давления ( $p=0,006$  для среднего АД), баллу по NIHSS ( $p=0,019$ ) и Ривермид ( $p=0,019$ ) при выписке. Средние значения указанных параметров приведены в таблице 1.

**Таблица 1**

**Показатели анализируемых параметров у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта**

<b>Патогенетические варианты инсульта</b>	<b>Возраст</b>	<b>МНО</b>	<b>Фибриноген</b>	<b>АД сист</b>	<b>АД средн.</b>
Кардиоэмболический	73±8,5	1,18±0,24	4,8±0,8	162±27	115±16
Атеротромботический	70±12,6	1,09±0,18	5±2,1	160±36	116±20
Лакунарный	65±12,4	1,03±0,04	4,6±0,77	195±28	133±13
Неизвестной этиологии	64±12	1,03±0,11	4,0±0,88	157±28	114±20

Следует отметить, что наибольшее артериальное давление при поступлении наблюдалось у больных с лакунарным инсультом, наибольшие значения МНО – при кардиоэмболическом; наилучшее восстановление отмечено при лакунарном инсульте.

У 83 пациентов на этапе СМП или при поступлении отмечалось повышенное артериальное давление, у 13 пациентов – нормальные для их возраста по данным ВОЗ цифры АД, а у 4 – тенденция к пониженному артериальному давлению (в 2 случаях установлен гемодинамический подтип ишемического инсульта). Пациенты с артериальной гипертензией имели больший средний возраст, меньший балл по шкале Ривермид при выписке, а также более низкие показатели МНО. Остальные исследуемые параметры достоверно не

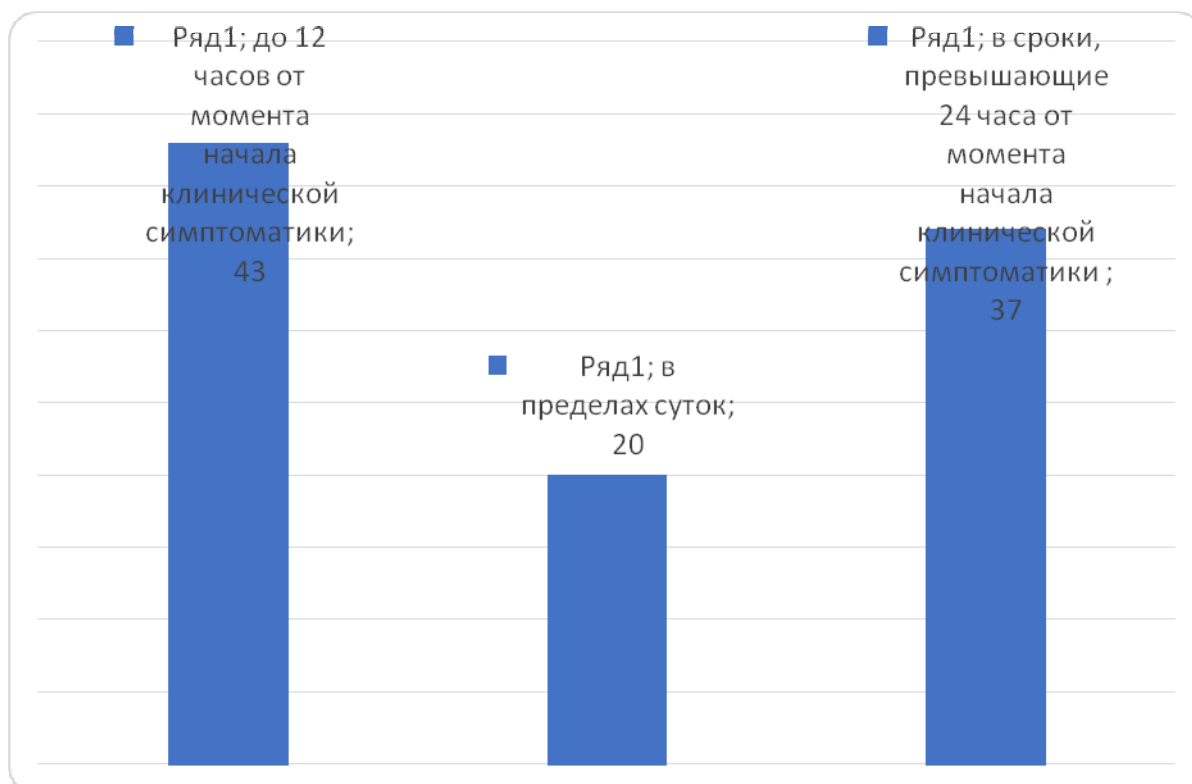
различались.

Сроки проведения компьютерной томографии от момента возникновения клинической симптоматики составили от 1,5 до 168 часов. В 8 случаях точное время начала симптоматики установить не представляется возможным: инсульт развился во сне (6 наблюдений) или же анамнез отсутствует.

В течение госпитализации повторная нейровизуализация головного мозга (КТ или МРТ) проводилась 54 пациентам (54%) из 100 (100%) с целью уточнения диагноза ОНМК, объема поражения или возможного наличия сопутствующей патологии. Сроки проведения повторного исследования составили от нескольких часов до 26 суток, в среднем –  $8 \pm 6$  суток. В 31 наблюдении при повторном исследовании были визуализированы ишемические очаги, не выявленные при первичном обследовании.

Все пациенты были разделены на две группы: нейровизуализационно-позитивные (группа 1 – 51 случай (51%)) и нейровизуализационно-негативные (группа 2 – 49 случаев (49%)). В течение всего срока госпитализации 54 пациентам (54%) проводилась повторная нейровизуализация головного мозга (МРТ в режимах DWI, T1, T2, T2 FLAIR) с целью уточнения диагноза ОНМК.

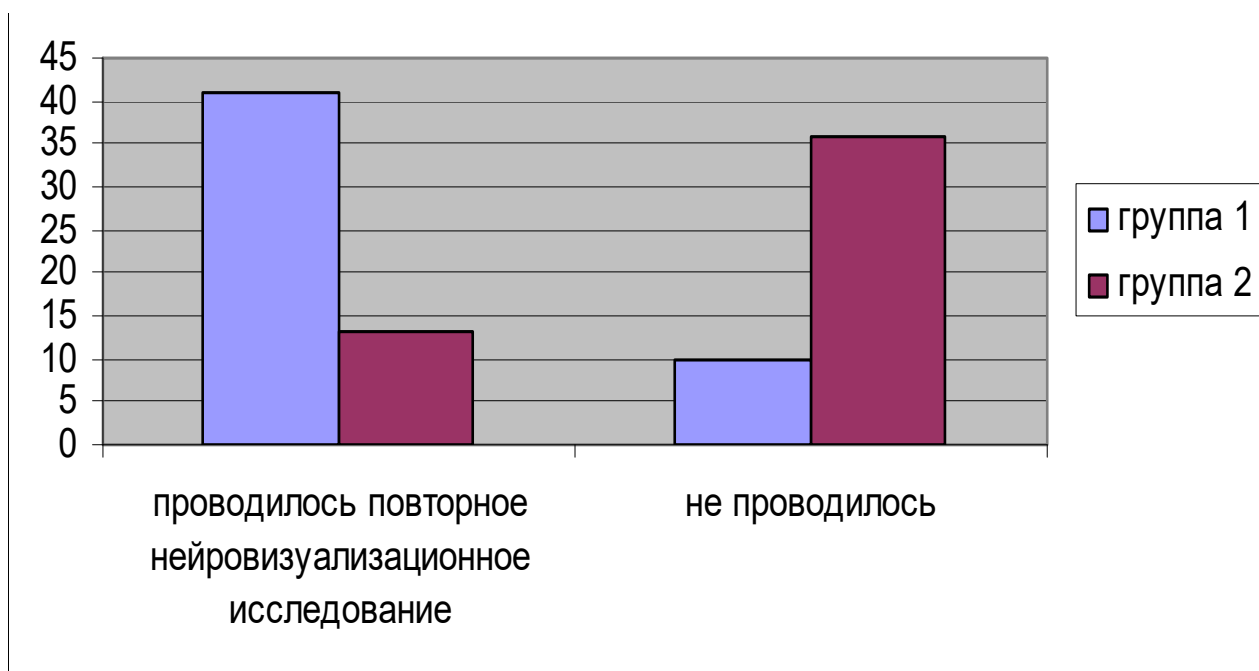
Первичное нейровизуализационное исследование среди пациентов группы 2 в 21 случае (43%) наблюдения проводилось в сроки 12 часов от момента начала клинической симптоматики, а также в пределах 24 часов у 10 пациентов (20%). У 18 пациентов (37%) среди пациентов группы 2 первичное нейровизуализационное исследование проводилось в сроки, превышающие 24 часа от момента начала клинической симптоматики (Рис. 4).



**Рисунок 4. Сроки проведения КТ (компьютерной томографии) от момента начала клинической симптоматики среди пациентов группы 2, %**

При поступлении в течение 1 часа всем пациентам проводился клинический осмотр, одновременно с которым производилась оценка состояния по шкале NIHSS.

Биохимический анализ крови с оценкой уровня глюкозы и коагулограмма с выявлением уровня фибриногена и МНО проводились в течение 12 часов от момента поступления в стационар. В соответствии с диаграммой (Рис. 5), у 13 пациентов (27%) из группы 2 помимо первичной КТ при поступлении проводилась МРТ головного мозга в более отдаленные сроки, на которой очаг ОНМК не был выявлен. Всем пациентам за время пребывания в стационаре проводилось дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (БЦА) на аппарате Toshiba Aplio MX.



**Рисунок 5. Пациенты, которым проводилось повторное нейровизуализационное исследование**

Оценивалось наличие нестенозирующего атеросклероза БЦА (сужение просвета сосуда до 55%), стенозирующего атеросклероза БЦА (сужение просвета сосуда от 55 до 90%) и окклюзии БЦА (стеноз более 90%) с сопоставлением их влияния на выявляемость ишемического инсульта.

Основные показатели, учтенные при проведении исследования достоверно не различались у мужчин и женщин (Табл. 2).

**Таблица 2**

**Основные показатели, учтенные при проведении исследования**

Показатель	Мужчины (n=36)	Женщины (n=64)	P
Средние сроки первичного исследования (часов)	34	31	0,69
Средние сроки повторного	8	9	0,5

<b>Показатель</b>	<b>Мужчины (n=36)</b>	<b>Женщины (n=64)</b>	<b>P</b>
исследования (суток)			
Глюкоза крови, ммоль/л	6,5±2,7	7,0±1,8	0,25
МНО	1,07±0,14	1,07±0,17	0,95
Среднее артериальное давление	120±21	112±17	0,052
Частота стволовых / полушарных инсультов	12/24	34/30	0,056

Обращает на себя внимание статистически недостоверная тенденция к более высоким цифрам среднего и систолического артериального давления при поступлении, а также к большей частоте инфарктов в ВББ у женщин.

Инсульт был повторным в 18 случаях и возникшим впервые в жизни в 82 случаях. Основные показатели у пациентов с повторным инсультом также не различались (Табл. 3).

**Таблица 3**

**Основные показатели у пациентов с впервые выявленным и повторным инсультом, учтенные при проведении исследования**

<b>Показатель</b>	<b>Впервые в жизни (n=82)</b>	<b>Повторный (n=18)</b>	<b>P</b>
Возраст	67±12	69,5±12,3	0,44
Средние сроки первичного исследования (часов)	36	18	0,07
Средние сроки повторного исследования (суток)	8	9	0,5
Глюкоза крови	6,6±2,2	6,8±2,0	0,81
МНО	1,07±0,16	1,07±0,17	0,72

<b>Показатель</b>	<b>Впервые в жизни (n=82)</b>	<b>Повторный (n=18)</b>	<b>P</b>
Среднее артериальное давление	118±20	112±15	0,26
Частота стволовых / полушарных инсультов	40/42	6/12	0,23

Отмечены статистически недостоверная тенденция к более ранней госпитализации и более раннему проведению первичного обследования у больных с повторным инсультом.

## **2.2. Методы исследования**

Основные показатели, учтенные при проведении исследования (сроки проведения обследования, объем очагов, артериальное давление, NIHSS, Ривермид, распределение по патогенетическому подтипу инсульта и его локализации и т.д.)

Для первичной обработки и хранения данных использовались электронные таблицы Microsoft EXCEL. Основная статистическая обработка материала проводилась при помощи программного пакета StatSoft STATISTICA версии 10. Для оценки нормальности распределения использовались критерии Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Вилка. При обработке использовались следующие статистические критерии: Т-критерий Стьюдента для независимых выборок, критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса и точный критерий Фишера.

Корреляционные связи между показателями вычислялись с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Направленности и силе корреляции в зависимости от величины коэффициента корреляции классифицировали по шкале Чеддока.

Для оценки взаимосвязей между качественными показателями использовали



критерий  $\chi^2$  Пирсона. Для реализации использования уравнений логистической регрессии в клинической практике был применен ROC-анализ, на основании которого определялась точка отсечения для значения уравнения логистической регрессии  $\beta$  (optimalcut-offvalue), которая позволяет прогнозировать подходящий вариант выхода с оптимальным соотношением параметров чувствительности и специфичности.

Критическим для отклонения нулевой гипотезы считали уровень статистической значимости указанных выше критериев  $p < 0,05$ .

### **2.3. Этапы исследования**

На первом этапе была проанализирована отечественная и зарубежная литература, касающаяся вопроса диагностики ишемического инсульта методами нейровизуализации, а также произведена оценка имеющихся литературных данных по вопросу невыявления очагов острой ишемии при проведении нейровизуализационных исследований.

Следующий этап исследования включал набор собственного материала и формирование групп пациентов. Основным принципом деления на группы было наличие или отсутствие нейровизуализационно подтвержденного очага ишемического инсульта при проведении нейровизуализации.

Пациенты делились на 2 группы.

1. Пациенты с нейровизуализационно подтвержденным диагнозом ишемического инсульта.

2. Вторую группу составили пациенты с отсутствием нейровизуализационно подтвержденного диагноза. В этой группе пациентов диагноз был выставлен на основании клинической картины инсульта.

Четвертый этап состоял из статистической обработки результатов исследования, анализа полученных результатов, написания диссертационной работы.

## Заключение к главе 2

Для оценки зависимости нейровизуализационной выявляемости ишемического очага от клинической картины, сроков развития и локализации очага ишемии было проведено исследование в виде ретроспективной оценки нейровизуализационных показателей пациентов, поступивших с подозрением на ОНМК в отделение неврологии ГКБ №40 в 2015 году. Проанализированы данные анамнеза и инструментальной диагностики 64 женщин и 36 мужчин. Все пациенты были в возрасте от 35 до 85 лет. Пациенты были отобраны согласно критериям включения и распределялись в зависимости от этиопатогенетического подтипа ишемического инсульта. Большое количество наблюдений выявлено с неустановленным подтипом ишемического инсульта. Применение статистического критерия Краскела-Уоллиса показало отсутствие различий у пациентов с различными патогенетическими вариантами инсульта по таким параметрам, как: глюкоза крови, балл по NIHSS при поступлении, балл по Ривермид при поступлении, сроки от начала клинической симптоматики до первого и сроки повторного обследования. Выявляются различия по возрасту, МНО, уровню фибриногена, уровню артериального давления, баллу по NIHSS и Ривермид при выписке. У 83% пациентов на этапе СМП или при поступлении отмечалось повышенное артериальное давление. Эти пациенты имели достоверно больший средний возраст, меньший балл по шкале Ривермид при выписке, а также более низкие показатели МНО.

Основные показатели, учтенные при проведении исследования, включали: сроки проведения обследования, объем очагов, артериальное давление, NIHSS, Ривермид, распределение по патогенетическому подтипу инсульта и его локализации.

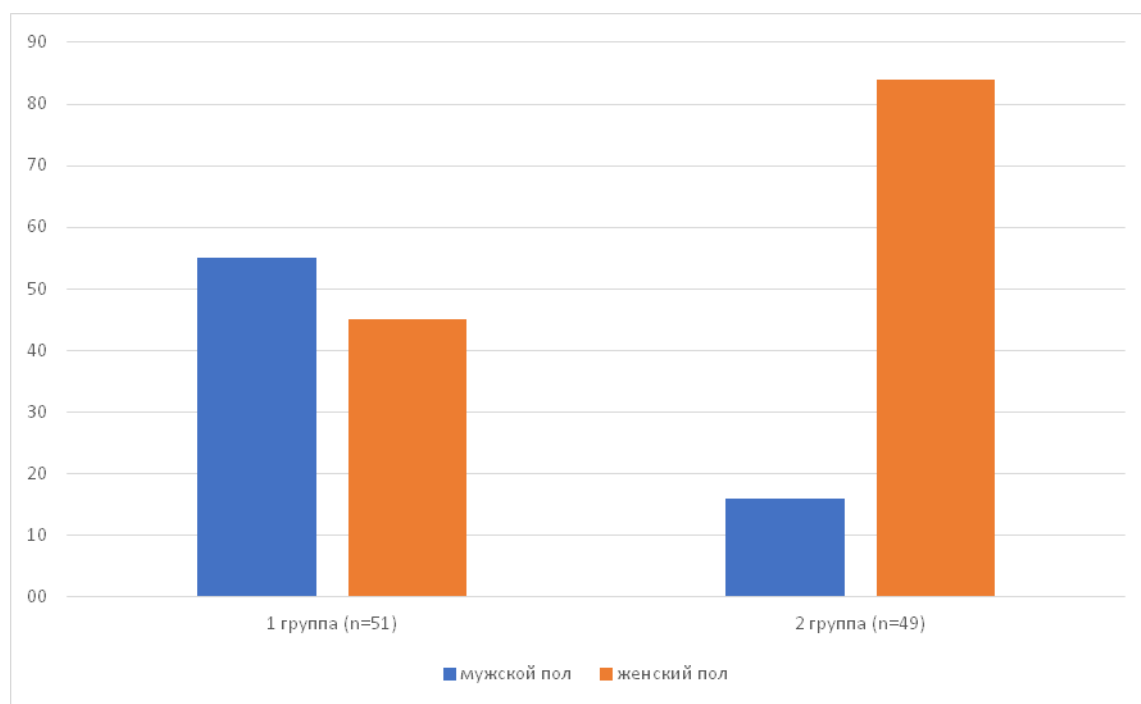
Всего в исследовании были выделены 4 этапа: анализ литературных источников, постановка гипотезы и цели исследования, формирование групп

исследования и статистический анализ данных.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1. Сопоставление основных показателей в группах пациентов с «нейровизуализационно-позитивным» и «нейровизуализационно-негативным» инсультом

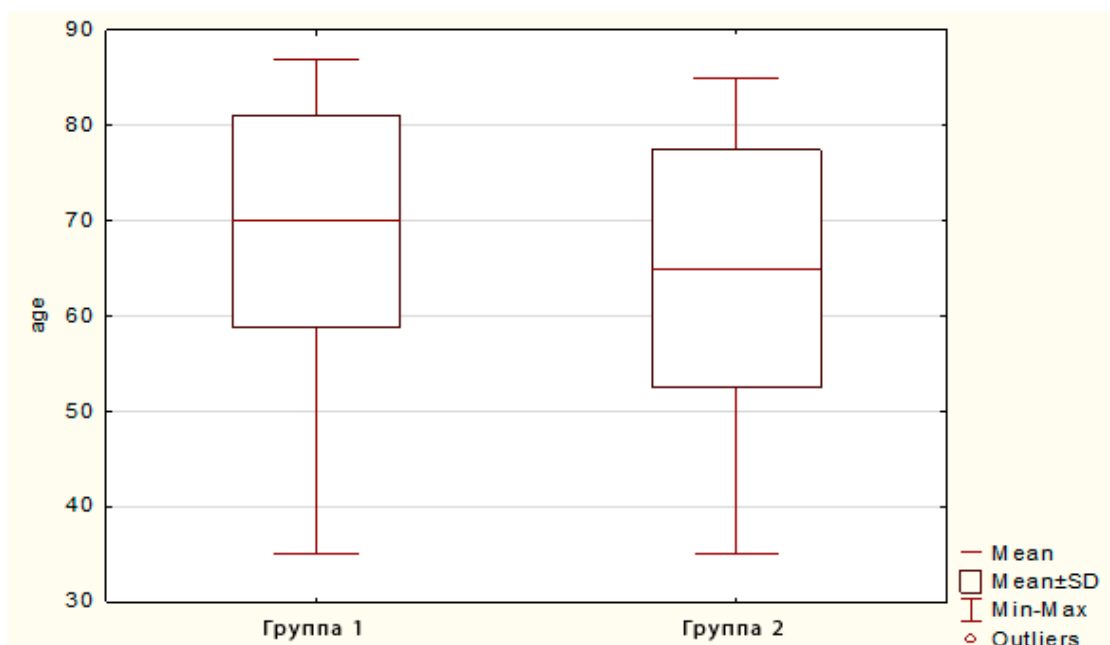
В группе 1 (с «нейровизуализационно-позитивным» инсультом) несколько преобладали мужчины: 28 мужчин (55%) и 23 женщины (45%), в группе 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) было значительно больше женщин: 41 женщина (84%) и 8 мужчин (16%). Различия по полу у пациентов в группе с «нейровизуализационно-негативным» инсультом были статистически достоверными ( $p=0,00006$ ,  $p < 0,05$ ) (Рис. 6).



**Рисунок 6. Распределение пациентов по полу в зависимости от выявляемости ОНМК методами нейровизуализации, %**

Между анализируемыми группами пациентов выявлено различие по возрасту: пациенты первой группы были статистически достоверно старше (Рис. 7). Средний возраст пациентов первой группы (с «нейровизуализационно-

позитивным» инсультом) составил  $69,9 \pm 11,1$  лет, второй группы (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) –  $65 \pm 12,5$  лет ( $p=0,038$ ,  $p < 0,05$ ).

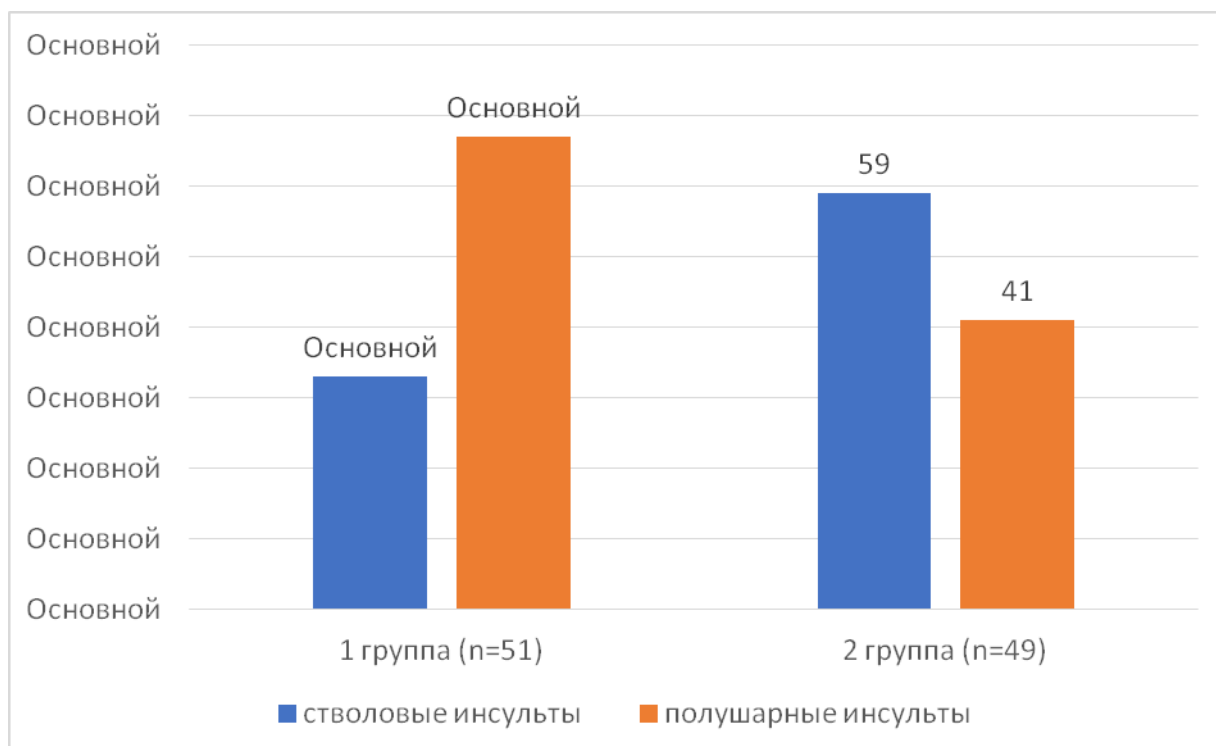


**Рисунок 7. Средний возраст пациентов, его стандартное отклонение и максимальные значения в группах**

Отмечается тенденция к большей встречаемости случаев повторного инсульта во второй группе. Один или несколько ишемических инсультов в анамнезе отмечено у 12 пациентов второй и у 6 пациентов первой группы.

Среди пациентов группы 2 преобладали стволовые инсульты (29 пациентов, 59 %), в то время как в первой группе – полушарные (34 пациента, 67 %), различие было достоверным ( $p=0,01$ ) (Рис. 8).

Распределение пациентов в группах в зависимости от патогенетического подтипа инсульта представлено в таблице 4.



**Рисунок 8. Распределение случаев острого нарушения мозгового кровообращения в зависимости от локализации и выявляемости методами нейровизуализации, %**

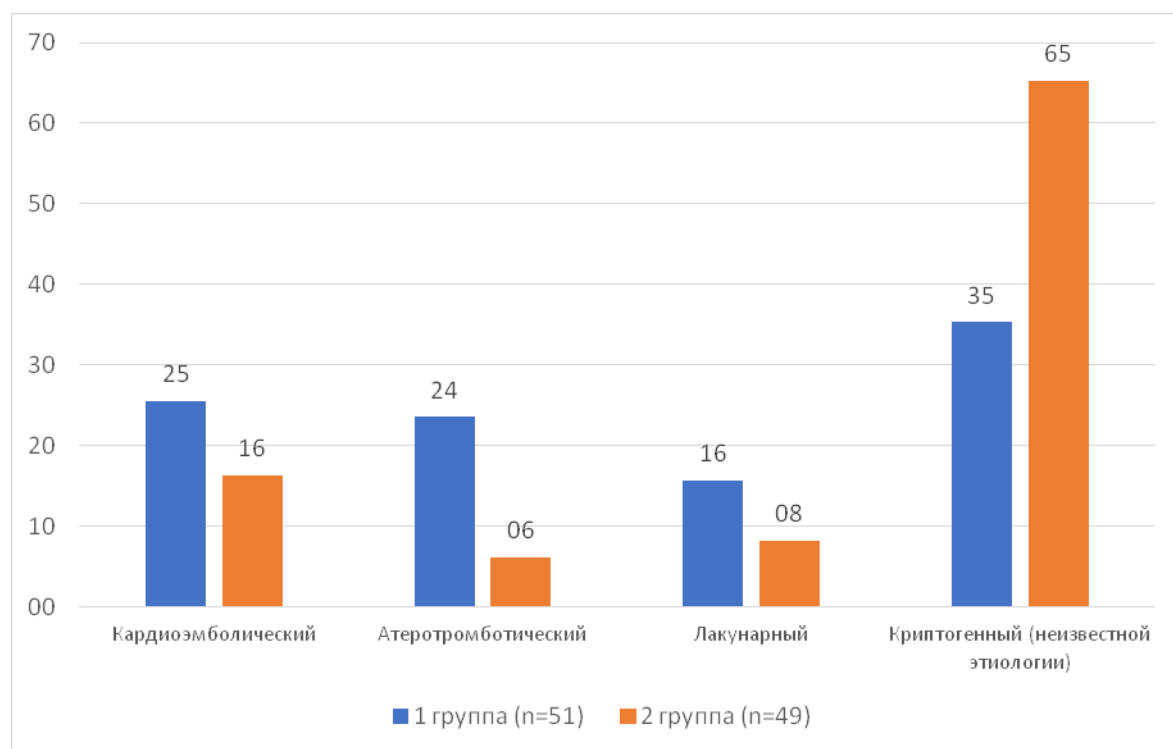
**Таблица 4**

**Патогенетические подтипы инсульта в группах (без учета случаев гемодинамического инсульта), абс. число и %**

Патогенетические подтипы инсульта	1 группа (n=51)		2 группа (n=49)		Всего (n=100)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Кардиоэмболический	13	25,5	8	16,3	21	21,0
Атеротромботический	12	23,5	3	6,1	15	15,0
Лакунарный	8	15,7	4	8,2	12	12,0
Криптогенный (неуточненной этиологии)	18	35,3	32	65,3	49	49,0
Всего	51	100	47	95,9	98	98,0

Согласно данным, представленным в таблице 4 и на рисунке 9, у пациентов

второй группы почти вдвое чаще диагностировался инсульт «не установленного подтипа» (65,3% против 35,5% в 1 группе) и в четыре раза реже – атеротромботический подтип (6,1% против 23,5% в 1 группе). Низкий процент наблюдений атеротромботического и лакунарного подтипов во второй группе (6,1% и 8,2% соответственно) не позволяет применить статистические критерии для оценки достоверности различий.



**Рисунок 9. Патогенетические подтипы инсульта в группах (без учета случаев гемодинамического инсульта), %**

В обеих группах у большинства пациентов при поступлении отмечалась артериальная гипертензия. Нормальное артериальное давление наблюдалось у 8 (15,7%) пациентов из первой группы и у 9 (18,4%) пациентов второй группы. Достоверные различия в значениях систолического, диастолического и среднего артериального давления между группами пациентов не выявлены (Табл. 5).

**Таблица 5**

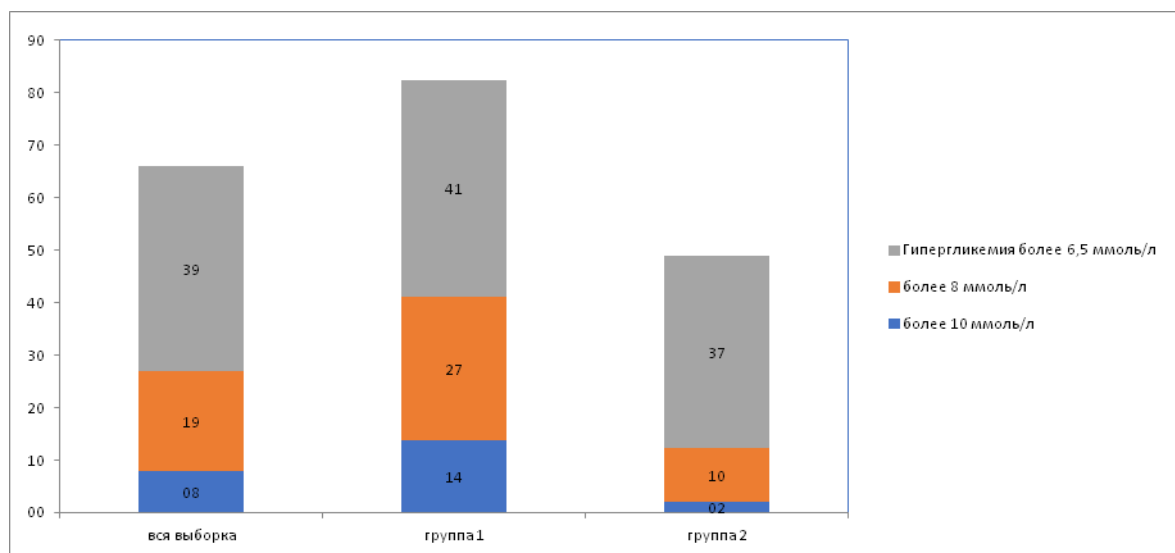
**Показатели артериального давления при поступлении у пациентов в зависимости от выявляемости ОНМК методами нейровизуализации, ср. значение по группе**

<b>Показатель</b>	<b>1 группа</b>	<b>2 группа</b>	<b>P</b>
АД систолическое	165±30	163±32	0,77
АД диастолическое	92±11	94±21	0,46
АД среднее	116±16	117±22	0,8

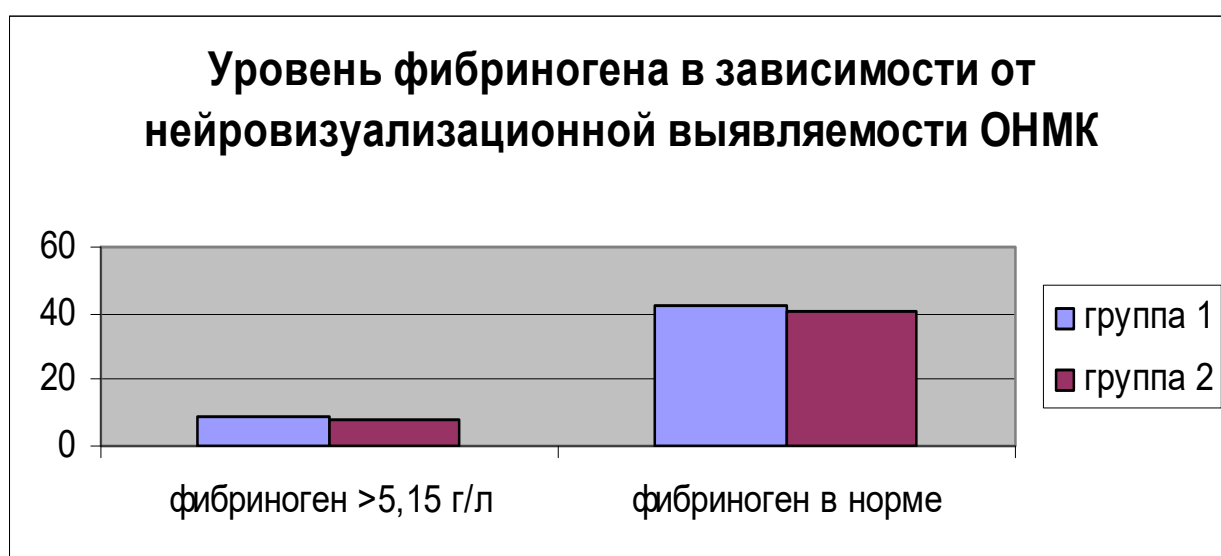
Уровень глюкозы свыше 6,5 ммоль/л выявлялся у 39 пациентов (у 21 пациентов в 1 группе (37%) и у 18 пациентов во 2 группе (39%) ( $p=0,59$ ). При этом значения содержания глюкозы крови между группами имеют небольшое, но достоверное различие:  $7,7\pm 2,7$  ммоль/л в первой группе,  $6,2\pm 1,5$  ммоль/л во второй ( $p=0,03$ ). Анализ частот встречаемости значений показывает, что в первой группе чаще наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л (14 случаев против 5 во второй группе,  $p=0,022$ ). Следует также отметить, что значения более 10 ммоль/л наблюдались у 7 пациентов 1 группы и только у 1 больного 2 группы (Рис. 10).

Количество наблюдений повышенного фибриногена более 5,15 г/л значимо не различалось между группами (9 случаев (18%) среди пациентов группы 1 и 8 случаев (16%) среди пациентов группы 2). Статистически достоверных различий по средним значениям этого показателя ( $4,5\pm 1,0$  и  $4,4\pm 1,9$  г/л соответственно) также не выявлено ( $p=0,74$ ) (Рис. 11).





**Рисунок 10. Распределение пациентов в зависимости от уровня глюкозы плазмы крови, %**

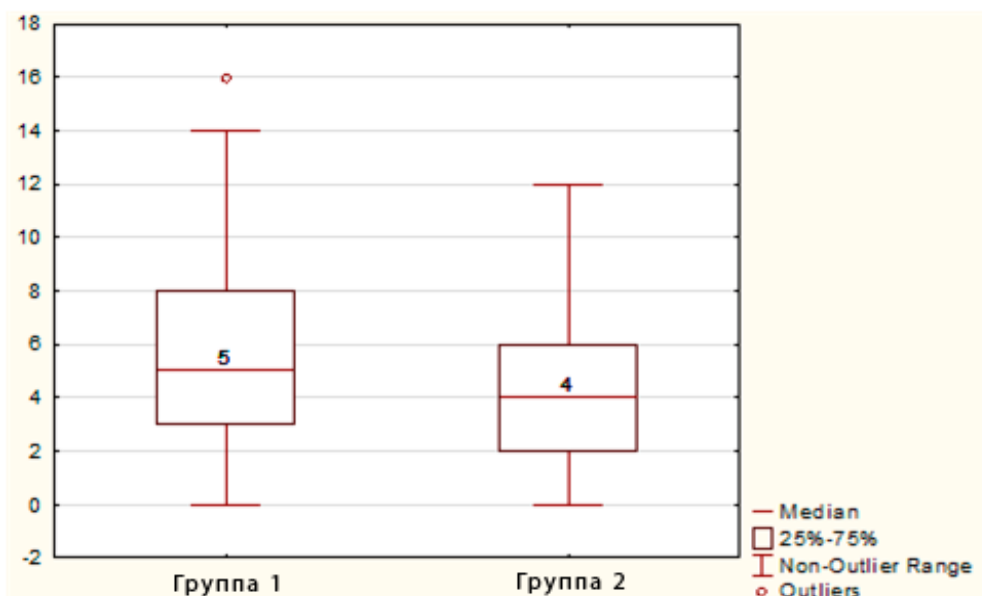


**Рисунок 11. Частота повышения уровня фибриногена в зависимости от нейровизуализационной выявляемости ОНМК, % пациентов**

Превышение пороговых значений МНО было зарегистрировано у 2 пациентов (1,35 и 1,64) из 100 обследуемых, что было связано с приемом пероральных антикоагулянтов. Разницы средних значений этого показателя по группам также не выявлено ( $p=0,37$ ).

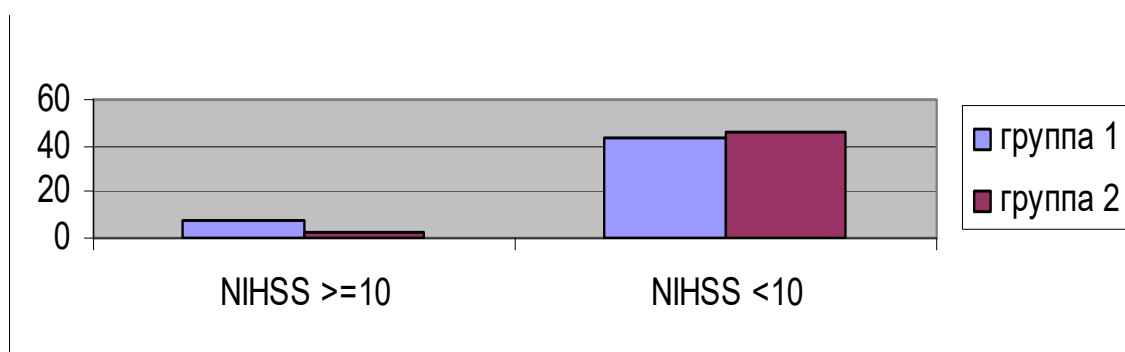
Пациентов первой группы отличало несколько более тяжелое состояние при

поступлении при оценке по шкале NIHSS ( $p=0,023$ ). Баллы по шкале NIHSS выше 5 имели 24 (47%) пациента 1 группы и 13 (26,5%) пациентов второй группы ( $p=0,034$ ). Количество баллов  $\geq 10$  выявлялось у 8 пациентов (16%) из группы 1 и у 3 пациентов (6%) из группы 2 (Рис. 12 и 13).



**Рисунок 12. Графики распределения значений NIHSS при поступлении в группах (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)**

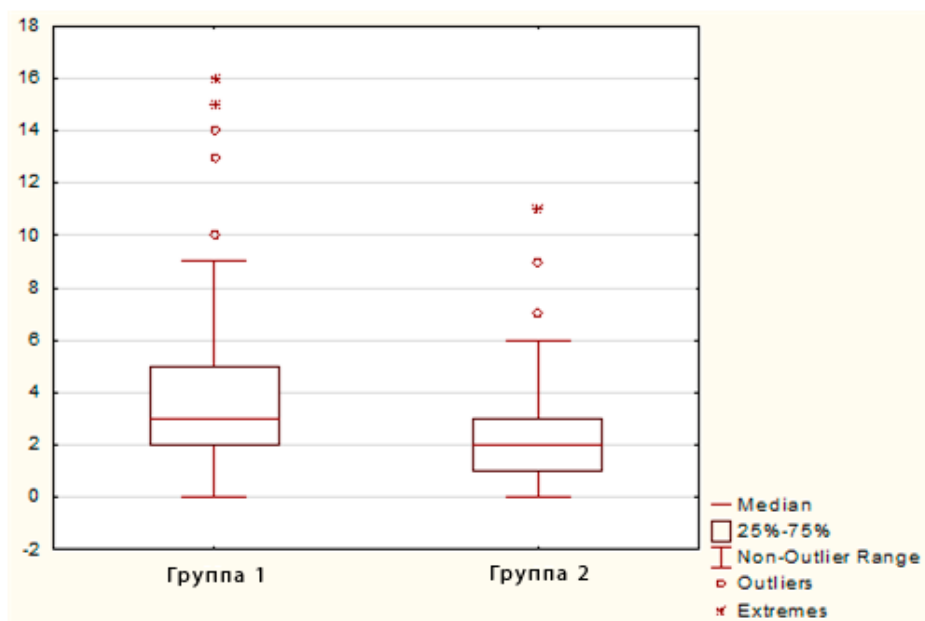
Баллы по шкале NIHSS при выписке пациентов достоверно не различались между исследуемыми группами ( $p=0,195$ ).



**Рисунок 13. Сопоставление оценок по NIHSS с нейровизуализационной выявляемостью ОНМК**

По индексу мобильности Ривермид между группами отмечается различие при поступлении (Рис. 14), и статистически незначимая тенденция различий

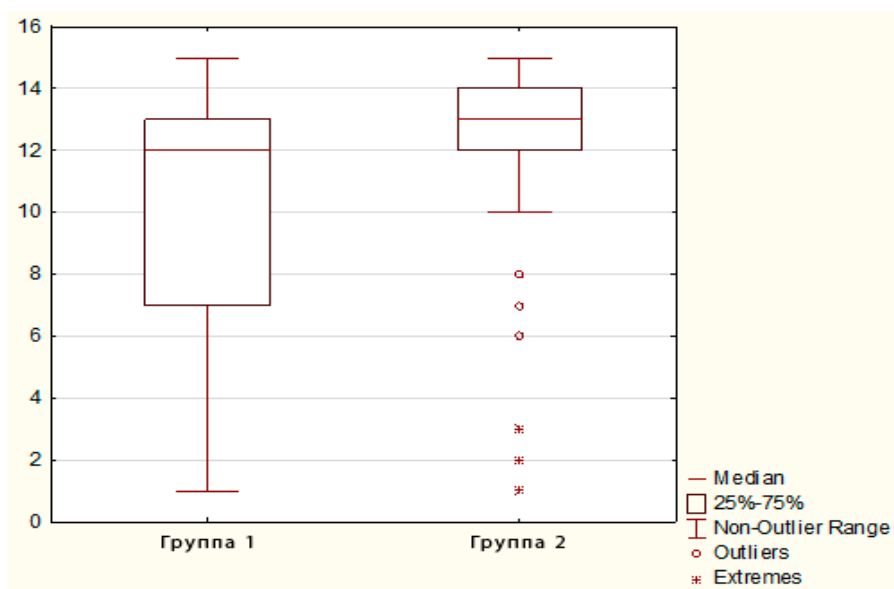
вариабельности значений при выписке (Рис. 15).



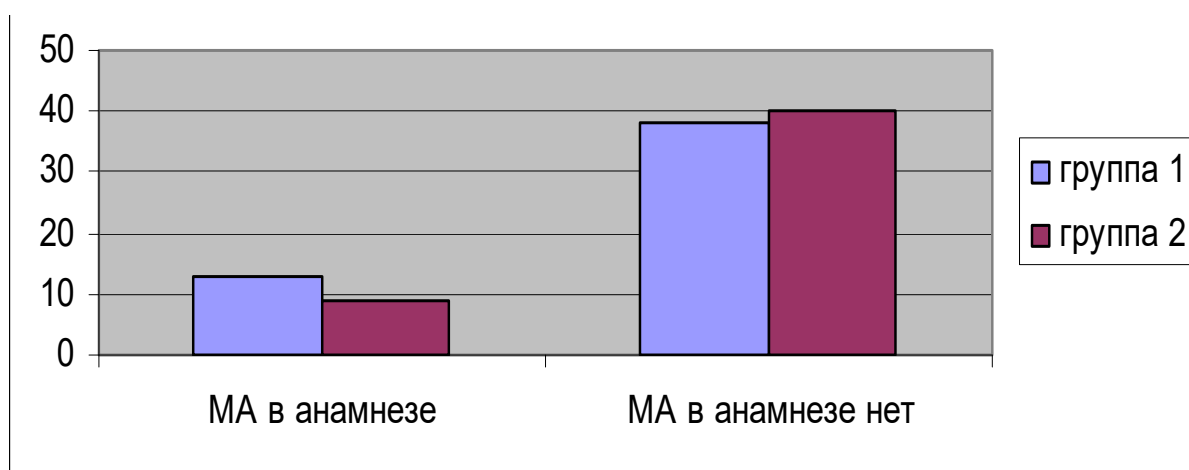
**Рисунок 14. Графики распределения значений индекса мобильности Ривермид при поступлении в анализируемых группах пациентов (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)**

Значения индекса при поступлении достоверно выше ( $p=0,023$ ) в первой группе, однако, за счет лучшей динамики при выписке наблюдается тенденция к более высокому баллу во второй группе ( $p=0,073$ ).

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе (учитывалась как пароксизмальная, так и постоянная форма мерцательной аритмии) были выявлены у 13 пациентов (25%) из группы 1 и 9 пациентов (18%) из группы 2 ( $p=0,391$ ) (Рис. 16).



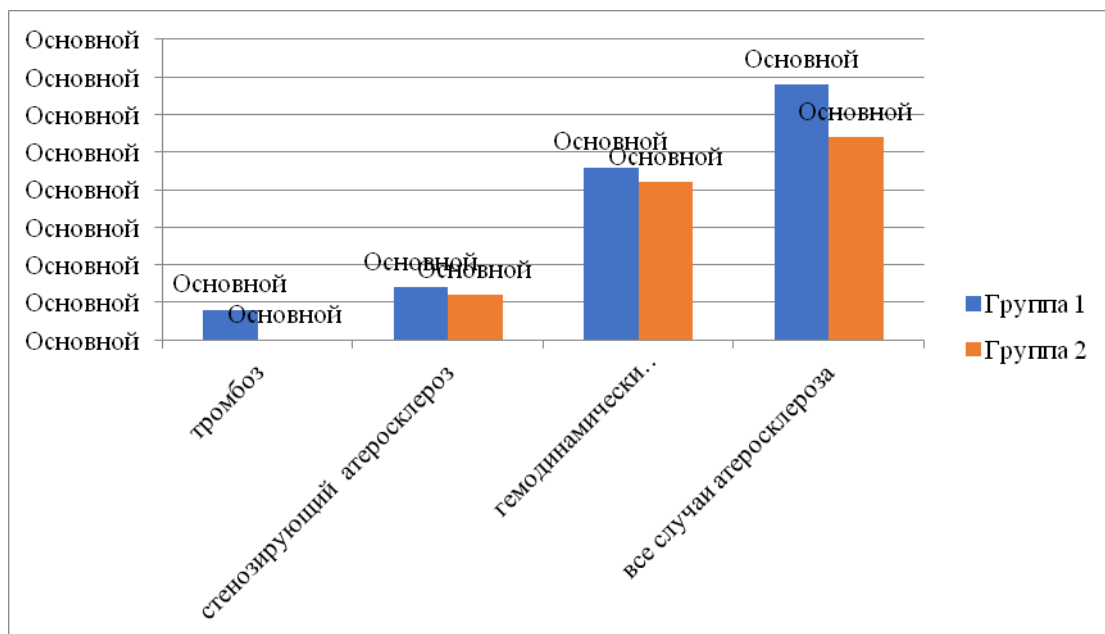
**Рисунок 15. Графики распределения значений индекса мобильности Ривермид при выписке в анализируемых группах пациентов (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)**



**Рисунок 16. Наличие мерцательной аритмии (МА) в анамнезе среди пациентов группы 1 и группы 2**

Все случаи с выявленным тромбозом в зоне ультразвукового исследования относились к группе нейровизуализационно-позитивного инсульта. Стенозирующий атеросклероз (более 55%) выявлялся в 7 случаях (11 с учетом случаев выявленного атеротромбоза) в первой группе и в 6 случаях во второй группе. Различия не были достоверными ( $p=0,215$ ). По общему уровню

выявленного атеросклероза (стенозирующего и нестенозирующего) группы также достоверно не различались: 34 наблюдения в первой группе и 27 – во второй группе,  $p=0,188$  (Рис. 17).



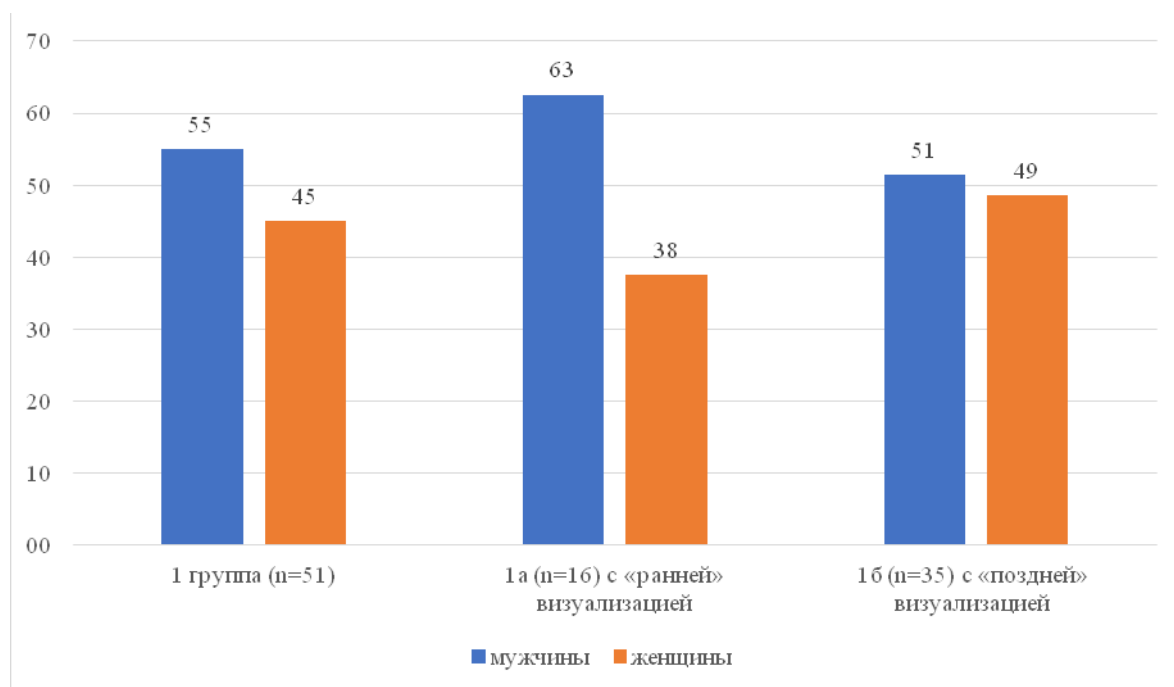
**Рисунок 17. Распределение случаев атеросклероза у больных 1 и 2 группы**

### **3.2. Сопоставление основных показателей в подгруппах пациентов с «ранней» и с «поздней» визуализацией инсульта**

С целью оценки факторов, влияющих на выявление или невыявление очага инсульта при «первичном» компьютерно-томографическом исследовании произведено сравнение подгрупп пациентов 1 группы – 1а (n=16) с «ранней» визуализацией (очаг выявлен при компьютерной томографии сразу же при поступлении в стационар) и 1б (n=35) с «поздней» визуализацией (очаг не выявлен при поступлении, но обнаружен при повторном томографическом исследовании в более поздние сроки).

В подгруппе 1а преобладали мужчины: 10 мужчин (62%) и 6 женщин (38%) и в группе 1б соотношение практически одинаково: 18 мужчин (51,4%) и 17 женщин (48,6%), различия между подгруппами не имели статистической

достоверности ( $p=0,46$ ) (Рис. 18).



**Рисунок 18. Распределение пациентов по полу в зависимости от выявляемости ОНМК при КТ во время госпитализации, %**

Возраст больных в подгруппах также достоверно не различался. Средний возраст пациентов с «ранней визуализацией» составил  $66,5 \pm 14,3$  лет, с «поздней визуализацией» –  $71,4 \pm 9,2$  лет ( $p=0,15$ ). Повторные инсульты были диагностированы у 2 (12,5%) пациентов подгруппы 1а и у 4 (11,5%) пациентов подгруппы 1б. Статистическая оценка при таком количестве наблюдений затруднена. Распределение по патогенетическому подтипу инсульта в подгруппах представлено в таблице 8.

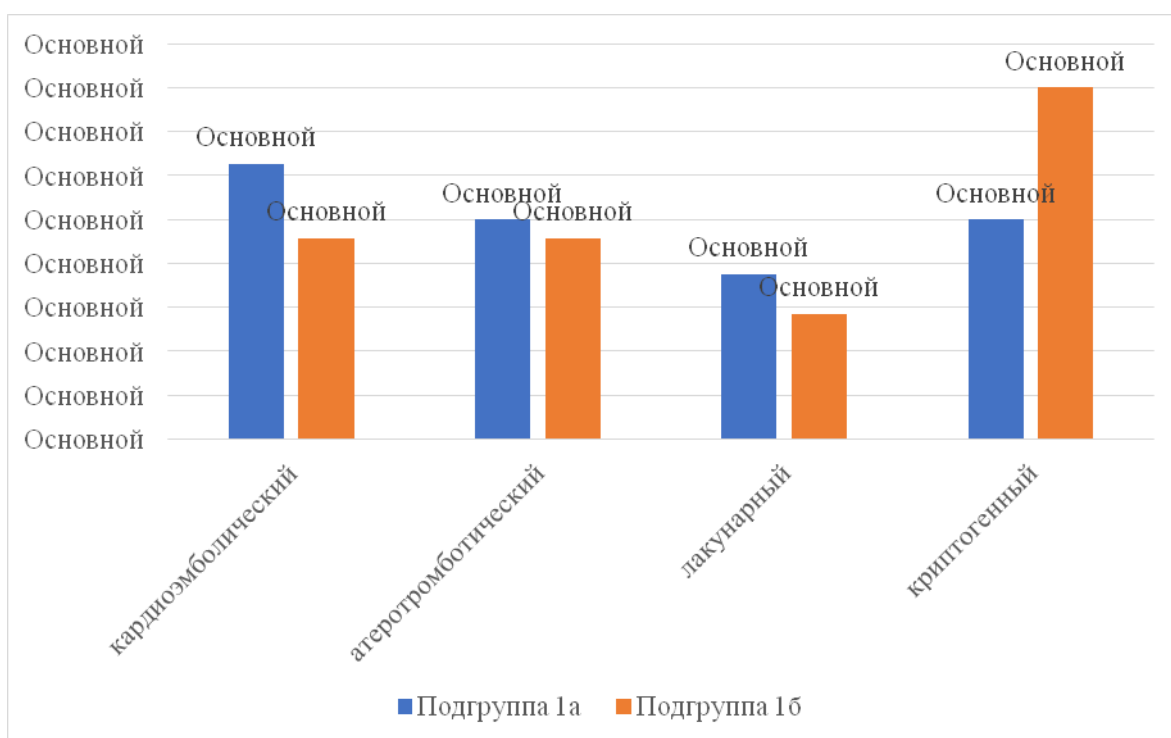
**Таблица 8**

**Патогенетические подтипы инсульта в подгруппах ранней и поздней визуализации**

Патогенетические подтипы инсульта	Подгруппа 1а (N=16)		Подгруппа 1б (N=35)		Группа 1 (N=51)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
кардиоэмболический	5	31,3	8	22,9	13	25,5
атеротромботический	4	25,0	8	22,9	12	23,5
лакунарный	3	18,8	5	14,3	8	15,7
криптогенный	4	25,0	14	40,0	18	35,3
Всего	16	100,0	35	100,0	51	100,0

Малое количество наблюдений в подгруппе 1а ограничивает применение статистических критериев. Как можно видеть, подгруппы 1а и 1б существенно не различаются по соотношению установленных патогенетических подтипов, за исключением того, что у пациентов подгруппы 1б чаще диагностировался инсульт «неустановленного подтипа» (40% против 25% в подгруппе 1а) (Рис. 19).

Наблюдается тенденция к более низким цифрам систолического и, в меньшей степени, среднего артериального давления в подгруппе 1а, чем в подгруппе 1б (Табл. 9); вероятность статистически значимых различий для систолического АД близка к границе достоверных значений.



**Рисунок 19. Патогенетические подтипы инсульта в подгруппах ранней и поздней визуализации, % пациентов**

**Таблица 9**

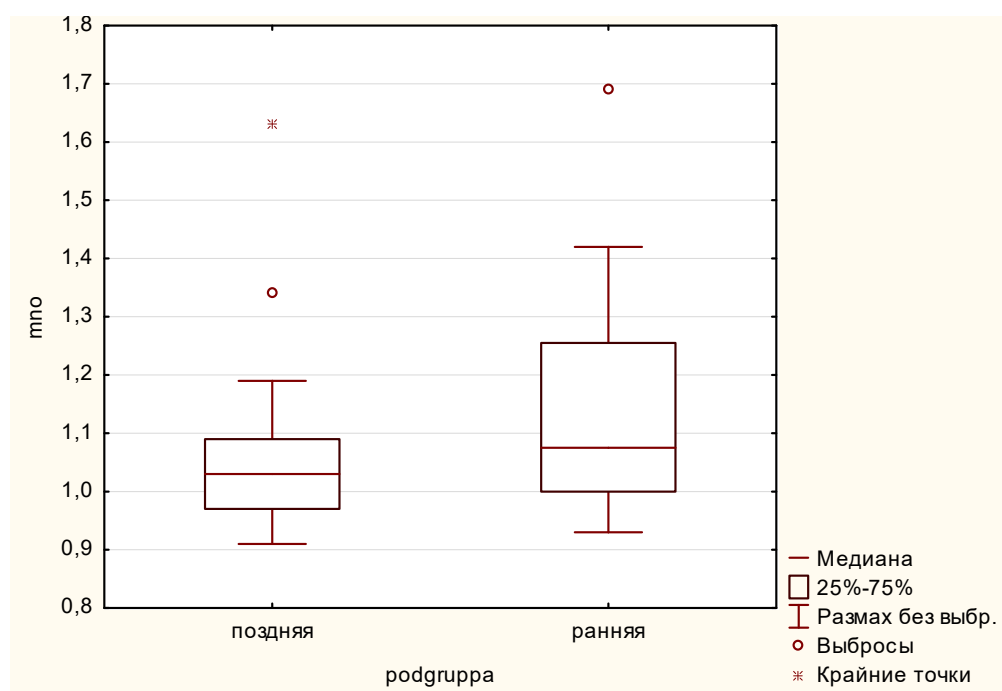
**Показатели артериального давления при поступлении у пациентов в группах «ранней» и «поздней» визуализации**

Показатели артериального давления	Подгруппа 1а (N=16)	Подгруппа 1б (N=35)	P
АД систолическое	153±28	170±30	0,066
АД диастолическое	89±10	93±11	0,24
АД среднее	111±11	119±17	0,098

Кроме того, следует отметить разницу в частоте случаев нормального АД и артериальной гипертензии в подгруппах: давление было нормальным в 5 из 16(31%) наблюдений с «ранней» визуализацией и лишь в 3 из 35 (8,6%) наблюдений в подгруппе с «поздней» визуализацией.



При этом точный критерий Фишера показывает значение  $p = 0,08$ . Достоверной разницы по уровню глюкозы и по частоте гипергликемии между подгруппами не выявлялось. Средние цифры содержания глюкозы крови составили  $6,9 \pm 2,8$  в 1а подгруппе и  $7,2 \pm 2,7$  в 1б подгруппе ( $p=0,68$ ). Уровень глюкозы свыше  $6,5$  ммоль/л выявлялся у 4 пациентов в подгруппе 1а (25%) и у 17 пациентов в подгруппе 1б (48%) (при вычислении точного критерия Фишера  $p=0,13$ ). Гипергликемия более  $8$  ммоль/л наблюдалась в подгруппах почти в равном соотношении (4 (25%) и 10 случаев (28%), соответственно,  $p=0,89$ ). Количество наблюдений повышенного фибриногена более  $5,15$  г/л значимо не различалось между группами (3 случая (18%) среди пациентов подгруппы 1а и 5 случаев (14%) среди пациентов подгруппы 1б,  $p=0,69$ ). Различий по средним значениям этого показателя ( $4,44 \pm 1,11$  и  $4,46 \pm 0,92$  г/л соответственно) также не выявлено ( $p=0,92$ ). Выявляется тенденция к более высоким значениям МНО у пациентов с «ранней» визуализацией:  $1,47 \pm 0,2$  против  $1,05 \pm 0,13$  у пациентов с «поздней» визуализацией,  $p=0,059$  (Рис. 20).



**Рисунок 20. Диапазон значений МНО у пациентов с «ранней» и с «поздней» визуализацией**

Баллы по шкале NIHSS при поступлении, выписке пациентов, а также

динамика баллов достоверно не различались между исследуемыми подгруппами (Табл. 10).

**Таблица 10**

**Значения критерия Уитни-Манна и р при сравнении тяжести по шкале NIHSS пациентов в подгруппах**

<b>Показатель NIHSS</b>	<b>U</b>	<b>P</b>
NIHSS при поступлении	246	0,59
NIHSS при выписке	220	0,28
NIHSS динамика	268	0,94

По индексу мобильности Ривермид при поступлении и выписке между подгруппами также не отмечалось значимых различий (Табл. 11).

**Таблица 11**

**Значения критерия Уитни-Манна и р при сравнении индекса Ривермид пациентов в подгруппах**

<b>Индекс Ривермид</b>	<b>U</b>	<b>P</b>
Индекс Ривермид при поступлении	267	0,92
Индекс Ривермид при выписке	182	0,24
Индекс Ривермид динамика	239	0,42

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе (учитывалась как пароксизмальная, так и постоянная форма) были выявлены у 5 пациентов (25%) из 1а подгруппы 1 и у 8 пациентов (18%) из 1 б подгруппы ( $p=0,51$ ).

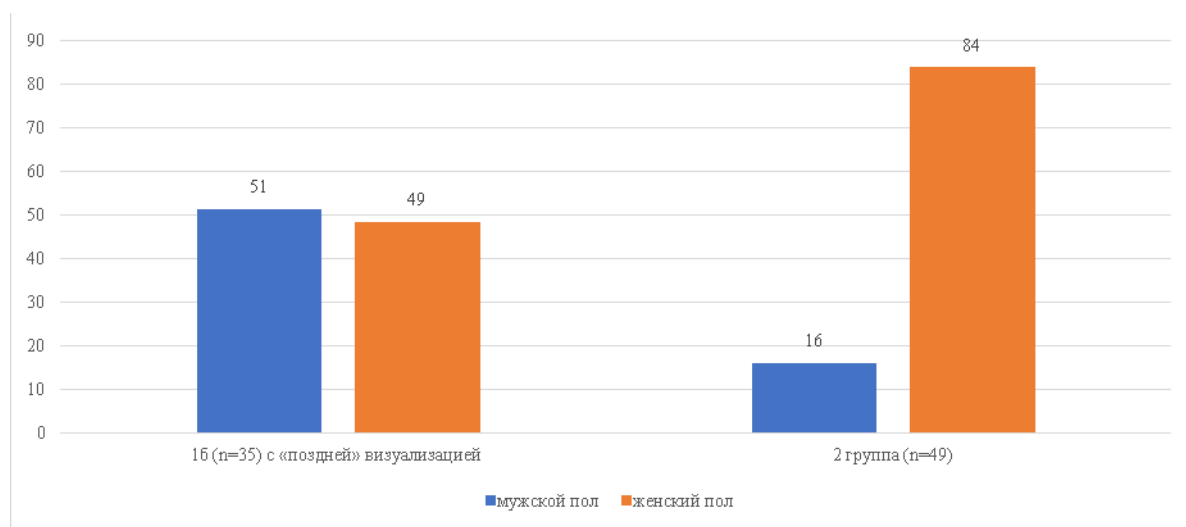
Тромбоз в зоне ультразвукового исследования выявлялся в 3 случаях в подгруппе «ранней» визуализации и в 1 случае в подгруппе «поздней». Стенозирующий атеросклероз (более 55%) выявлялся в 2 случаях (5 с учетом случаев выявленного атеротромбоза) в подгруппе 1а и в 6 случаях в подгруппе 1б.

Различия не были достоверными (при расчете точного критерия Фишера  $p=0,297$ ). По общему уровню выявленного атеросклероза (стенозирующего и нестенозирующего) подгруппы также достоверно не различались ( $p=0,53$ ).

### 3.3. Сопоставление основных показателей подгруппы пациентов с поздней визуализацией и группы визуализационно-негативных инсультов

С целью возможного выявления признаков, которые позволят оценить рациональность назначения повторной томографии, в рамках настоящего исследования был проведен сравнительный анализ основных показателей пациентов с поздней визуализацией – подгруппы 1б ( $n=35$ ) и пациентов группы 2 - «нейровизуализационно-негативных» инсультов ( $n=49$ ).

В группе 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) были 41 женщина (84%) и 8 мужчин (16%). В подгруппе 1б было 18 мужчин (51%) и 17 женщин (49%) (Рис. 21).



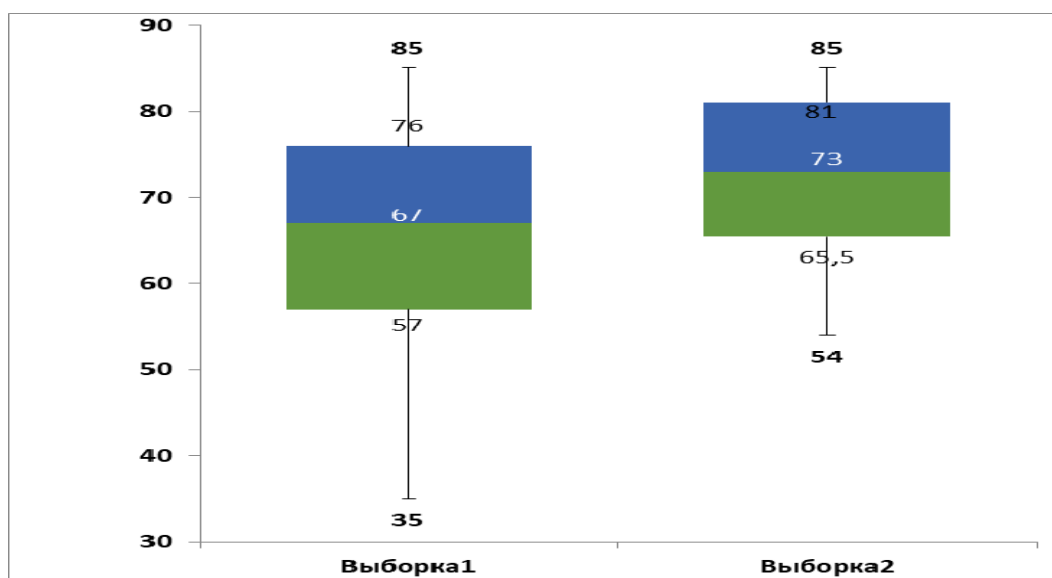
**Рисунок 21. Распределение пациентов по полу с «нейровизуализационно-негативным» инсультом и в подгруппе пациентов с поздней визуализацией, %**

Различия по количеству женщин у пациентов в группе с «нейровизуализационно-негативным» инсультом и подгруппе 1б (с поздней визуализацией) были статистически достоверными ( $p=0,004$ ,  $p < 0,05$ ), по

количеству мужчин статистически достоверных отличий между сравниваемыми выборками выявлено не было. Между анализируемыми выборками пациентов выявлено статистически достоверное различие по возрасту: пациенты группы 2 были младше (Рис. 22).

Средний возраст пациентов группы 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) составил  $65,7 \pm 12,5$  лет, тогда как среди пациентов 16 подгруппы (с поздней визуализацией) –  $71,4 \pm 9,2$  лет ( $p=0,027$ ,  $p < 0,05$ ).

Отмечается статистически недостоверная разница с тенденцией к большей встречаемости случаев повторного инсульта во второй группе. Так, повторные инсульты были диагностированы у 12 (24,4%) пациентов группы 2 и у 4 (11,5%) пациентов подгруппы 16. В подгруппе «поздней» визуализации выявлено 14 стволовых (40%) и 21 пациент (60%) с полушарным инсультом. Среди пациентов группы 2 преобладали стволовые инсульты (29 пациентов, 59%), тогда как полушарные выявлены у 20 (41%) пациентов, различие между анализируемыми выборками было статистически недостоверным ( $p=0,88$ ).



**Рисунок 22. Средний возраст, его стандартное отклонение и максимальные значения в группе пациентов с «нейровизуализационно-негативным» инсультом (выборка 1) и в подгруппе пациентов с поздней визуализацией (выборка 2)**

Распределение пациентов в анализируемых выборках в зависимости от патогенетического подтипа инсульта представлено в таблице 12 и на рисунке 23.

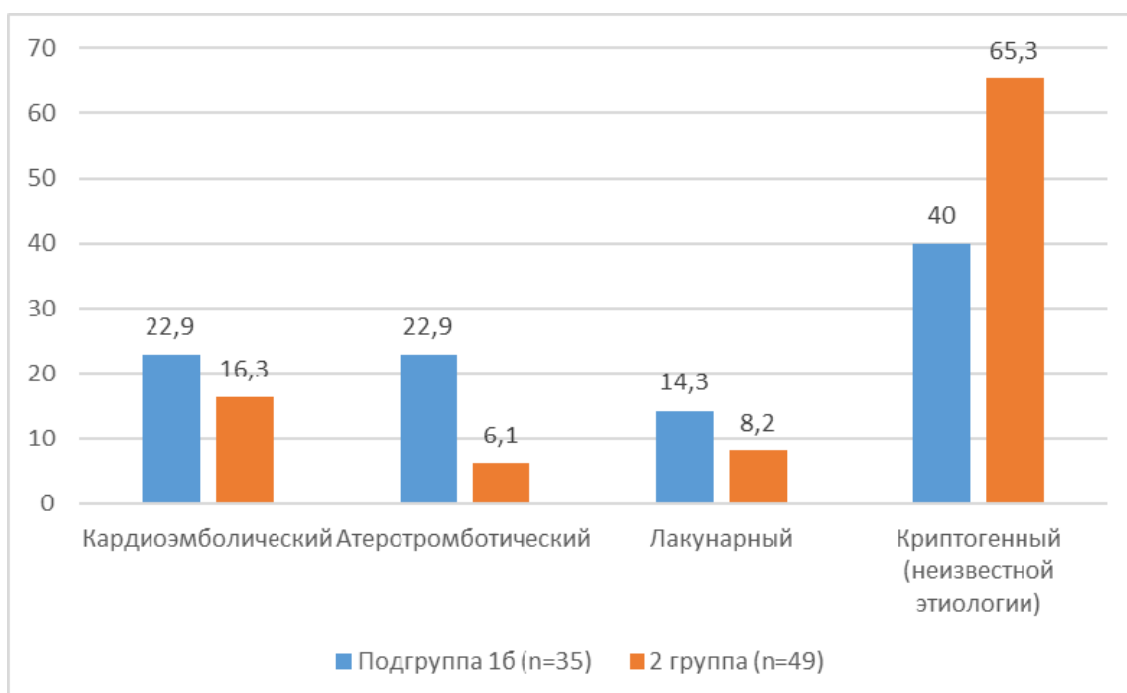
**Таблица 12**

**Патогенетические подтипы инсульта в группе 2 и подгруппе 1б (без учета случаев гемодинамического инсульта), абс. число и %**

Патогенетические подтипы инсульта	1б подгруппа (n=35)		2 группа (n=49)	
	Абс.	%	Абс.	%
Кардиоэмболический	8	22,9	8	16,3
Атеротромботический	8	22,9	3	6,1
Лакунарный	5	14,3	4	8,2
Криптогенный	14	40,0	32	65,3
Всего	35	100,0	47	95,9

Согласно данным, представленным в таблице 12 и на рисунке 24, у пациентов второй группы достоверно чаще диагностировался инсульт «не установленного подтипа» (65,3% против 40% в 1б подгруппе) и реже атеротромботический подтип (6,1% против 22,9% в 1б подгруппе).

Низкий процент наблюдений атеротромботического и лакунарного подтипов во второй группе (6,1% и 8,2% соответственно) не позволяет применить статистические критерии для оценки достоверности различий.



**Рисунок 23. Патогенетические подтипы инсульта в группе 2 и подгруппе 16 (без учета случаев гемодинамического инсульта), %**

В обеих анализируемых выборках у большинства пациентов при поступлении отмечалась артериальная гипертензия. Нормальное артериальное давление наблюдалось у 3 из 35 (8,6%) пациентов из 16 подгруппы и у 9 (18,4%) пациентов второй группы. Достоверные различия в значениях систолического, диастолического и среднего артериального давления между пациентами анализируемых выборок не выявлены (Табл. 13).

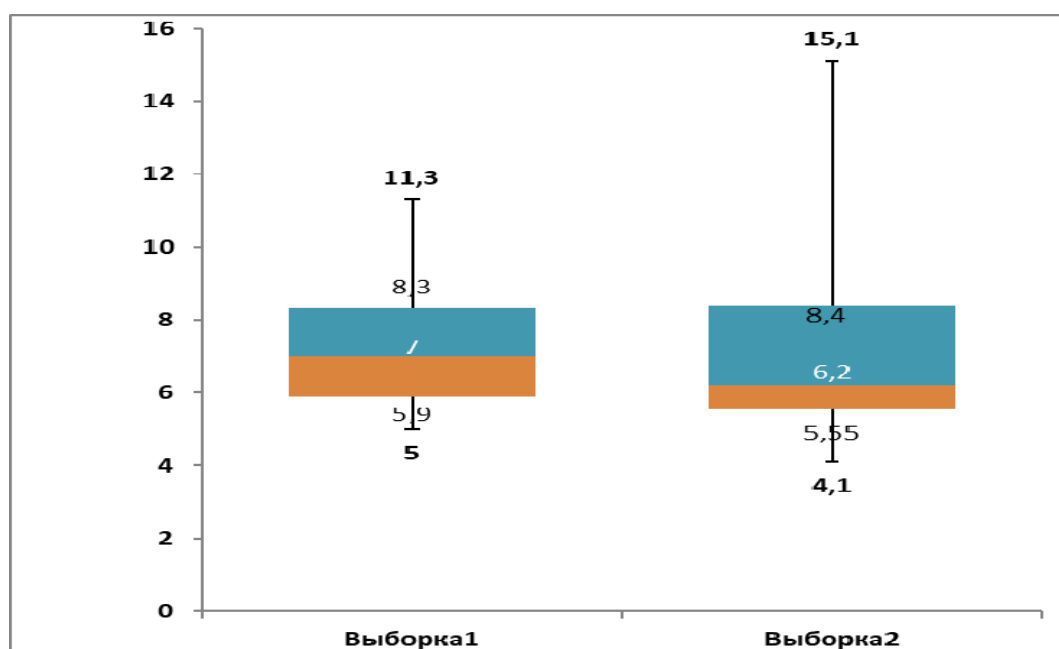
**Таблица 13**

**Показатели артериального давления при поступлении у пациентов в группе 2 и подгруппе 16, ср. значение по группе**

Показатель	16 подгруппа	2 группа	P
АД систолическое	170±30	163±32	0,61
АД диастолическое	93±11	94±21	0,84

Показатель	1б подгруппа	2 группа	P
АД среднее	119±17	117±22	0,72

При этом значения содержания глюкозы крови между выборками имеют небольшое, но статистически достоверное различие (рис. 24). Так, в 1б подгруппе средний показатель глюкозы в плазме крови составил  $7,2 \pm 2,7$  ммоль/л (min 5 ммоль/л, max 11,3 ммоль/л, Me 7), тогда как среди пациентов группы 2 этот показатель составил  $6,2 \pm 1,5$  ммоль/л (min 4,1 ммоль/л, max 15,1 ммоль/л, Me 6,2) ( $p=0,041$ ).

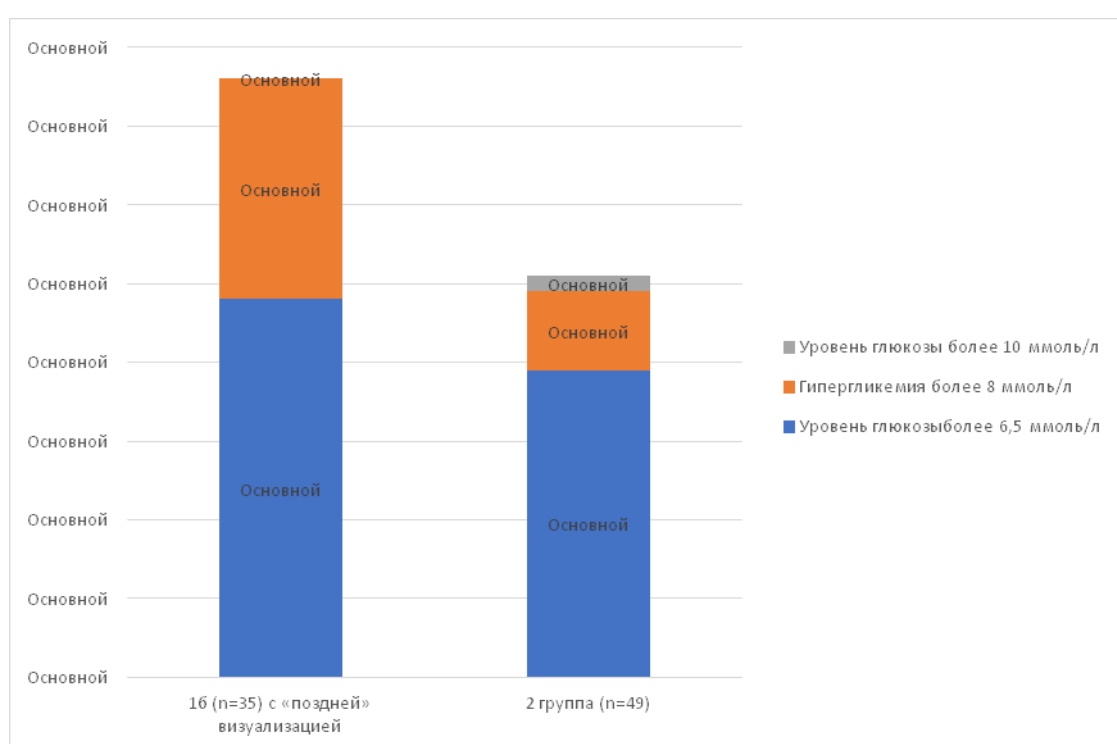


**Рисунок 24. Средний показатель глюкозы в плазме крови, его стандартное отклонение и максимальные значения в группе пациентов с «нейровизуализационно-негативным» инсультом (выборка 2) и в подгруппе пациентов с поздней визуализацией (выборка 1)**

Уровень глюкозы более 6,5 ммоль/л выявлялся в анализируемых выборках почти в равном соотношении: у 17 пациентов в подгруппе 1б (48%) и 18 пациентов во 2 группе (39%). Гипергликемия более 8 ммоль/л наблюдалась у 10

пациентов 16 подгруппы (28%) и 5 пациентов во 2 группе (10%) ( $p=0,031$ ). Следует также отметить, что значения более 10 ммоль/л наблюдались у 1 пациента (2%) 2 группы (Рис. 25).

Количество наблюдений повышенного фибриногена более 5,15 г/л значительно не различалось между анализируемыми выборками пациентов: 5 случаев (14%) среди пациентов подгруппы 16 и 8 случаев (16%) среди пациентов группы 2 ( $p=0,71$ ). Статистически достоверных различий между средними значениями этого показателя в анализируемых выборках пациентов ( $4,46\pm 0,92$  г/л и  $4,4\pm 1,9$  г/л соответственно) также не выявлено ( $p=0,91$ ).



**Рисунок 25. Распределение пациентов в группе 2 и подгруппе 16 в зависимости от уровня глюкозы плазмы крови, %**

Баллы по шкале NIHSS и значение МНО при поступлении, выписке пациентов, а также динамика баллов достоверно не различались между исследуемыми выборками пациентов.

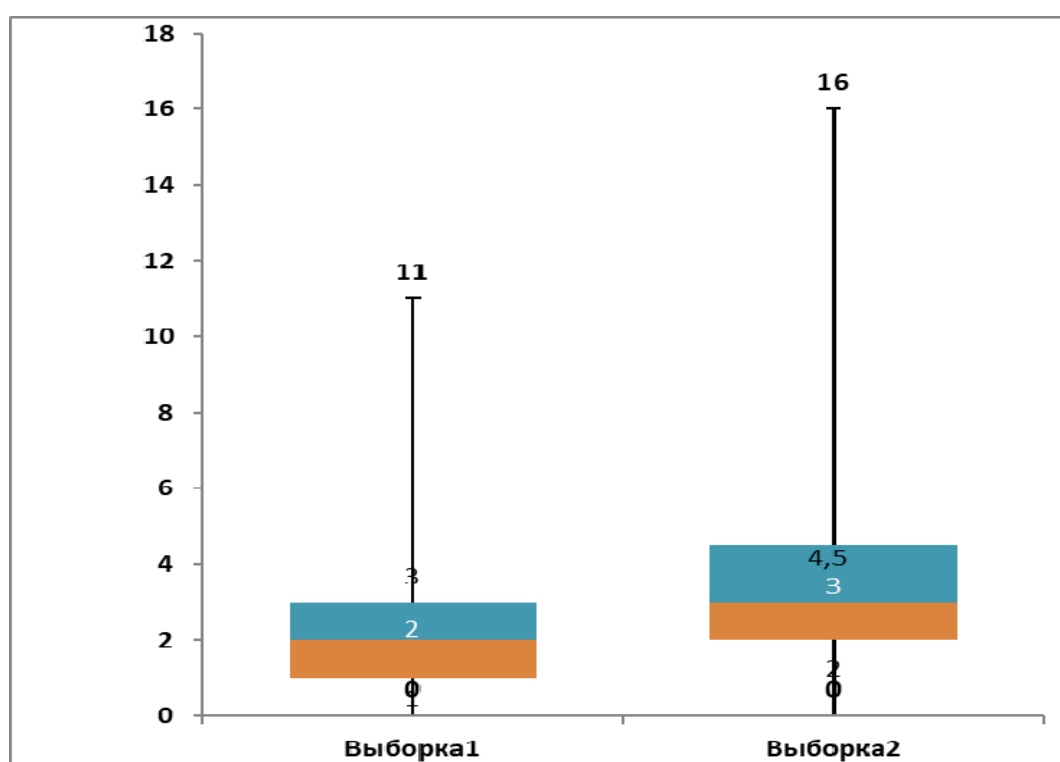
По индексу мобильности Ривермид между группами отмечается различие при поступлении (Рис. 26) и статистически незначимая тенденция различий



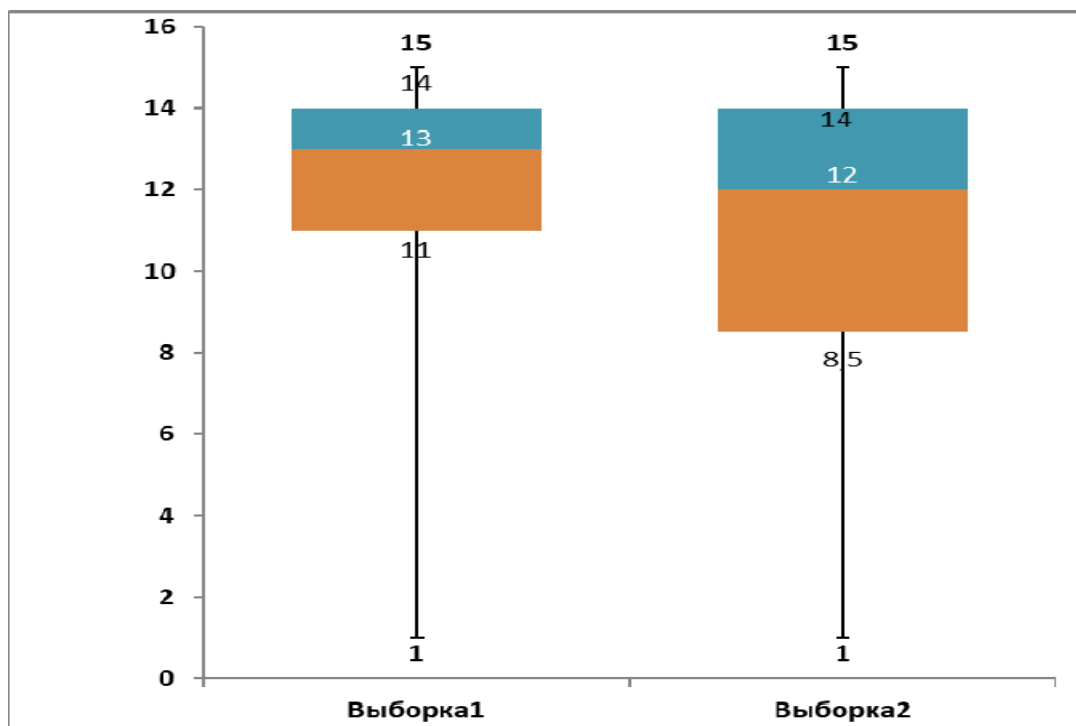
вариабельности значений при выписке (Рис. 27).

Значения индекса при поступлении выше в 1б подгруппе –  $3,9 \pm 3,8$  (min 0, max 16, Me 3) против  $2,8 \pm 2,4$  во 2 группе пациентов (min 0, max 11, Me 2), но не имеет статистически достоверных отличий ( $p=0,067$ ).

Однако, за счет лучшей динамики при выписке наблюдается тенденция к более высокому баллу во второй группе –  $11,6 \pm 3,3$  (min 1, max 15, Me 13) против  $10,5 \pm 4,3$  в 1б подгруппе (min 1, max 15, Me 12) без статистически достоверных отличий ( $p=0,069$ ).



**Рисунок 26. Графики распределения значений индекса мобильности Ривермид при поступлении в группе пациентов с «нейровизуализационно-негативным» инсультом (выборка 1) и в подгруппе пациентов с поздней визуализацией (выборка 2) (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)**



**Рисунок 27. Графики распределения значений индекса мобильности Ривермид при выписке в группе пациентов с «нейровизуализационно-негативным» инсультом (выборка 1) и в подгруппе пациентов с поздней визуализацией (выборка 2) (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)**

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе были выявлены у 8 пациентов (18%) из 1 б подгруппы и 9 пациентов (18%) из группы 2 ( $p=0,95$ ). Тромбозы в зоне ультразвукового исследования выявлялся только в 1 случае в подгруппе «поздней» визуализации. Стенозирующий атеросклероз (более 55%) выявлялся в 6 (17,1%) случаях в подгруппе 1б и в 6 (12,3%) случаях во второй группе. Различия между анализируемыми выборками не выявлены ( $p=1,0$ ). По общему уровню выявленного атеросклероза (стенозирующего и нестенозирующего) подгруппы также достоверно не различались ( $p=1,0$ )

#### **3.4. Анализ сроков проведения первичного и повторного исследования у пациентов в рассматриваемых группах и подгруппах**

С целью оценки оптимальных сроков повторного исследования в рамках настоящего исследования был проведен анализ сроков проведения первичного и повторного исследования у пациентов в рассматриваемых группах и подгруппах.

Частоты проведения томографического исследования в первые 6, 12 часов и первые 24 часа после развития симптомов в анализируемых группах представлены в таблице 14.

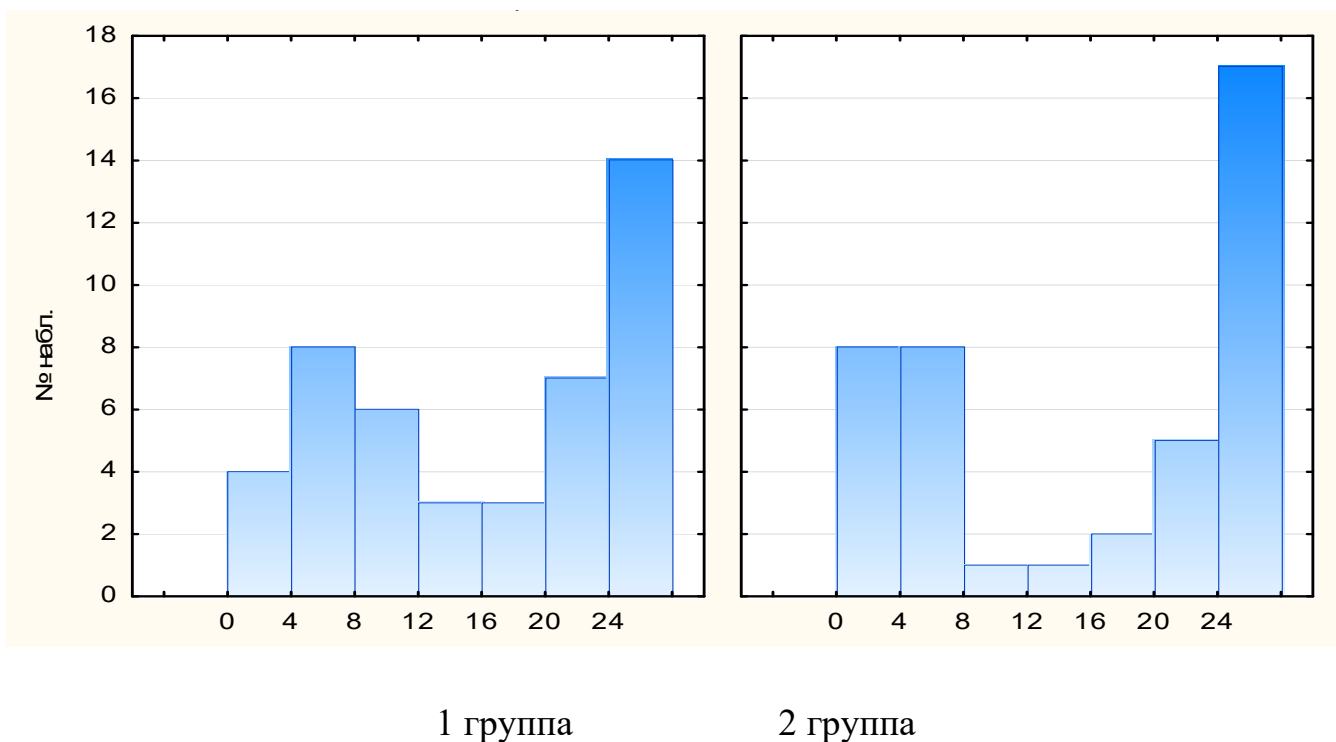
**Таблица 14**

**Количество проведенных томографических исследований в различные сроки от начала клинической симптоматики**

Время проведения томографического исследования после развития симптомов	1 группа (n=51)		2 группа (n=49)		P
	Абс. число	%	Абс. число	%	
6 часов	7	13,7	13	26,5	0,066
12 часов	14	27,5	18	36,7	0,22
24 часа	27	52,9	24	49,0	0,89

Не выявлено статистически достоверное отличие между сроками первичной нейровизуализации от момента развития клинической симптоматики среди пациентов первой (в среднем 33,3 час) и второй (в среднем 34,7 часа) групп ( $p=0,86$ ).

Можно отметить, что в группе с нейровизуализационно-негативным инсультом несколько большее количество первичных исследований было проведено в более ранние сроки (Рис. 28).



**Рисунок 28. Распределение случаев по времени первичной нейровизуализации (4-часовые промежутки в пределах первых суток) в первой (слева) и второй (справа) группе**

Следует учесть, что не во всех случаях удалось установить время начала клинической симптоматики: в 8 случаях инсульт развился ночью во сне, в 2 случаях пациент найден лежащим, сбор анамнеза затруднен из-за нарушений речи. Эти случаи не учитывались в статистических расчетах при анализе сроков первичного обследования.

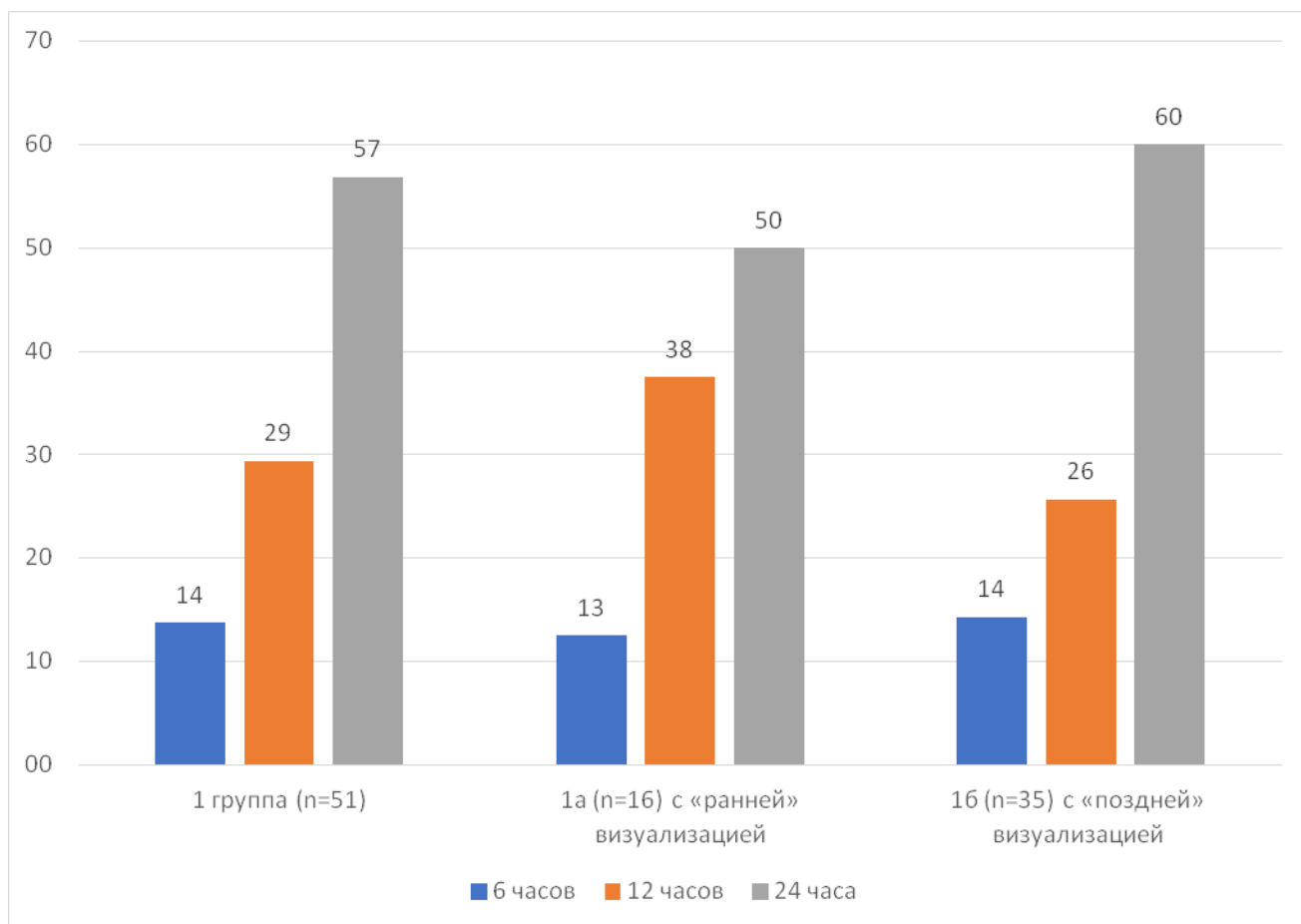
Не выявлено статистически достоверное отличие между сроками первичной нейровизуализации на уровне приемного отделения от момента развития клинической симптоматики между 1а (в среднем 30,5 часа) и 1б (в среднем 34,7 часа) подгруппами ( $p=0,74$ ) (Табл. 15).

**Количество проведенных томографических исследований в различные сроки от начала клинической симптоматики в подгруппах с «ранней» и «поздней» визуализацией (без учета случаев начала симптоматики во сне)**

Сроки проведения томографических исследований от начала клинической симптоматики	Подгруппа 1а (N=16)		Подгруппа 1б (N=35)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
6 часов	2	12,5	5	14,3	0,38
12 часов	6	37,5	9	25,7	0,45
24 часа	8	50,0	21	60,0	0,87

Как и при сравнении времени обследования пациентов основных групп, те случаи, когда инсульт развился во сне, или же было невозможно уточнить время начала клинической симптоматики, были исключены из статистических расчетов. Так, среди пациентов подгрупп 1а и 1б наибольшее количество проведенных томографических исследований зафиксировано в период более 24 часов от начала клинической симптоматики (50% и 60% соответственно) (Рис. 29).

В подгруппе «ранней» визуализации только в 3 случаях (19%) выявлялось стволовое поражение, тогда как в 13 (81,2%) случаях подтвержден полушарный очаг; в подгруппе «поздней» визуализации выявлено 14 стволовых (40%) и 21 полушарных инсультов.



**Рисунок 29. Количество проведенных томографических исследований в различные сроки от начала клинической симптоматики в подгруппах с «ранней» и «поздней» визуализацией (без учета случаев начала симптоматики во сне), % пациентов**

Точный критерий Фишера не показал достоверного статистического различия между группами. Несмотря на это, следует отметить, что лишь 18% из всех нейровизуализационно подтвержденных стволовых ОНМК было выявлено при КТ в ранние сроки, в свою очередь для полушарных инсультов этот показатель составил 38%.

### **Заключение к 3 главе**

Таким образом, можно отметить основные выявленные в процессе исследования результаты.

Определение соотношения тяжести клинической симптоматики при поступлении в стационар и при выписке из стационара среди пациентов с первично-негативными нейровизуализационными исследованиями с группой пациентов, имеющих ишемические изменения на нативных снимках, показало, что пациентов первой группы отличало несколько более тяжелое состояние при поступлении по шкале NIHSS ( $p=0,023$ ). Баллы по шкале NIHSS при выписке пациентов достоверно не различались между исследуемыми группами ( $p=0,195$ ). Значения индекса мобильности Ривермид при поступлении достоверно выше ( $p=0,023$ ) в первой группе, однако, за счет лучшей динамики при выписке наблюдается тенденция к более высокому баллу мобильности Ривермид во второй группе ( $p=0,073$ ).

Определение наиболее частой локализации ишемических очагов в зависимости от выявляемости острых ишемических изменений на нативных снимках показало, что среди пациентов группы 2 преобладали стволовые инсульты, в то время как в группе 1 преобладали полушарные ( $p=0,01$ ). У пациентов второй группы почти вдвое чаще диагностировался инсульт «не установленного подтипа» и в четыре раза реже – атеротромботический подтип.

Определение преобладания половых и возрастных особенностей в сопоставлении с выявляемостью острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что в группе 1 (с «нейровизуализационно-позитивным» инсультом) несколько преобладали мужчины, в группе 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) было значительно больше женщин. Различия по полу среди пациентов в группе с «нейровизуализационно-негативным» инсультом были статистически достоверными ( $p=0,00006$ ,  $p < 0,05$ ). Между анализируемыми группами пациентов выявлено различие по возрасту: пациенты первой группы были статистически достоверно старше ( $p=0,038$ ,  $p < 0,05$ ).

Определение влияния АД на выявляемость острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что в обеих группах у большинства пациентов при

поступлении отмечалась артериальная гипертензия. Достоверные различия в значениях систолического, диастолического и среднего артериального давления между группами пациентов не выявлены. Влияние значений МНО по группам не выявлено ( $p=0,37$ ). По общему уровню выявленного атеросклероза (стенозирующего и нестенозирующего) группы достоверно не различались ( $p=0,188$ ).

Определение влияния уровня глюкозы и фибриногена при поступлении в стационар на выявляемость острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что значения содержания глюкозы крови между группами имеют небольшое, но достоверное различие ( $p=0,03$ ). Анализ частот встречаемости значений показывает, что в первой группе чаще наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л ( $p=0,022$ ). Количество наблюдений повышенного фибриногена более 5,15 г/л значимо не различалось между группами. Статистически достоверных различий по средним значениям этого показателя также не выявлено ( $p=0,74$ ).

Определение сроков и частоты проведения нативных нейровизуализационных исследований у пациентов, поступающих в стационар с подозрением на ОНМК по ишемическому типу, показало, что между сроками первичной нейровизуализации от момента развития клинической симптоматики среди пациентов первой и второй групп не было выявлено статистически значимого отличия ( $p=0,86$ ). Можно отметить, что в группе с нейровизуализационно-негативным инсультом несколько большее количество первичных исследований было проведено в более ранние сроки.



## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящее время лечение острого ишемического инсульта требует срочного вмешательства и организованной многопрофильной помощи. Первые часы после начала инсульта часто отображают траекторию развития неврологического нарушения, осложнений и исходов. Диагностика сосудистых заболеваний головного мозга начинается с нейровизуализации, которая является важным инструментом в оценке и дальнейшем лечении при подозрении на острый ишемический инсульт [16]. Помимо отображения анатомических структур, новейшие методы нейровизуализации могут пролить свет на лежащую в основе гемодинамику и патофизиологию. Большинству пациентов, перенесших инсульт, проводят по крайней мере одно исследование головного мозга во время их госпитализации, в первую очередь для диагностических целей при поступлении. Нейровизуализация в оценке острого инсульта используется для дифференциации кровоизлияния от ишемического инсульта, для оценки степени повреждения головного мозга и выявления сосудистого поражения, ответственного за инсульт [95].

Цели комплексной визуализации у пациентов с острым ишемическим инсультом заключаются в том, чтобы быстро поставить точный диагноз, облегчить сортировку, расширить когорту лечения, оптимизировать индивидуальный результат и разработать стратегию вторичных мер профилактики. Визуализация головного мозга играет ключевую роль в предоставлении дополнительной информации об осложнениях после инсульта [24]. С логистической точки зрения протокол передовой практики в каждом учреждении различается и зависит от доступных методов визуализации, предпочтений врачей, возможностей вмешательства и временных ограничений.

Мультимодальная компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), включая перфузионную визуализацию, могут отличить мозговую ткань, пораженную необратимым инфарктом, от той, которую

потенциально можно спасти, тем самым позволяя выбирать пациентов, которым реперфузионная терапия может помочь. Современные технологии нейровизуализации также позволяют выявлять пациентов с высоким риском геморрагической трансформации или тех, кому лечение может навредить или маловероятно, что оно принесет пользу. В связи с чем при поступлении в приемный покой всем пациентам с подозрением на инсульт проводится визуализация головного мозга [87]. Первичную визуализацию инсульта можно выполнить с помощью КТ без контраста или МРТ, чтобы отличить геморрагический от ишемического инсульта, определить размер и локализацию. Мультимодальные КТ и МРТ определяют гемодинамику ишемического инсульта, что может быть использовано для принятия решений о лечении и прогнозирования ожидаемых результатов. Неконтрастная КТ является наиболее широко используемым инструментом визуализации первой линии у пациентов с острым инсультом и рекомендуется в качестве начального режима визуализации. Использование неконтрастной КТ для обнаружения кровотечения имеет преимущество быстрого получения данных и широкой доступности. Однако неконтрастная КТ имеет специфичность от 56% до 100% и низкую чувствительность (от 20% до 75%) для обнаружения ранних ишемических изменений (в пределах 6-8-часового окна), особенно у пациентов с ишемией задней черепной ямки [14].

Признаки поражения мозга в острую фазу инсульта быстрее и точнее выявляются при МРТ в режиме диффузионно-взвешенного изображения (ДВИ), чем при КТ [22], поскольку режим ДВИ способен обнаружить острый очаг ишемии в пределах нескольких минут от инициации симптоматики. Примерно у 15% пациентов эти изменения выявляются в пределах 8 ч, у 90% – в пределах 24 ч. [56]. МРТ считается лучшим методом визуализации для выявления раннего ишемического повреждения головного мозга (менее 6 часов от начала) с чувствительностью от 91% до 100% и специфичностью от 86% до 100%. МРТ также помогает исключить внутричерепное кровоизлияние и предсказать

геморрагическую трансформацию [76].

Тем не менее до 25-30% пациентов с отсутствием очагов ишемического инсульта на первичных нейровизуализационных снимках в дальнейшем обнаруживают острые ишемические очаги в задних отделах мозга. Это связано с тем, что в отличие от внутренней сонной артерии, которая дает начало многим более мелким ветвям, билатеральные позвоночные артерии соединяются в базилярную артерию, которая кровоснабжает ствол мозга, затылочные доли и таламус. Анатомическая и функциональная сложность структур ствола головного мозга может затруднить локализацию клинических признаков и идентификацию очага инфаркта в задней черепной ямке. В связи с этим в последнее время широко обсуждается наличие ложноотрицательных нейровизуализационных данных при проведении нативных исследований [66]. В нашем исследовании стволовая локализация инсульта оказывала статистически достоверное влияние на невыявляемость ишемического инсульта на КТ, тогда как в группе с нейровизуализационно подтвержденными инсультами преобладали полушарные инсульты ( $p=0,01$ ) [1, 3, 4].

Часто происходит подмена диагноза ишемического инсульта с ошибочной трактовкой состояния как транзиторной ишемической атаки. В дальнейшем эти пациенты не получают нужного объема медицинской помощи, не проходят медико-социальную экспертизу и не занимаются профилактикой повторного инсульта. С другой стороны, обнаружение ишемических изменений по данным нейровизуализационных исследований на нативных снимках при поступлении в стационар всегда трактуется как ишемический инсульт, хотя по данным литературы до 35% пациентов с транзиторными ишемическими атаками на первичных снимках имеют ишемические очаги [100]. В связи с этим остается актуальным вопрос о своевременности диагностики ишемических поражений головного мозга и о ложноотрицательных нейровизуализационных данных при диагностике инсульта. Без надлежащего клинического контекста или адекватного опыта визуализация может вводить в заблуждение, причинять вред и напрасно

тратить время и ресурсы, однако визуализация часто ускоряет принятие клинических решений. Кроме того, необходимо отметить, что ишемизированная ткань мозга перестает работать в считанные секунды и подвергается некрозу уже через 5 минут после полного отсутствия снабжения кислородом и глюкозой, по сравнению с 20-40 минутами в других частях тела. Некоторые области особенно подвержены ишемии, феномену, известному как избирательная уязвимость. При этом задержка в постановке диагноза может привести к необратимым повреждениям, поскольку ткань мозга теряется с каждой минутой промедления [120]. Хотя КТ по-прежнему является предпочтительным методом визуализации при раннем лечении острого инсульта, МРТ в режиме ДВИ более чувствительна, чем КТ без контраста.

В нашем исследовании производилась оценка выявляемости очагов на КТ в интервалах 6, 12, 24 часов от момента инициации клинической симптоматики. Статистически достоверных отличий по этим критериям мы не обнаружили.

Также в настоящем исследовании была предпринята попытка оценки зависимости нейровизуализационной выявляемости ишемического очага от клинической картины и сроков развития локализации очага ишемии. Согласно поставленной цели по оценке факторов, влияющих на выявление или невыявление очага инсульта при «первичном» компьютерно-томографическом исследовании, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от обнаружения очага ОНМК на первичных нейровизуализационных снимках: нейровизуализационно-позитивные (группа 1 – 51 случай (51%) и нейровизуализационно-негативные (группа 2 – 49 случаев (49%)). В группе 1 (с «нейровизуализационно-позитивным» инсультом) несколько преобладали мужчины: 28 мужчин (55%) и 23 женщины (45%), в группе 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) было значительно больше женщин: 41 женщина (84%) и 8 мужчин (16%). [1].

Половые различия в развитии и течении ишемического инсульта зависят от возраста пациента, поскольку влияние пола на риск и исход инсульта меняется на

протяжении всей жизни. В детстве и в раннем взрослом возрасте у мужчин выше, чем у женщин, частота ишемического инсульта и хуже функциональные исходы. В среднем возрасте частота ишемического инсульта у женщин начинает увеличиваться одновременно с наступлением менопаузы и снижением активности женских половых гормонов. После среднего возраста частота инсульта продолжает расти у женщин, при этом есть некоторые сообщения о более высокой частоте инсульта у пожилых женщин (возраст > 85 лет) по сравнению с пожилыми мужчинами [155]. Сложная взаимосвязь между возрастом и полом затрудняет оценку половых различий в определении смертности от инсульта. В многочисленных исследованиях сообщается о более высокой смертности у женщин с ишемическим инсультом, однако половые различия в возрасте пациентов, перенесших инсульт, представляют собой серьезную проблему. Хотя женский пол не может независимо предсказывать смертность, важно предположить, что женщины с инсультом подвергаются более высокому риску летального исхода, чем мужчины. Следовательно, стратификация результатов клинических исследований по полу имеет решающее значение для определения зависимости соотношения риск / польза [139].

Поскольку большинство пациентов с ишемическим инсультом выживают, функциональный исход у выживших после инсульта является основным определяющим фактором общего бремени болезни. Половые различия в функциональных исходах после ишемического инсульта хорошо описаны, с неопровержимыми доказательствами более плохих функциональных исходов и снижения качества жизни у пациентов женского пола. Важно отметить, что эти половые различия сохраняются после поправки на искажающие факторы, указывая на то, что женский пол может быть независимым фактором риска плохого функционального результата и ухудшения качества жизни после ишемического инсульта. Кроме того, пожилые женщины, как правило, имеют более низкий исходный функциональный статус до инсульта, что приводит к их частому исключению из клинических испытаний и увеличению вероятности

недооценки терапевтического эффекта. Эти половые различия в эпидемиологии инсульта, вероятно, связаны как с социально-экономическими, так и с биологическими различиями. Несколько социально-экономических факторов риска неблагоприятных исходов инсульта значительно чаще встречаются у женщин. Другие факторы, включая половые различия в распознавании симптомов инсульта и клинической помощи, были всесторонне рассмотрены в других источниках [97, 112].

В нашем случае среди пациентов группы 2 были выявлены статистически достоверные различия по полу ( $p = 0,00006$ ,  $p < 0,05$ ) и возрасту (пациенты с «нейровизуализационно-негативным» инсультом были моложе) ( $p = 0,038$ ,  $p < 0,05$ ) [2]. Сам по себе возраст является значительным немодифицируемым фактором риска ишемического инсульта. Поскольку женщины с инсультом, как правило, старше мужчин, половые различия в частоте инсультов и исходах инсульта могут быть частично объяснены возрастными различиями в модифицируемом профиле факторов риска у пациентов мужского и женского пола [140]. Полученные результаты сопоставимы со сведениями мировой литературы [57, 87, 187].

Своевременная диагностика и контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний являются приоритетной задачей для адекватной первичной и вторичной профилактики инсульта. Гипертония, фибрилляция предсердий и сахарный диабет являются наиболее частыми факторами риска острых цереброваскулярных событий. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца чаще встречаются у пациентов с кардиоэмболическим инфарктом мозга, артериальной гипертензией и диабетом; у пациентов с лакунарным инсультом в анамнезе зачастую есть заболевания периферических сосудов, гипертония, диабет; перенесенные преходящие ишемические атаки в основном встречаются у пациентов с атеротромботическим инфарктом.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее частым изменяемым фактором риска инсульта, при этом снижение артериального давления (АД)

связано с уменьшением частоты рецидивов инсульта. Гипертония присутствует у 84% пациентов с острым инсультом, и лишь у меньшей части пациентов АД ниже типичных значений в контексте церебральной ишемии. Исходы обычно хуже у тех, кто обращается с низким или сильно повышенным АД [132]. В нашем случае АГ встречалась у большинства пациентов обеих групп при поступлении, но достоверные различия в значениях систолического, диастолического и среднего АД между группами пациентов не выявлены [3].

Экстракраниальный или интракраниальный атеросклероз крупных артерий часто называют потенциальной этиологической причиной ишемического инсульта и транзиторной ишемической атаки. При вертебробазилярном атеросклерозе, а также при бессимптомном атеросклерозе сонных артерий модификация факторов риска является основным методом лечения. Наличие окклюзии церебральной артерии может иметь критическое значение для принятия решения о лечении, особенно если рассматривается внутриартериальный тромболизис. Тем не менее, учитывая высокую распространенность атеросклероза крупных артерий в общей популяции, определение того, действительно ли выявленное атеросклеротическое поражение является причиной симптоматики пациента, может быть затруднено. В нашем случае стенозирующий и окклюдизирующий атеросклероз БЦА в анамнезе не влиял на выявляемость ишемического инсульта по данным нейровизуализации [3].

Шкала инсульта NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) или «Шкала инсульта Национального института здоровья» базируется на неврологическом обследовании и используется для оценки влияния острого инфаркта мозга на уровни сознания, количественно определяя тяжесть инсульта. Пациентов первой группы отличало несколько более тяжелое состояние при поступлении при оценке по шкале NIHSS. Баллы по шкале NIHSS выше 5 имели 24 (47%) пациента из первой группы и 13 (26,5%) пациентов из группы 2 ( $p = 0,034$ ). Баллы по шкале NIHSS при выписке пациентов достоверно не различались между исследуемыми группами ( $p=0,195$ ).

Фибриноген является жизненно важным фактором свертывания крови и неактивным предшественником фибрина. Помимо своей роли в коагуляции, фибриноген играет важную роль в системном воспалении. Уровни фибриногена могут быть выше у пациентов с инсультом по сравнению с пациентами без инсульта. Высокий уровень фибриногена может увеличить риск инсульта и, как следствие, ухудшить исход [125]. Согласно данным исследования у пациентов с ишемическим инсультом средний уровень фибриногена был выше 4 г/л. Анализ подтипов инсульта показывает, что пациенты с неустановленной причиной инсульта и пациенты с атеросклеротическим инсультом имели значительно более высокий средний уровень фибриногена по сравнению с пациентами с другими типами инсульта. Статистически достоверных различий по средним значениям фибриногена между 1 и 2 группами ( $4,5 \pm 1,0$  и  $4,4 \pm 1,9$  г/л соответственно) не выявлено ( $p=0,74$ ) [2]. Полученные результаты подтверждают данные исследования Reucheva M., где также наблюдалась значимая связь между уровнем фибриногена и наличием ишемических поражений на КТ головного мозга [148].

МНО используется для оценки коагуляции (риск кровотечения или тромбообразования). В нашем случае значения МНО статистически достоверного влияния на выявляемость очага ишемии не показало. Разницы средних значений этого показателя между группами также не выявлено ( $p=0,37$ ) [2, 21].

Сахарный диабет является общепризнанным фактором риска инсульта. Существует значительное количество клинических и экспериментальных данных, показывающих взаимосвязь между диабетом и инсультом. Сахарный диабет может вызывать патологические изменения в кровеносных сосудах в различных местах и может привести к инсульту при прямом поражении сосудов головного мозга. Кроме того, смертность выше, а постинсультные исходы хуже у пациентов с инсультом с неконтролируемым уровнем глюкозы. У пациентов с сахарным диабетом риск инсульта в 1,5–3 раза выше, чем у населения в целом [107]. Было показано, что при поступлении гипергликемия присутствует более чем у одной трети пациентов с острым ишемическим инсультом и значительно чаще



встречается у пациентов с более тяжелыми инсультами [156]. Исходный уровень глюкозы в плазме сильно коррелирует с неблагоприятными исходами после инсульта. Острая гипергликемия увеличивает выработку лактата в головном мозге и вызывает больший конечный размер инфаркта [98]. Гипергликемия еще больше усугубляет последствия инсульта за счет усиленного реперфузионного повреждения ввиду усиления окислительного стресса, стимуляции системного воспаления и повышения проницаемости барьера. У больных с острым ишемическим инсультом как при сахарном диабете, так и при гипергликемии отмечается повышение агрегации и адгезии тромбоцитов к эндотелию. В настоящем исследовании у многих пациентов обеих анализируемых групп выявлена гипергликемия. Анализ частот встречаемости значений показывает, что в группе 1 чаще наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л (14 случаев против 5 в группе 2) ( $p = 0,022$ ). Глюкоза выше 6,5 ммоль/л определялась у 39 пациентов: у 37% в группе с «нейровизуализационно-позитивным» инсультом и у 39% в группе с «нейровизуализационно-негативным» инсультом. При этом значения содержания глюкозы крови между группами не имели статистически достоверных различий ( $p = 0,059$ ) [2, 4]. По данным нашего исследования, негативные случаи ишемического инсульта коррелируют с более низким уровнем глюкозы при поступлении. Уровень глюкозы исследовался у всех поступающих пациентов в течение первых 8 часов от момента поступления в стационар и поэтому может считаться доступным фактором нейровизуализационной выявляемости ишемического инсульта.

Индекс мобильности Rivermead используется для измерения мобильности пациентов с травмой головы или инсультом. Значения индекса мобильности Ривермид при поступлении достоверно выше ( $p=0,023$ ) в первой группе, однако, за счет лучшей динамики при выписке наблюдается тенденция к более высокому баллу мобильности Ривермид во второй группе ( $p=0,073$ ) [2, 4].

Таким образом, можно отметить, что негативные случаи ОНМК чаще встречаются среди женщин, имеют стволовую локализацию, сопряжены с

низкими баллами по NIHSS и более низким уровнем глюкозы при поступлении в стационар. Наши сведения оказались сопоставимы со сведениями мировой литературы по данным параметрам, однако, мы получили 49% негативных случаев ОНМК при ретроспективном анализе 100 историй болезней. Возможно, это связано с гипердиагностикой инсульта в вертебробазиллярном бассейне при наличии только вестибуло-атаксического синдрома при поступлении в стационар. Также необходимо отметить, что повторное нейровизуализационное исследование назначается в недостаточном количестве, поскольку в основном повторная МРТ проводилась только при наличии очага острой ишемии на нативной КТ. Однако, пациентам с негативной КТ при поступлении также необходимо проводить повторное нейровизуализационное исследование с целью исключения либо подтверждения диагноза ОНМК по ишемическому типу.

## ВЫВОДЫ

1. Определение преобладания половых особенностей в сопоставлении с выявляемостью острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще встречаются среди женщин ( $p=0,00006$ ,  $p < 0,05$ ), тогда как частота нейровизуализационно подтвержденных случаев ОНМК не имеет статистически достоверных различий по половому признаку. При этом среди пациентов с нейровизуализационно подтвержденными случаями ОНМК чаще регистрировали более высокие показатели возраста ( $p=0,038$ ,  $p < 0,05$ ). Отмечается тенденция к большей встречаемости случаев повторного инсульта в группе нейровизуализационно неподтвержденных случаев ОНМК (в 2 раза чаще), чем в группе нейровизуализационно подтвержденных случаев ОНМК.

2. Определение наиболее частой локализации ишемических очагов в зависимости от выявляемости острых ишемических изменений на нативных снимках показало более частую встречаемость стволовой локализации нейровизуализационно неподтвержденных случаев ОНМК. Тогда как среди пациентов в группе нейровизуализационно подтвержденных случаев ОНМК преобладали полушарные инсульты ( $p=0,01$ ).

3. Определение влияния уровня глюкозы и фибриногена при поступлении в стационар на выявляемость острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще сопряжены с более низким уровнем глюкозы при поступлении в стационар ( $p=0,03$ ), тогда как уровень фибриногена не оказывал статистически значимого влияния на нейровизуализационное подтверждение/не подтверждение ОНМК ( $p=0,74$ ).

4. Соотнесение тяжести клинической симптоматики при поступлении в стационар и при выписке из стационара с уровнем выявляемости ишемических изменений на нативных снимках показало, что нейровизуализационно

неподтвержденные случаи ОНМК чаще сопряжены с более низкими баллами по NIHSS в момент поступления в стационар ( $p=0,023$ ). Баллы по шкале NIHSS при выписке пациентов статистически достоверно не влияли на ( $p=0,195$ ). Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще сопряжены более низкими значениями по индексу мобильности Ривермид при поступлении ( $p=0,023$ ).

5. Определение влияния стенозирующего и окклюзирующего атеросклероза БЦА, МНО и мерцательной аритмии на выявляемость острых ишемических очагов на нативных снимках показало, что нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК не имеют корреляции с наличием стенозирующего ( $p=0,215$ ) и окклюзирующего атеросклероза ( $p=0,188$ ) БЦА, уровнем МНО и мерцательной аритмией в анамнезе ( $p=0,391$ ).

6. Анализ сроков проведения первичного и повторного нейровизуализационных исследований у пациентов, поступающих в стационар с подозрением на ОНМК по ишемическому типу, показал, что статистически достоверное отличие между сроками первичной нейровизуализации от момента развития клинической симптоматики среди пациентов первой (в среднем 33,3 часа) и второй (в среднем 34,7 часа) групп отсутствует ( $p=0,86$ ). Можно отметить, что в группе с нейровизуализационно-негативным инсультом несколько большее количество первичных исследований было проведено в более ранние сроки. Следует учесть, что не во всех случаях удалось установить время начала клинической симптоматики: в 8 случаях инсульт развился ночью во сне, в 2 случаях пациент найден лежащим и сбор анамнеза затруднен из-за нарушений речи.

Не выявлено статистически достоверное отличие между сроками первичной нейровизуализации на уровне приемного отделения от момента развития клинической симптоматики между подгруппой с ранним выявлением (в среднем 30,5 часа) и подгруппой с поздним выявлением (в среднем 34,7 часа) ( $p=0,74$ ). Среди пациентов подгрупп с ранним выявлением и с поздним выявлением

наибольшее количество проведенных томографических исследований зафиксировано в период более 24 часов от начала клинической симптоматики (50% и 60% соответственно). Только 18% из всех нейровизуализационно подтвержденных стволовых ОНМК было выявлено при КТ в ранние сроки, в свою очередь для полушарных инсультов этот показатель составил 38%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки неврологических и когнитивных нарушений у больных с ИИ необходимо проводить динамическое исследование показателей по шкале NIHSS и индексу мобильности Ривермид, позволяющие объективно оценить степень тяжести пациентов и прогнозировать витальный и функциональный исход острого периода заболевания.

2. Для прогнозирования витального и функционального исхода острого периода ИИ целесообразно проводить комплексную оценку клинико-параклинических показателей, которые включают пол, возраст больного, уровень инициального неврологического дефицита по NIHSS и индексу мобильности Ривермид, а также уровень глюкозы сыворотки крови при поступлении в стационар.

3. Для более эффективной оценки результатов нейровизуализации необходимо учитывать вероятность гипердиагностики инсульта в вертебробазиллярном бассейне при наличии только вестибуло-атакического синдрома при поступлении в стационар.

4. Рекомендуем проводить повторное нейровизуализационное исследование пациентам с негативной КТ с целью исключения либо подтверждения диагноза ОНМК по ишемическому типу.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Алдатов Р.Х., Труфанов Г.Е., Фокин В.А. Нейровизуализация острого ишемического инсульта: современное состояние. Трансляционная медицина. – 2019. – № 6(2). – С. 12-17.
- 2 Ахатова З.А., Макарова Ю.И., Стулин И.Д., Бекоева З.Р., Хохлова Т.Ю. Факторы, влияющие на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации// Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 118(12-2). – С. 46-49.
- 3 Ахатова З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И. Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации? //Ж. Медицинский Совет. – 2022. – № (16)14. – С.32-37.
- 4 Ахатова З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И. Предикторы нейровизуализационно-негативных инсультов //Ж. Кремлевская медицина. – 2022. – №3. – С.51-53.
- 5 Богданов А.Н., Карпин В.А. Эпидемиология и факторы риска хронических цереброваскулярных заболеваний и ишемического инсульта в климатических условиях севера Западной Сибири //Экология человека. – 2015. – №8. – С. 53-57.
- 6 Гомбоева Н.А. Нейровизуализация инфаркта мозга в клинической практике // Вестник Бурятского медицинского университета. – 2014. – №12. – С. 129-133.
- 7 Григорова И. А., Тесленко О. А., Григоров С. Н. Кардиогенные инсульты. клинико-патогенетические, терапевтические и профилактические особенности // Международный неврологический журнал. – 2015. – № 1 (71). – С. 132-140.
- 8 Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. Ишемический инсульт // Современное состояние проблемы. Доктор.Ру. – 2013. – №5(83). – С. 7-12.
- 9 Джанабаева Р.К., Жаксылыкова Н.Е. Роль СТ и MR у пациентов с

инсультом // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2017. – № 3-2. – С. 103-106.

10 Евтушенко С. К., Филимонов Д. А., Евтушенко И. С. Новые факторы риска развития инсульта у лиц молодого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2015. – № 115 (12). – С. 3-12.

11 Жульков М.В. Становление биоэнергоинформационной картины мира // Наука в центральной России. Спецвыпуск. По материалам II-й Международной научной конференции «Наука в Центральной России», апрель 2013. – Тамбов. – С. 179–183.

12 Зиновьева Г. А. Острые нарушения мозгового кровообращения: ишемические инсульты и транзиторные ишемические атаки при сочетанной патологии магистральных артерий головы // Клиническая неврология. – 2020. – № 1. – С. 7-15.

13 Инсульт. Руководство для врачей. Под редакцией Л.В. Стаховской, С.В. Котова. – Издательство МИА. – 2014. – 400 с.

14 Муравьев К.А., Муравьева В.Н., Карпов С.М., Шевченко П.П., Вышлова И.А., Долгова И.Н., Хатуаева А.А. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – №4. – С. 441.

15 Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых 2020 // URL: <https://nrcpn.ru/doc/2020/rf-kr-insult.pdf>

16 Кондыбаева А.М., Дущанова Г.А., Кужибаева К.К. Роль транзиторной ишемической атаки в развитии ишемического инсульта // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2018. – № 2. – С. 113-115.

17 Конысбаева К.К., Атарбаева В. Ш., Каусова Г. К. Ишемический инсульт – глобальная проблема современного здравоохранения // Журнал развития здравоохранения. – 2018. – № 3(28). – С. 73-81.



18 Кротенкова М.В. Диагностика острого инсульта: нейровизуализационные алгоритмы: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.11 / Кротенкова Марина Викторовна; [Место защиты: Государственное учреждение Научный центр неврологии]. Москва, – 2011. – 179 с.

19 Левшакова А.В., Домашенко М.А. Острое нарушение мозгового кровообращения: диагностические и организационные аспекты (лекция). //Научно-практический журнал «Радиология практика» – 2014. – 49 с.

20 Лушникова С.А., Филогин Р.С., Никольский Ю.Е. Сравнение диагностических возможностей диффузионно-взвешенной МРТ в острой фазе ишемического инсульта //Бюллетень медицинских интернет- конференций. – 2014. – Т.4. – №4. – С.286.

21 Макарова Ю.И., Ахатова З.А., Стулин И.Д. Влияние локализации, сроков развития, клинической картины на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2018. - №3. Приложение. «Всероссийская научно-практическая конференция «Дегенеративные и сосудистые заболевания нервной системы», посвященная 150-летию со дня рождения Михаила Николаевича Жуковского. Материалы конференции». – С. 87-88.

22 Никитин А.С., Асратян С.А., Смирнов Д.С., Кемеж Ю.В., Урванцева О.М. Распространенность массивного ишемического инсульта в отдельном региональном сосудистом центре. Неврологический журнал. – 2017. – Т. 22. – № 1. – С. 33-36.

23 Пирадов М.А., Сергеев Д.В., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Новые возможности нейропротекции при ишемическом инсульте // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2011. – № 4. – С. 56-63.

24 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №1740н от 29.12.12 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга» // URL: <https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/standarty-meditsinskoj-pomoshchi/2-standarty->

spetsializirovannoy-meditsinskoj-pomoshchi-/bolezni-sistemy-krovoobrashcheniya-i00-i99-/1740.pdf

25 Евзельман М. А., Орлова А. Д., Лашхия Я. Б. Прогностические маркеры исхода ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 12-2. – С. 50-53.

26 Прокофьева А.А., Масалева И.О., Третьякова Е.Е. Обоснование факторов риска развития транзиторной ишемической атаки и ишемического инсульта головного мозга в зависимости от пола // Молодежь и наука: шаг к успеху: сборник научных статей 4-й Всероссийской научной конференции перспективных разработок молодых ученых, Курск, 19–20 марта 2020 года / Юго-Западный государственный университет; Московский политехнический университет. – Курск: Юго-Западный государственный университет. – 2020. – С. 215-217.

27 Сайгитов Р.Т., Глезер М.Г. Нарушение мозгового кровообращения у мужчин и женщин: общее и особенности // Проблемы женского здоровья. – 2011. – Т. 6. – №1. – С. 47-58.

28 Скворцова В.И., Крылов В.В. Геморрагический инсульт // Практическое руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2005. – 160 с.

29 Стаховская Л.В. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. Клинические рекомендации. М.: МЕДпресс-информ; – 2017. – 144 с.

30 Стулин И.Д., Мусин Р.С. Инсульт с точки зрения доказательной медицины. Качественная клиническая практика. – 2003. – №4. – С. 100-118

31 Танащян М. М., Максимова М. Ю., Домашенко М. А. Вторичная профилактика цереброваскулярных заболеваний. Академия инсульта. – 2015. – № 3. – С. 78–132.

32 Титов Б. В., Матвеева Н.А., Мартынов М.Ю., Фаворова О.О. Ишемический инсульт как комплексное полигенное заболевание // Молекулярная биология. – 2015. – Т. 49. – №1. – С. 224.

- 33 Утеулиев Е. С., Конысбаева К. К., Жангалиева Д. Р., Хабиева Т. Х. Эпидемиология и профилактика ишемического инсульта (обзорная статья). Вестник КазНМУ. – 2017. – №4. – С. 122-125.
- 34 Федоров М. А., Диомидова В. Н., Мигушкина Л. П. Роль магнитно-резонансной томографии в повышении качества оказания медицинской помощи больным с ишемическим инсультом. Практическая медицина. – 2015. – №6(91). – С. 115-118.
- 35 Цветовская Г.А., Чикова Е.Д., Кох Н.В., Лифшиц Г.И., Морозов В.В., Новикова Я.В. Современные методы лабораторной диагностики в профилактике повторных тромбозов // Фундаментальные исследования. – 2012. – №10. – С. 353-355.
- 36 Чочаева М. Ж., Эльгарова Л. В., Сабанчиева Х. А., Тхабисимова И. К. Острое нарушение мозгового кровообращения: частота, структура, возможности нейровизуализационных // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 258.
- 37 Шамалов Н.А., Стаховская Л. В., Ключихина О. А. Анализ динамики основных типов инсульта и патогенетических вариантов ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 3-2. – С. 5-10.
- 38 Ярош А. С., Пирогова Л. А., Филина Н. А. Современное состояние проблемы острых нарушений мозгового кровообращения. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 3 (47). – С. 17–20.
- 39 Aam S., Gynnild M.N., Munthe-Kaas R., Saltvedt I., Lydersen S., Knapskog A.B., Ihle-Hansen H., Ellekjær H., Eldholm R.S., Fure B. The Impact of Vascular Risk Factors on Post-stroke Cognitive Impairment: The Nor-COAST Study //Front Neurol. – 2021. – №12. – P.678-694.
- 40 Al-Mutairi A., Meyer A.N., Thomas E.J., Etchegaray J.M., Roy K.M., Davalos M.C., Sheikh S., Singh H. Accuracy of the Safer Dx instrument to identify diagnostic errors in primary care // J Gen Intern Med – 2016. – №31. – P. 602-608.

- 41 Al-Khaled M. I, Eggers J. MRI findings and stroke risk in TIA patients with different symptom durations // *Neurology*. 2013. – №80(21). – P. 1920-1926.
- 42 Alonso R., Andres E., Mata N. et al. Lipoprotein (a) levels in familial hypercholesterolemia: an important predictor of cardiovascular disease independent of the type of LDL receptor mutation // *J Am Coll Cardiol*. – 2014. – V. 63 (19). – P. 1982–1989.
- 43 Al-Rubeaan K., Al-Hussain F., Youssef A. M. Ischemic Stroke and Its Risk Factors in a Registry-Based Large Cross-Sectional Diabetic Cohort in a Country Facing a Diabetes Epidemic // *J. Diabetes Res*. – 2016. – №4. – P. 1-9.
- 44 Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke // *Cerebrovasc Dis*. – 2009. – №27(5). – P.502-508.
- 45 Arch A.E., Weisman D.C., Coca S., Nystrom K.V., Wira C.R., Schindler J.L. Missed ischemic stroke diagnosis in the emergency department by emergency medicine and neurology services// *Stroke* – 2016. – №47. – P.668-673.
- 46 Barbay M., Diouf M., Roussel M., Godefroy O.; Grecogvasc study group. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence in Post-Stroke Neurocognitive Disorders in Hospital-Based Studies// *Dement Geriatr Cogn Disord*. – 2018. – №46(5-6). – P.322-334.
- 47 Barcroft J. The respiratory function of the blood. Macmillan, 1914. New York. – 320 p.
- 48 Berger H. Zur Lehre von der Blutzirkulation in der Schadelhohle des Menschen namentlich unter dem Einfluss von Medikamenten. (Experimentelle Untersuchungen). Verlag von Gustav Fischer, Jena. – 104 p.
- 49 Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* – 2015. – №372(1). – P.11–20.
- 50 Bivard A., Krishnamurthy V., Stanwell P. et al. Arterial Spin Labeling Versus Bolus-Tracking Perfusion in Hyperacute Stroke // *Stroke*. – 2014. – №45(1). –

P.127-133.

51 Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention // *Circ Res.* – 2017 – Feb 3. – №120(3). – P.472-495.

52 Braemswig TB, et al. Early new diffusion-weighted imaging lesions appear more often in stroke patients with a multiple territory lesion pattern // *Stroke.* – 2013. – №44. – P.2200–2204.

53 Brazzelli M.I., Chappell F.M., Miranda H., Shuler K., Dennis M., Sandercock P.A., Muir K., Wardlaw J.M. Diffusion-weighted imaging and diagnosis of transient ischemic attack // *Ann Neurol.* – 2014. – №75(1). P.67-76.

54 Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A., Kim G.M., Lerman A., Lanzino G. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg.* – 2016. – №124(1). – P.27–42.

55 Broca P.P. Sur les températures morbides locale // *Bulletin de l'Academie de Médecine.* – 1879. – № 8. – P.1331–1347

56 Brunser A.M., Hoppe A., Illanes S., Díaz V., Muñoz P., Cárcamo D., Olavarria V., Valenzuela M., Lavados P. Accuracy of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of stroke in patients with suspected cerebral infarct. *Stroke.* – 2013. – №44(4). – P.1169-1171.

57 Bulut H.T., Yildirim A., Ekmekci B., Eskut N., Gunbey H.P. False-negative diffusion-weighted imaging in acute stroke and its frequency in anterior and posterior circulation ischemia // *J Comput Assist Tomogr.* – 2014. – №38(5). – P.627-633.

58 Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection // *N Engl J Med* – 2015. – №372(11). – P.1009–1018.

59 Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999–2019. CDC WONDER Online Database website. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2019. <http://wonder.cdc.gov/mcd-icd10.html>.

60 Centers for Disease Control and Prevention. Underlying Cause of Death, 1999–2018. CDC WONDER Online Database. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2018. – Accessed March 12 – 2020.

61 Chalela J.A., Kidwell C.S., Nentwich L.M., Luby M., Butman J.A., Demchuk A.M., Hill M.D., Patronas N., Latour L., Warach S. Magnetic resonance imaging and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet*. 2007. – №369(9558). – P.293-298.

62 Chang W.L., Lai J.C., Chen R.F., Hu H.H., Pan C.S. Case Report of False-Negative Diffusion-Weighted Image of Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) in Acute Ischemic Stroke // *Am J Case Rep*. – 2017 – №18. – P.76-79.

63 Chin Y.Y., Sakinah H., Aryati A., Hassan B. M. Prevalence, risk factors and secondary prevention of Stroke recurrence in eight countries from south, east and southeast asia: a scoping review. *Med J Malaysia*. – 2018. – №. 73. – P. 90-99.

64 Clinical implications of increased use of MRI in TIA. *Acta Neurol Scand*. – 2013 – №128(1). – P.32-8.

65 Copen W.A., Schaefer P.W., Wu O. MR perfusion imaging in acute ischemic stroke // *Neuroimaging Clin N Am* – 2011. – №21(2). – P.259–283.

66 Craigie E.H. Changes in vascularity in the brain stem and cerebellum of the albino rat between birth and maturity. *Journal of Comparative Neurology* (1924) – №38. – P. 27-48

67 De Amorim L.C., Maia F.M., Rodrigues C.E. Stroke in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome: risk factors, clinical manifestations, neuroimaging, and treatment. *Lupus*. – 2017. – № 26 (5). – P. 529-536.

68 Del Brutto V.J., Ardelt A., Loggini A., Bulwa Z., El-Ammar F., Martinez R.C., Brorson J., Goldenberg F. Clinical characteristics and emergent therapeutic interventions in patients evaluated through the in-hospital stroke alert protocol // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2019. – № 28. – P.1362-1370.

69 Dumke P.R., Schmidt C.F. Quantitative measurements of cerebral blood flow in the macaque monkey // *American Journal of Physiology*. – 1943. – № 138. –

P.421-431

70 Eichel R., Hur T.B., Gomori J.M., Cohen J.E., Leker R.R. Use of DWI-only MR protocol for screening stroke mimics // *J Neurol Sci.* – 2013. – №15.328(1-2). – P. 37-40.

71 Emeriau S.I., Serre I., Toubas O., Pombourcq F., Oppenheim C., Pierot L. Can diffusion-weighted imaging-fluid-attenuated inversion recovery mismatch (positive diffusion-weighted imaging/negative fluid-attenuated inversion recovery) at 3 Tesla identify patients with stroke at <4.5 hours? *Stroke.* – 2013. – №44(6). – P.1647-51.

72 Entwisle T., Perchyonok Y., Fitt G. Thin section magnetic resonance diffusion-weighted imaging in the detection of acute infratentorial stroke // *Med Imaging Radiat Oncol.* – 2016 – №60(5). – P.616-623.

73 Ezzeddine M.A., Lev M.H., McDonald C.T. CT angiography with whole brain perfused blood volume imaging: added clinical value in the assessment of acute stroke. *Stroke* – 2002. – № 33. – P.959-962.

74 Faddi G. Jorge G., Brent L. Shyam Prabhakaran Safer Stroke-Dx Instrument: Identifying Stroke Misdiagnosis in the Emergency Department Originally published 24 Jun 2021.

75 Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. Global Burden of Stroke. // *Circ Res.* – 2017 – №120(3). – P. 439-448.

76 Feigin V.L., Roth G.A., Naghavi M., Parmar P., Krishnamurthi R., Chugh S., Mensah G.A., Norrving B., Shiue I., Ng M., Estep K., Cercy K. Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2013 and Stroke Experts Writing Group. Global burden of stroke and risk factors in 188 countries, during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Neurol.* – 2016 – №15(9). – P.913-924.

77 Ferro J.M., Pinto A.N., Falcão I., Rodrigues G., Ferreira J., Falcão F. Diagnosis of stroke by the non-neurologist. A validation study. *Stroke.* – 1998. – №29. – P.1106–1109.

78 Fragata I., Galo S., Manita M., Ferreira S., Reis J. Prevalence of carotid

artery disease in an ischemic stroke population: role of Doppler ultrasonography. *Acta Med Port.* – 2006. – №19(6). – P.446–450.

79 Geraldo A.F., Berner L.P., Haesebaert J., Chabrol A., Does b1000-b0 Mismatch Challenge Diffusion-Weighted Imaging-Fluid Attenuated Inversion Recovery Mismatch in Stroke? // *Stroke.* – 2016 – №47(3). – P.877-81.

80 Gerber Y., Rana J.S., Jacobs D.R Jr, Yano Y., Levine D.A., Nguyen-Huynh M.N., Lima JAC, Reis J.P., Zhao L., Liu K., Lewis C.E., Sidney S. Blood Pressure Levels in Young Adulthood and Midlife Stroke Incidence in a Diverse Cohort. // *Hypertension.* – 2021 – №77(5). – P.1683-1693.

81 Ginsberg M.D. The Cerebral Collateral Circulation: Relevance to Pathophysiology and Treatment of Stroke. *Neuropharmacology.* – 2018. – №134(Pt B). – P.280-292.

82 Gökçal E., Niftaliyev E., Asil T. Etiological classification of ischemic stroke in young patients: a comparative study of TOAST, CCS, and ASCO // *Acta Neurol Belg.* – 2017 – №117(3). – P.643-648.

83 Gon Y., Sakaguchi M., Okazaki S., Mochizuki H., Kitagawa K. Prevalence of positive diffusion-weighted imaging findings and ischemic stroke recurrence in transient ischemic attack. *Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2015 – №24(5). – P.1000-1007.

84 Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke // *N Engl J Med* – 2015. – №372(11). – P.1019–1030.

85 Goyal N., Tsivgoulis G., Male S., Metter E.J., Iftikhar S., Kerro A. FABS: An Intuitive Tool for Screening of Stroke Mimics in the Emergency Department. *Stroke.* – 2016. – №47(9). – P.2216-20.

86 Grams R.W., Kidwell C.S., Doshi A.H., Drake K., Becker J., Coull B.M., Nael K. Tissue-Negative Transient Ischemic Attack: Is There a Role for Perfusion MRI? // *AJR Am J Roentgenol.* – 2016. – №207(1). – P.157-62.

87 Hammoud K., Lanfranchi M., Li S.X., Mehan W.A. What is the



diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? // *Emerg Radiol.* – 2016. – №23(4). – P.339-344.

88 Hammoud K., Lanfranchi M., Li S.X., Mehan W.A. What is the diagnostic value of head MRI after negative head CT in ED patients presenting with symptoms atypical of stroke? // *Emerg Radiol.* – 2016. – №23(4). – P.339-344.

89 Hansen B.M., Nilsson O.G., Anderson H., Norrving B., Säveland H., Lindgren A. Long term (13 years) prognosis after primary intracerebral haemorrhage: a prospective population based study of long term mortality, prognostic factors and causes of death. // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* – 2013. – №84(10). – P.1150-1155.

90 Hijazi Z., Lindbäck J., Alexander J. H. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: a biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation // *European Heart Journal.* – 2016. – V. 37. – № 20. – P. 1582–1590

91 Hill L. The physiology and pathology of the cerebral circulation: an experimental research. Churchill, London. – 1896. – 236 p.

92 Hill M.D. Stroke and diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol.* – 2014. – № 126. – P. 167-74.

93 Hixson H.R., Leiva-Salinas C., Sumer S., Patrie J., Xin W., Wintermark M. Utilizing dual energy CT to improve CT diagnosis of posterior fossa ischemia // *J Neuroradiol.* – 2016. – №43(5). – P.346-352.

94 Holaj R., Spacil J., Petrsek J., Malik J., Haas T., Aschermann M. Intima-media thickness of the common carotid artery is the significant predictor of angiographically proven coronary artery disease // *Can J Cardiol.* – 2003. – №19(6). – P.670–676.

95 Hong Y., Tang H.R., Ma M. et al. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis // *BMC Neurol* – 2019. – № 139 – P. 122-124.

96 Hopyan J., Charallo A., Doulatshahi D., Howard P., John V., Yung R., et al. Reliability of stroke diagnosis: additional advantages of CT perfusion compared to CT without contrast and CT angiography. *Radiology.* – 2010. – № 255. – P. 142–53.

97 Hotter B., Kufner A., Malzahn U., Hohenhaus M., Jungehülsing G.J.,

Fiebach J.B. Stroke. 2013 Validity of negative high-resolution diffusion-weighted imaging in transient acute cerebrovascular events. Stroke. – 2013. – №44(9). – P.2598-2600.

98 Huibers A., de Borst G.J., Wan S., Kennedy F., Giannopoulos A., Moll F.L. et al. Non-invasive carotid artery imaging to identify the vulnerable plaque: current status and future goals // Eur J VascEndovasc Surg. – 2015. – №50(5). – P.563–572.

99 Hwang D.Y., Silva G.S., Furie K.L., Greer D.M. Comparative sensitivity of computed tomography vs. magnetic resonance imaging for detecting acute posterior fossa infarct // J Emerg Med. – 2012. – №42(5). – P.559-65.

100 Ioannou A., Papageorgiou N., Falconer D. Biomarkers associated with stroke risk in atrial fibrillation. Current Medicinal Chemistry. – 2017. – №. 24. – P. 803-823.

101 Jauch E.C. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association American Heart Association Stroke Council., Council on Cardiovascular Nursing., Council on Peripheral Vascular Disease., Council on Clinical Cardiology. Stroke. – 2013. – № 44(3). – P.870-947.

102 Julie S., Stephen D.J., Fergus N. D., Martin S. D., Joanna M. W. Sub-estudio de Neuroimagen del Proyecto Atahualpa. Neurology – 2014. – №83 (14). – P.1228-1234

103 Kang D-W. et al. Inflammatory and hemostatic biomarkers associated with early recurrent ischemic lesions in acute ischemic stroke. Stroke. – 2009. – №40. – P.1653–1658.

104 Kang D-W. Silent new ischemic lesions after index stroke and the risk of future clinical recurrent stroke //Neurology. – 2016. – №86. – P.277–285.

105 Kang D-W., Lattimore S.U., Latour L.L., Warach S. Silent ischemic lesion recurrence on magnetic resonance imaging predicts subsequent clinical vascular events. Arch. Neurol. – 2006. – №63. – P.1730–1733.

106 Kawano H., Hirano T., Nakajima M. et al. Diffusion-Weighted Magnetic

Resonance Imaging May Underestimate Acute Ischemic Lesions: Cautions on Neglecting a Computed Tomography-Diffusion-Weighted Imaging Discrepancy. *Stroke*. – 2013. – №44(4). – P.1056-1061.

107 Kety S.S., Schmidt C.F. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values // *Journal of Clinical Investigation*. – 1948. – №27. – P. 476-483

108 Kidwell C.S., Wintermark M., De Silva D.A. Multiparametric MRI and CT Models of Infarct Core and Favorable Penumbra Imaging Patterns in Acute Ischemic Stroke // *Stroke*. – 2013. – №44(1). – P.73-79.

109 Kim G.H., Youn H.J. Is carotid artery ultrasound still useful method for evaluation of atherosclerosis? // *Korean Circ J*. – 2017. – №47(1). – P.1–8.

110 Kim W-J. Can early ischemic lesion recurrence on diffusion-weighted MRI affect functional outcome after acute ischemic stroke? // *J. Clin. Neurol*. – 2010. – №6. – P.19-22.

111 Kissela B.M., Khoury J.C., Alwell K., Moomaw C.J., Woo D. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population // *Neurology*. – 2012. – №79(17). – P.1781-1787.

112 Kloska S.P., Nabavi D.G., Gaus C. et al. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? // *Radiology* – 2004. – №233. – P. 79.

113 Koga M., Toyoda K., Minematsu K. Long-Term Effect of Pravastatin on Carotid Intima-Media Complex Thickness. The J-STARS Echo Study (Japan Statin Treatment Against Recurrent Stroke). – 2018. – № 49 (1). – P. 107-113.

114 Kono Y., Shimoyama T., Sengoku R., Omoto S., Mitsumura H., Mochio S., Iguchi Y. Clinical characteristics associated with abnormal diffusion-weighted images in patients with transient cerebral ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2014. – №23(5). – P.1051-1055.

115 Lassen N.A., Ingvar D.H., Skinhøj E Brain function and blood flow. // *Scientific American*. – 1978. – №239. – P.62-71

116 Lev M.H., Farkas J., Rodriguez V.R. et al. CT angiography in the rapid

triage of patients with hyperacute stroke to intraarterial thrombolysis: accuracy in the detection of large vessel thrombus // *J Comput Assist Tomogr* – 2001. – №25(4). – P.520–528.

117 Levent G., Polat M., Berra M.O. Which Ischemic Stroke Subtype Is Associated with Hyperhomocysteinemia? // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2018. – V. 27. – № 7. – P. 1921-1929.

118 Li S.J., Wu W.P., Huang D.H. et al. Analysis of clinical features and prognosis of multiple sclerosis. // *J Clin Neurol*. – 2009. – №22. – P. 122-124.

119 Liebeskind D.S. Collateral lessons from recent acute ischemic stroke trials // *Neurol Res* – 2014. – №36(5). – P.397–402.

120 Liebeskind D.S., Alexandrov A.V. Advanced multimodal CT/MRI approaches to hyperacute stroke diagnosis, treatment, and monitoring. // *Ann N Y Acad Sci* – 2012. – №1268. – P.1–7.

121 Liebeskind D.S., Jahan R., Nogueira R.G. et al. Impact of collaterals on successful revascularization in Solitaire FR with the intention for thrombectomy. *Stroke* – 2014. – №45(7). – P.2036–2040.

122 Liebeskind D.S., Sanossian N., Yong W.H. et al. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke // *Stroke* – 2011. – №42(5). – P.1237–1243.

123 Liebeskind D.S., Tomsick T.A., Foster L.D. et al. Collaterals at angiography and outcomes in the interventional management of stroke (IMS) III trial // *Stroke* – 2014. – №45(3). – P.759–764.

124 Liu X., Duan Y.Y., Wang J., Sun S.G., Li J., Hou W.H. et al. In vitro model test and preliminary clinical application of a new method of ultrasonographic imaging: vascular enhancement technology. *Ultrasound Med Biol*. – 2009. – №35(9). – P.1502–1509.

125 Liu Y., Chen H., Zhao K., He W., Lin S., He J. High levels of plasma fibrinogen are related to post-stroke cognitive impairment. *Brain Behav*. – 2019. – №9(10). – P. e01391.

- 126 Lo J.W., Crawford J.D., Desmond D.W., Godefroy O., Jokinen H., Mahinrad S., Bae H.J., Lim J.S., Köhler S., Douven E., Staals J. Stroke and Cognition (STROKOG) Collaboration. Profile of and risk factors for poststroke cognitive impairment in diverse ethnoregional groups // *Neurology*. 2019. – №93(24). – P. e2257-e2271.
- 127 Lombard J.S. Experimental researches on the regional temperature of the head under conditions of rest, intellectual activity, and emotion. Lane Medical Library, San Francisco. – 1879. – 248 p.
- 128 Luo R., Shen J., Zhou Q., Liu Y., Li G. Evaluation of the brachial artery endothelial function in chronic alcohol consumption among males by high-frequency ultrasonography // *Echocardiography*. – 2017. – №34(2). – P.226–231.
- 129 Markidan J., Cole J.W., Cronin C.A., Merino J.G., Phipps M.S., Wozniak M.A., Kittner S.J. Smoking and Risk of Ischemic Stroke in Young Men. // *Stroke*. – 2018. – №49(5). – P.1276-1278.
- 130 Marshall R.S. Progress in intravenous thrombolytic therapy for acute stroke // *JAMA Neurol* – 2015. – №72(8). P.928–934.
- 131 Martin J. O., Siu L. C., Sumathy R. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study // *The Lancet*. – 2016. – V: 388. – № 10046 (20–26). – P. 761-775.
- 132 McCarthy M.J., Loftus I.M., Thompson M.M., Jones L., London N.J., Bell P.R. et al. Angiogenesis and the atherosclerotic carotid plaque: an association between symptomatology and plaque morphology // *J Vasc Surg*. – 1999. – №30(2). – P.261–268.
- 133 McManus M., Liebeskind D. S. Blood Pressure in Acute Ischemic Stroke // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. – 2016. – №12(2). – P.137–146.
- 134 Mishra S.K., Singh P. History of neuroimaging: the legacy of William Oldendorf // *J Child Neurol*. – 2010. – №25(4). – P.508-517.
- 135 Moreau F., Modi J., Almekhlafi M., Bal S., Goyal M., Hill M.D., Coutts

S.B. Early magnetic resonance imaging in transient ischemic attack and minor stroke: do it or lose it //Stroke. – 2013. – №44(3). – P.671-4.

136 Morita N., Harada M., Satomi J., Terasawa Y., Kaji R., Nagahiro S. Frequency of emerging positive diffusion-weighted imaging in early repeat examinations at least 24 h after transient ischemic attacks //Neuroradiology. – 2013. – №55(4). – P.399-403.

137 Mosso A. Applicazi one dellabilanciaallo studio dellacircolazione del sanguenell'uomo. Reale Accademia delleScienze di Torino. – 1883. №17. P. 534-535.

138 Nadarajan V., Perry R. J., Johnson J., Werring D. J. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons // Pract Neurol. – 2014. – P. 14 23–31.

139 Nakajima M., Kimura K., Ogata T., Takada T., Uchino M., Minematsu K. Relationships between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale score in cases of hyperacute carotid ischemic stroke. AJNR. – 2004. – №25. – P. 238–241.

140 Nolte C.H. Silent new DWI lesions within the first week after stroke. // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – №33. – P.248–254.

141 Norouzi S., Jafarabadi M.A., Shamshirgaran S.M., Farzipoor F., Fallah R. Modeling Survival in Patients With Brain Stroke in the Presence of Competing Risks // J Prev Med Public Health. – 2021 Jan. – №54(1). – P.55-62.

142 Nowik M., Dreschler H., Nowacki P. Atherosclerotic plaque instability and ischemic stroke: the role of inflammatory and immunologic factors. Practical implications. // Neurol Neurochir Pol. – 2004. – №38(3). – P.209–214

143 Oostema J.A., Brown M.D., DeLano M., Falzon L., Reeves M.J. Does diffusion-weighted imaging predict short-term risk of stroke in emergency department patients with transient ischemic attack? // Ann Emerg Med. – 2013. – №61(1). – P.62-71.e1.

144 Oppenheim C., Stanescu R., Dormont D. False-negative diffusion-weighted MR findings in acute ischemic stroke // Am J Neuroradiol. – 2000. – №21. – P.1434-440

145 Ovbiagele B., Nguyen-Huynh M. N. Stroke epidemiology: advancing our understanding of disease mechanism and therapy // *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. – 2011. – №8(3). – P 319–329.

146 Paciaroni M., Agnelli G., Falocci N., Caso V., Becattini C., Marcheselli S., Lees K. R. Prognostic value of trans thoracic echocardiography in patients with acute stroke and atrial fibrillation: Findings from the RAF study. *J of Neurology*. – 2015. – № 263 (2). – P. 231–237.

147 Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. *The Lancet*. – 2014. – V. 383. – № 9933 (7–13). – P. 1973-1980.

148 Peycheva M., Deneva T., Zahariev Z. The role of fibrinogen in acute ischaemic stroke // *Neurol Neurochir Pol*. – 2021. – №55(1). – P.74-80.

149 Pinho J., Braga C. G., Rocha S. Et al. Atrial ectopic activity in cryptogenic ischemic stroke and TIA: A risk factor for recurrence. *Natl. Stroke Assoc.* – 2015. – № 24. – P. 507–510.

150 Porter T.R., Xie F., Lof J., Powers J., Vignon F., Shi W. The thrombolytic effect of diagnostic ultrasound-induced microbubble cavitation in acute carotid thromboembolism. *Invest Radiol*. – 2017. – №52(8). – P.477–481.

151 Quenardelle V., Lauer-Ober V., Zinchenko I., Bataillard M., Rouyer O., Beaujeux R. Mimics in a Stroke Care Pathway Based on MRI Screening // *Cerebrovasc Dis*. – 2016. – №42(3-4). – P.205-12.

152 Ract I., Ferré J.C., Ronzière T., Leray E., Carsin-Nicol B., Gauvrit J.Y. Improving detection of ischemic lesions at 3 Tesla with optimized diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J Neuroradiol*. – 2014. – №41(1). – P.45-51.

153 Raichle M.E. The origins of functional brain imaging in humans. In: *History of Neurology*. S Finger, F Boller, KL Tyler (eds). // In: *Handbook of Clinical Neurology*. – 2010. – vol 95 (3rd series). Elsevier, Amsterdam

- 154 Richoz B., Hugli O., Dami F., Carron P.N., Michel P. Acute stroke chameleons in a university hospital: risk factors, circumstances, and outcomes // *Neurology*. – 2015. – №85. – P.505-511.
- 155 Rodriguez-Luna D., Molina C.A. Vascular imaging: ultrasound // *Handb Clin Neurol*. – 2016. – №136. – P.1055–1064.
- 156 Rostami E. Glucose and the injured brain-monitored in the neurointensive care unit // *Front. Neurol*. – 2014 – №5. – P.91.
- 157 Roy C.S., Sherrington CS On the regulation of the blood supply of the brain // *Journal of Physiology*. – 1890. – № 11. – P. 85-108
- 158 Rutten-Jacobs L.C., Arntz R.M., Maaijwee N.A., Schoonderwaldt H.C., Dorresteijn L.D. Long-term mortality after stroke among adults aged 18 to 50 years // *JAMA*. – 2013. – № 20.309(11). P.1136-44.
- 159 Saedon M., Hutchinson C. E., Imray C. H. E., Singer D. R. J. ABCD 2 risk score does not predict the presence of cerebral microemboli in patients with hyper-acute symptomatic critical carotid artery stenosis. *BMJ*. – 2017. – Vol. 2. – P. 41–46.
- 160 Sare G.M., Bath P.M., Gray L.J., Moulin T. The relationship between baseline blood pressure and computed tomography findings in acute stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). // *Stroke*. – 2009. – №40(1).
- 161 Schellinger P.D., Bryan R.N., Caplan L.R., Detre J.A., Edelman R.R., Jaigobin C., Kidwell C.S., Mohr J.P., Sloan M., Sorensen A.G., Warach S., Therapeutics and Evidence-based guideline: The role of diffusion and perfusion MRI for the diagnosis of acute ischemic stroke. // report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. – 2010. – №75(2). – P.177-185.
- 162 Schmidt C.F., Hendrix J.P. The action of chemical substances on cerebral blood vessels. *Research Publications // Association for Research in Nervous and Mental Disease*. – 1937. – №18. – P. 229-276.
- 163 Schriger D.L., Kalafut M., Starkman S., Krueger M., Saver J.L. Cranial Computed Tomography Interpretation in Acute Stroke: Physician Accuracy in



Determining Eligibility for Thrombolytic Therapy //JAMA. – 1998. – №279(16). – P.1293–1297.

164 Shah F., Balan P., Weinberg M., Reddy V., Neems R., Feinstein M. Contrast-enhanced ultrasound imaging of atherosclerotic carotid plaque neovascularization: a new surrogate marker of atherosclerosis? // Vasc Med. – 2007. – №12(4). – P.291–297.

165 Shou J., Zhou L., Zhu S., Zhang X. Diabetes is an Independent Risk Factor for Stroke Recurrence in Stroke Patients: A Meta-analysis. // J Stroke Cerebrovasc Dis. – 2015. – №24(9). – P.1961-1968.

166 Simonsen C.Z., Madsen M.H., Schmitz M.L., Mikkelsen I.K., Fisher M., Andersen G. Sensitivity of diffusion- and perfusion-weighted imaging for diagnosing acute ischemic stroke is 97.5%. // Stroke. – 2015. – №46(1). – P. 98-101.

167 Singh H. Editorial: Helping health care organizations to define diagnostic errors as missed opportunities in diagnosis // Jt Comm J Qual Patient Saf. – 2014. – № 40. – P.99-101.

168 Smajlović D., Sinanović O. Sensitivity of the neuroimaging techniques in ischemic stroke // Med Arh. – 2004. – №58(5). – P.282-4.

169 Strömberg S., Nordanstig A., Bentzel T., Osterberg K., Bergstrom G. Risk of early recurrent stroke in symptomatic carotid stenosis // Eur J VascEndovasc Surg. – 2015. – № 49 (2). – P. 137-44.

170 Supreet K. Risk factors of transient ischemic attack: An overview //J Midlife Health. – 2016. – № 7 (1). – P. 2–7.

171 Sylaja P.N., Coutts S.B., Krol A. et al. When to expect negative diffusion-weighted images in stroke and transient ischemic attack //Stroke. – 2008. – №39. – P.1898– 900.

172 Sztrihai L.K., Manawadu D., Jarosz J., Keep J., Kalra L. Safety and clinical outcome of thrombolysis in ischemic stroke using perfusion CT mismatch between 3 and 6 hours // PloS one. – 2011. – № 6. – P. e25796.

173 Tai M.S., Sharma V.K. Role of transcranial doppler in the evaluation of

vasculopathy in tuberculous meningitis //PLoS One. – 2016. – №11(10). – P. e0164266.

174 Tong E., Hou Q., Fiebach J.B. et al. The Role of Imaging in Acute Ischemic Stroke // Neurosurg Focus. – 2014. – №36(1). E3.

175 Urra X., Cervera A., Villamor N., Planas A.M., Chamorro A. Harms and benefits of lymphocyte subpopulations in patients with acute stroke // Neuroscience. – 2009. – №158(3). – P.1174-83.

176 Virani S.S., Alonso A., Benjamin E.J., Bittencourt M.S., Callaway C.W., Carson A.P. Heart disease and stroke statistics-2020 update: A report from the American Heart Association. Circulation. – 2020. – E139–E596

177 Wangqin R., Wang X., Wang Y., et al. Risk factors associated with 90-day recurrent stroke in patients on dual antiplatelet therapy for minor stroke or high-risk TIA: a subgroup analysis of the CHANCE trial. Stroke and Vascular Neurology. – 2017. – № 2 (4). – P.176–183.

178 Wardlaw J., Brazzelli M., Miranda H., Chappell F., McNamee P., Scotland G. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. Health Technol Assess. – 2014. – №18(27). – P.1-368.

179 Wintermark M., Sanelli P.C., Albers G.W. et al. Imaging recommendations for acute stroke and transient ischemic attack patients: a joint statement by the American Society of Neuroradiology, the American College of Radiology and the Society of NeuroInterventional Surgery. J Am Coll Radiol – 2013. – №10(11). – P.828–832.

180 Witsch J., Siegerink B., Nolte C.H., Sprügel M., Steiner T., Endres M., Huttner H.B. Prognostication after intracerebral hemorrhage: a review //Neurol Res Pract. – 2021. – №3(1). – P.22.

181 Wu O., Schwamm L.H., Sorensen A.G. Imaging stroke patients with unclear onset times. Neuroimaging Clin N Am. – 2011. – №21(2). – P.327–344.

182 Xianhui Q., Jianping L. Folic Acid Therapy Reduces the First Stroke

Risk Associated With Hypercholesterolemia Among Hypertensive Patients. // *Stroke*. – 2016. – № 47. – P. 2805–2812.

183 Yang J., Biery D.W., Singh A., Divakaran S., DeFilippis E.M., Wu W.Y., Klein J., Hainer J. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. // *Am J Med*. – 2020. – №133(5). – P.605-612.e1.

184 Zafar F., Tariq W., Shoaib R.F., Shah A., Siddique M., Zaki A., Assad S. Frequency of Ischemic Stroke Subtypes Based on Toast Classification at a Tertiary Care Center in Pakistan // *Asian J Neurosurg*. – 2018. – №13(4). – P.984-989.

185 Zhang X.H., Liang H.M. Systematic review with network meta-analysis: Diagnostic values of ultrasonography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in patients with ischemic stroke. // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – №98(30). – P.e16360.

186 Zhang Z., Yan J., Shi H. Hyperglycemia as a Risk Factor of Ischemic Stroke. *J Drug Metab Toxicol*. – 2013. – №4(4). – P.153.

187 Zuo L., Zhang Y., Xu X., Li Y., Bao H., Hao J., Wang X., Li G. A retrospective analysis of negative diffusion-weighted image results in patients with acute cerebral infarction. *Sci Rep*. – 2015. – №175. – P.189.