

На правах рукописи

АХАТОВА ЗУЛЬФИЯ АЛЬФИРОВНА

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

3.1.24. Неврология (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

МУСИН Рашит Сяитович

Официальные оппоненты:

КАМЧАТНОВ Павел Рудольфович – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета, профессор кафедры

ИСАКОВА Елена Валентиновна - доктор медицинских наук, доцент, государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского» Министерства здравоохранения Московской области, кафедра неврологии факультета усовершенствования врачей, профессор кафедры, ведущий научный сотрудник неврологического отделения

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико - хирургический Центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится « 15 » ноября 2023 г. в 11.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.016.08 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125006, г. Москва, ул. Долгоруковская, д.4, стр. 7 (помещение кафедры истории медицины)

Почтовый адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20/1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России (127206, г. Москва, ул. Вучетича, д. 10а) и на сайте: <https://dissov.msmsu-portal.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.016.08,
кандидат медицинских наук, доцент

ХОХЛОВА Татьяна Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 [Feigin VL, Roth GA, Naghavi M, 2016]. В структуре заболеваний сосудов головного мозга ведущее место занимают ишемические инсульты (ИИ). Соотношение геморрагического и ИИ на сегодняшний день составляет 1 к 3,6 [Chin Y.Y., Sakinah H., 2018]. 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% [Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А., 2015]. Таким образом, крайне важно рано распознать инсульт и быстро его лечить, чтобы предотвратить или свести к минимуму заболеваемость и смертность [Ярош А.С., Пирогова Л.А., Филина Н.А., 2014]. Большое значение в предупреждении летальности и своевременном оказании эффективной медицинской помощи имеет действенная и быстрая дифференциальная диагностика инсульта и преходящего нарушения мозгового кровообращения [Стаховская Л.В., 2017].

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). 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, 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 ИИ, хотя по данным литературы до 35% пациентов с транзиторными ишемическими атаками на первичных снимках имеют ишемические очаги. Это может привести к возможному необоснованному прекращению трудовой деятельности из-за наличия несуществующего ишемического очага.

В настоящее время активно обсуждается проблема ложноотрицательных нейровизуализационных данных при первичной диагностике инсульта. Поскольку идентификация ИИ в значительной степени зависит от нейровизуализации, негативная КТ и МРТ в контексте очагового неврологического дефицита требуют повышенного внимания к ограничениям технологии и необходимости повторной визуализации. С увеличением числа инсультных центров по всей стране все больше пациентов проходят МРТ в течение первых нескольких часов после поступления в больницу. Тем не менее в литературе встречаются описания, что ишемические инсульты в задней черепной ямке могут быть не видны на МРТ в течение 24 часов. При этом считается, что до 30% пациентов с отсутствием очагов ИИ на нативных МРТ имеют ишемические очаги в стволе и в задней области головного мозга.

Требует изучения вопрос о целесообразности проведения МРТ после первичной негативной КТ при наличии в клинической картине изолированного вестибулоатактического синдрома. На сегодняшний день отсутствует единая точка зрения относительно влияния локализации, сроков развития ИИ и клинической симптоматики на выявляемость очаговых изменений при использовании нейровизуализации. У пациентов с симптомами, характерными для острого инсульта, чувствительность нейровизуализации в течение первых 24 часов может быть значительно ниже, чем при клиническом обследовании. Вероятно, способность визуализировать острые ишемические поражения на диффузионно-взвешенных изображениях напрямую связана с объемом клеточного отека и, следовательно, с

длительностью ишемии. Возможность быстро распознать ИИ и назначить тромболитическую или эндоваскулярную терапию улучшает долгосрочное функциональное восстановление. Поскольку ожидается естественная трансформация очага ИИ, повторная нейровизуализация через 72 часа может дать больше информации о прогрессировании ИИ. Кроме того, актуальным остается вопрос о влиянии гликемии, коагуляционных показателей, наличия мерцательной аритмии и стенозирующего атеросклероза БЦА, пола пациента на определяемость очага ИИ. Это обуславливает 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 клиничко-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 ГKB №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 влияют 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 цереброваскулярных 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 ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, 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 рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

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 122 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Содержит 29 рисунков и 15 таблиц. Библиографический список литературы включает 187 источника (38 кириллицей и 149 латиницей).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика клинического материала

На базе неврологического отделения ГБУЗ ГКБ №40 им. А.К. Ерамишанцева были проанализированы истории болезней 100 пациентов, поступивших в отделение с диагнозом ОНМК по ишемическому типу. Все пациенты входили в группу исследования по критериям включения/исключения, были в возрасте от 35 до 85 лет, из

них 64% женщин и 36% мужчин. Средний возраст женщин составил $68,9 \pm 12,3$ лет, мужчин – $65,0 \pm 11,1$ лет.

Инсульт был повторным в 18% случаях и возникшим впервые в жизни в 82% случаях. По этиопатогенетическому подтипу ИИ регистрировали 21 наблюдение с кардиоэмболическим подтипом, 15 наблюдений с атеротромботическим, 12 наблюдений с лакунарным, 49 наблюдений с не установленным подтипом ИИ, 3 наблюдения с подтипом ИИ другой этиологии (гемодинамический). Все случаи включали 56% полушарных и 44% стволовых ИИ.

Все пациенты были разделены на две группы в зависимости от обнаружения очага ИИ на первичных нейровизуализационных снимках: позитивные (51%) и негативные (49%). С целью оценки факторов, влияющих на выявление или невыявление очага ИИ при первичном КТ произведено сравнение подгрупп пациентов 1 группы – 1а (n=16) с «ранней» визуализацией (очаг выявлен при КТ при поступлении в стационар) и 1б (n=35) с «поздней» визуализацией (очаг не выявлен при поступлении, но обнаружен при повторном КТ в более поздние сроки). 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).

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. Уровень статистической значимости был принят при $p < 0,05$.

Первичное нейровизуализационное исследование с использованием компьютерного томографа Toshiba Aquilion 64. Повторная нейровизуализация проводилась с использованием магнитно-резонансного томографа Toshiba ExcelartVantage в режимах ДВИ, T1, T2 и T2 FLAIR. Клиническая симптоматика оценивалась с помощью неврологического осмотра, однако, ввиду необходимости

стандартизации клинических данных для статистического расчета, использовались шкалы оценки NIHSS, Ривермид. При поступлении в течение 1 часа всем пациентам проводился клинический осмотр, одновременно с которым производилась оценка состояния по шкале NIHSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОВЕДЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сопоставление основных показателей в группах пациентов с

«нейровизуализационно - позитивным» и «нейровизуализационно - негативным» инсультом

В группе 1 преобладали пациенты мужского пола (55%), в группе 2 было значительно больше женщин (84%). Различия по полу у пациентов во 2 группе были статистически достоверными ($p=0,00006$, $p < 0,05$). Средний возраст пациентов 1 группы составил $69,9 \pm 11,1$ лет, 2 группы – $65 \pm 12,5$ лет. Между анализируемыми группами пациентов выявлено различие по возрасту и пациенты 1 группы были статистически достоверно старше ($p=0,038$, $p < 0,05$). 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 (59 %), в то время как в первой группе – полушарные (67 %) ($p=0,01$). Распределение пациентов в группах в зависимости от патогенетического подтипа ИИ представлено в таблице 1.

Таблица 1. Патогенетические подтипы ИИ в группах, абс. число и %

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

Согласно данным, представленным в таблице 1, у пациентов 2 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 2 группе (6,1% и 8,2% соответственно) не позволяет применить статистические критерии для оценки достоверности различий.

В обеих группах у большинства пациентов при поступлении отмечалась артериальная гипертензия. Нормальное артериальное давление наблюдалось у 8 (15,7%) пациентов из 1 группы и у 9 (18,4%) пациентов 2 группы. Достоверные различия в значениях систолического, диастолического и среднего артериального давления между группами пациентов не выявлены (Табл. 2).

Таблица 2. Показатели АД при поступлении у пациентов анализируемых групп, ср. значение мм. рт. ст.

| Показатель | 1 группа (n=51) | 2 группа (n=49) | P |
|------------|-----------------|-----------------|------|
| АД с | 165±30 | 163±32 | 0,77 |
| АД д | 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±2,7 ммоль/л в первой группе, 6,2±1,5 ммоль/л во второй (p=0,03). В 1 группе чаще, чем среди пациентов 2 группы, наблюдалась гипергликемия более 8 ммоль/л (p=0,022) (Рис. 1).

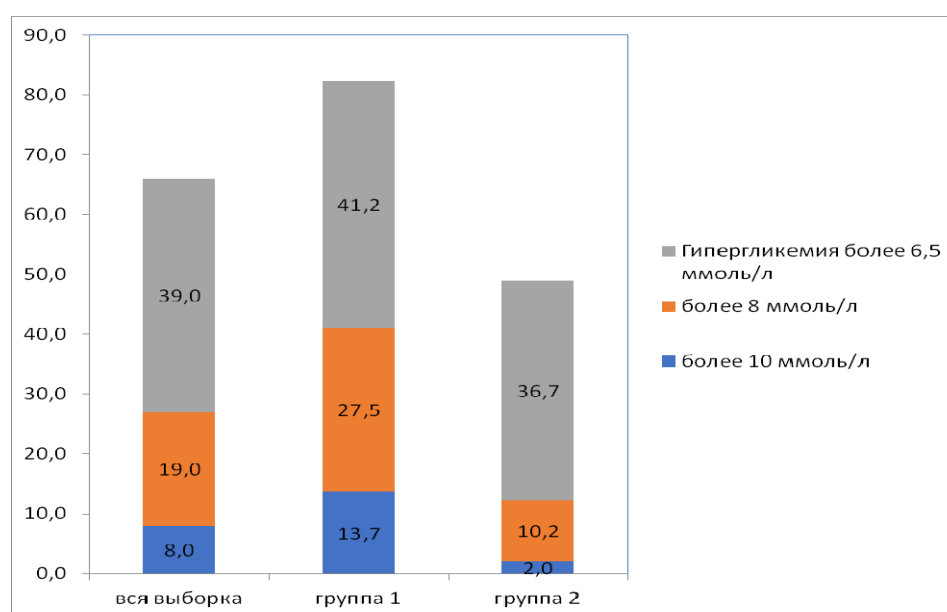


Рисунок 1. Распределение пациентов в зависимости от уровня глюкозы плазмы крови, %

Количество наблюдений повышенного фибриногена более 5,15 г/л между группами значимо не различалось. Статистически достоверных различий по средним значениям этого показателя ($4,5 \pm 1,0$ в 1 группе и $4,4 \pm 1,9$ г/л во 2 группе) также не выявлено ($p=0,74$).

Превышение пороговых значений МНО было зарегистрировано у 2% пациентов (1,35 и 1,64) всей выборки, что было связано с приемом пероральных антикоагулянтов. Разницы средних значений этого показателя по группам не выявили ($p=0,37$).

Пациентов 1 группы отличало несколько более тяжелое состояние при поступлении при оценке по шкале NIHSS ($p=0,023$) (Рис. 2).

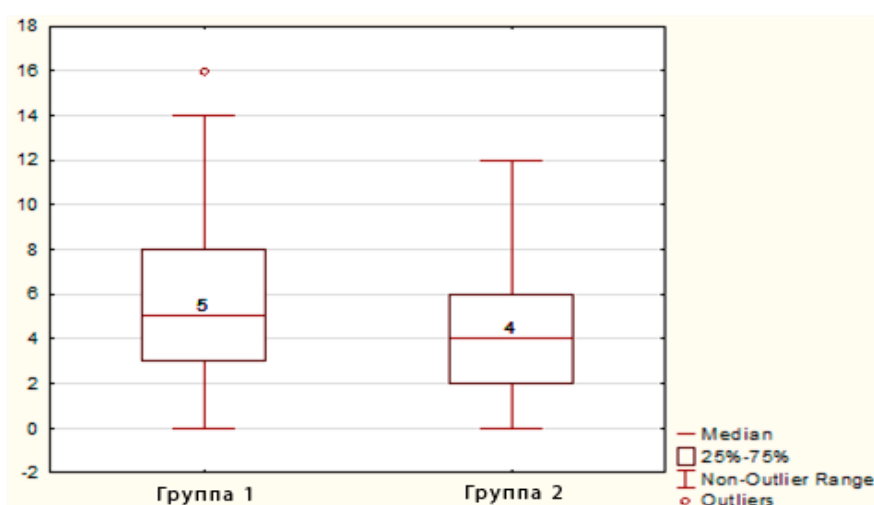


Рисунок 2. Графики распределения значений NIHSS при поступлении в группах (медиана, 25 и 75%, максимальные значения)

Баллы по шкале NIHSS при выписке пациентов достоверно не различались между исследуемыми группами ($p=0,195$). Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе были выявлены у 25% пациентов 1 группы и 18% пациентов 2 группы ($p=0,39$). 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 1 группе и в 6 случаях во 2 группе. Различия не были достоверными ($p=0,215$). По общему уровню выявленного атеросклероза (стенозирующего и нестенозирующего) группы также достоверно не различались: 34 наблюдения в 1 группе и 27 – во 2 группе, $p=0,188$. Атеросклероз БЦА приводил к окклюзионным поражениям

в 8% случаев среди пациентов 1 группы и ни разу не встречался среди пациентов 2 группы.

Сопоставление основных показателей в подгруппах пациентов с «ранней» и с «поздней» визуализацией инсульта

В подгруппе с ранней визуализацией (подгруппа 1а) преобладали мужчины (62%); в группе 1б соотношение по полу между пациентами было практически одинаковым: 51,4% мужчин и 48,6% женщин ($p=0,46$). Возраст больных в подгруппах достоверно не различался ($p=0,15$). 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. Малое количество наблюдений в подгруппе 1а ограничивает применение статистических критериев. Распределение по патогенетическому подтипу инсульта в подгруппах представлено в таблице 3.

Таблица 3. Патогенетические подтипы инсульта в подгруппах ранней и поздней визуализации

| Патогенетические подтипы инсульта | Подгруппа 1а (N=16) | | Подгруппа 1б (N=35) | |
|-----------------------------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % |
| кардиоэмболический | 5 | 31,3 | 8 | 22,9 |
| атеротромботический | 4 | 25,0 | 8 | 22,9 |
| лакунарный | 3 | 18,8 | 5 | 14,3 |
| криптогенный | 4 | 25,0 | 14 | 40,0 |
| Всего | 16 | 100,0 | 35 | 100,0 |

Наблюдается тенденция к более низким цифрам систолического и, в меньшей степени, среднего АД в подгруппе 1а, чем в подгруппе 1б (Табл. 4); вероятность статистически значимых различий для систолического АД близка к границе достоверных значений.

Таблица 4. Показатели АД при поступлении у пациентов в группах «ранней» и «поздней» визуализации

| Показатели АД | Подгруппа 1а (N=16) | Подгруппа 1б (N=35) | P |
|---------------|---------------------|---------------------|-------|
| АД с | 153±28 | 170±30 | 0,066 |
| АД д | 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 31% наблюдений с «ранней» визуализацией и лишь в 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, $p=0,059$.

Баллы по шкале NIHSS при поступлении, выписке пациентов, а также динамика баллов достоверно не различались между исследуемыми подгруппами. По индексу мобильности Ривермид при поступлении и выписке между подгруппами также не отмечалось значимых различий.

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе (учитывалась как пароксизмальная, так и постоянная форма) были выявлены у 5 пациентов (25%) из 1а подгруппы и у 8 пациентов (18%) из 1б 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 ($p=0,53$).

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

В группе 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) были 41 женщина (84%) и 8 мужчин (16%). В подгруппе с поздней визуализацией (подгруппа 1б) было 18 мужчин (51%) и 17 женщин (49%). 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. Средний возраст пациентов группы 2 (с «нейровизуализационно-негативным» инсультом) составил $65,7 \pm 12,5$ лет, тогда как среди пациентов 1б 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 1б. 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 ($p=0,88$).

Распределение пациентов в анализируемых выборках в зависимости от патогенетического подтипа инсульта представлено в таблице 5.

Таблица 5. Патогенетические подтипы инсульта в группе 2 и подгруппе 1б (без учета случаев гемодинамического инсульта), абс. число и %

| Патогенетические подтипы ИИ | 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 5, 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.

В обеих анализируемых выборках у большинства пациентов при поступлении отмечалась артериальная гипертензия. Нормальное артериальное давление наблюдалось у 3 из 35 (8,6%) пациентов из 1б 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.

При этом значения содержания глюкозы крови между выборками имеют небольшое, но статистически достоверное различие ($p=0,041$). 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 1б 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.

Количество наблюдений повышенного фибриногена более 5,15 г/л значимо не различалось между анализируемыми выборками пациентов: 5 случаев (14%) среди пациентов подгруппы 1б 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 ($p=0,91$).

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 имеется статистически незначимая тенденция различий вариабельности значений при поступлении и при выписке. Значения индекса при поступлении выше в 1б подгруппе – $3,9 \pm 3,8$ против $2,8 \pm 2,4$ во 2 группе пациентов, 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 ($p=0,069$).

Случаи наличия фибрилляции предсердий в анамнезе были выявлены у 8 пациентов (18%) из 1б 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 ($p=1,0$).

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 6.

Таблица 6. Количество проведенных томографических исследований в различные сроки от начала клинической симптоматики

| Сроки | 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 достоверных отличий 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 ($p=0,86$).

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. 7).

Таблица 7. 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 | 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 |

ВЫВОДЫ

1. Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ИИ чаще встречаются среди женщин ($p=0,00006$, $p < 0,05$), тогда как частота нейровизуализационно подтвержденных случаев ИИ не имеет статистически достоверных различий по половому признаку. При этом среди пациентов с нейровизуализационно подтвержденными случаями ОНМК чаще регистрировали более высокие показатели возраста ($p=0,038$, $p < 0,05$).

2. Установлена более частая встречаемость стволовой локализации нейровизуализационно неподтвержденных случаев ИИ, в группе подтвержденных ИИ преобладали полушарные инсульты ($p=0,01$).

3. 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 выявляемость очага ($p=0,195$). Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще сопряжены более низкими значениями по индексу мобильности Ривермид при поступлении ($p=0,023$).

4. Нейровизуализационно неподтвержденные случаи ОНМК чаще сопряжены с более низким уровнем концентрации глюкозы при поступлении в стационар ($p=0,03$).

5. Определение влияния стенозирующего и окклюзирующего атеросклероза БЦА, фибриногена, 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 фибриногена ($p=0,74$), МНО ($p=0,37$) и мерцательной аритмией в анамнезе ($p=0,391$).

6. Анализ сроков проведения первичного и повторного нейровизуализационных исследований показал, что статистически достоверное отличие между сроками первичной нейровизуализации от момента развития клинической симптоматики среди пациентов 1 (в среднем 33,3 часа) и 2 (в среднем 34,7 часа) групп отсутствует ($p=0,86$). Не выявлено статистически достоверного отличия 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) ($p=0,74$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки неврологических 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 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. Считаем целесообразным проводить повторное нейровизуализационное исследование пациентам с негативной первичной КТ с целью исключения либо подтверждения диагноза ИИ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ахатова, З.А. Какие факторы влияют на выявляемость ишемического инсульта? / Ахатова З.А., Макарова Ю.И., Бекоева З.Р., Хохлова Т.Ю. // Материалы III Национального конгресса «Кардионеврология». (Москва, 6–7 декабря 2018 г.). - Москва., 2018. – С. 139.
2. Ахатова, З.А. Предикторы нейровизуализационно - негативных инсультов / Ахатова З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И. // **Кремлевская медицина. Клинический вестник.** – 2022. - №3. – С.51-53.
3. Ахатова, З.А. Факторы, влияющие на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации / Ахатова З.А., Макарова Ю.И., Стулин И.Д., Бекоева З.Р., Хохлова Т.Ю. // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.** – 2018. - №118(12-2). – С.46-49.
4. Ахатова, З.А. Что влияет на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации? / Ахатова, З.А., Мусин Р.С., Власов П.Н., Труханов С.А., Макарова Ю.И. // **Медицинский Совет.** – 2022. -№ (16)14. – С.32-37.
5. Макарова, Ю.И. Влияние локализации, сроков развития, клинической картины на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации / Макарова Ю.И., Ахатова З.А., Стулин И.Д. // **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.
6. Макарова, Ю.И. Влияние транзиторной ишемической атаки на течение последующего инфаркта мозга / Макарова Ю.И., Бекоева З.Р., Ахатова З.А. // Международный конгресс, посвященный Всемирному Дню инсульта. Материалы Конгресса / под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт, М.Ю. Мартынова - М.: ООО «Буки- Веди». - 2017. – С. 253-258.
7. Мусин, Р.С. Факторы, влияющие на выявляемость ишемического инсульта при нейровизуализации / Мусин Р.С., Ахатова З.А., Макарова Ю.И., Стулин И.Д., Бекоева З.Р. // XI всероссийский съезд неврологов. IV конгресс национальной ассоциации по борьбе с инсультом. Санкт - Петербург (15-19 июня 2019 г.). – Санкт - Петербург, 2019. – С.85

8. Стулин, И.Д. Транзиторная ишемическая атака: особенности ауторегуляции мозгового кровообращения / Стулин И.Д., Ахатова З.А., Бекоева З.Р., Макарова Ю.И // Всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 140-летию со дня рождения Михаила Ивановича Аствацатурова «Неотложные состояния в неврологии: современные методы диагностики и лечения», 17-18 ноября 2017 г., Санкт-Петербург: сб. ст. и тез. / под ред. И.В. Литвиненко. - СПб.: Альта Астра, 2017. – С. 128-129.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

БЦА - брахиоцефальные артерии

ИИ – ишемический инсульт

КТ – компьютерная томография

МИ - мозговой инсульт

МНО - международное нормализованное отношение

МРТ – магниторезонансная томография

ОНМК - острые нарушения мозгового кровообращения

NIHSS – шкала инсульта национального института здоровья

Подписано в печать: 21.06.2023
Формат А5
Бумага офсетная. Печать цифровая.
Тираж 100 экз.
Заказ №25179
Типография ООО "Цифровичок"
117149, г. Москва, ул. Азовская, д. 13