

На правах рукописи

Дементьева Олеся Владимировна

**ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПРОГНОЗОМ ПЕРВОГО
ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ**

14.01.11– нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Пермь — 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор – д.м.н., профессор И.П. Корюкина).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии факультета ДПО ФГБОУ ВО «ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь

Старикова Наталья Леонидовна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии Института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Бельская Галина Николаевна

доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО "Тюменский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

Рейхерт Людмила Ивановна

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «19» декабря 2017 года в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.067.01 при ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России по адресу: 614990, г.Пермь, ул. Петропавловская, 26.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26) и на сайте www.psma.ru, с авторефератом можно ознакомиться на сайтах www.vak.ed.gov.ru, www.psma.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2017 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук,
профессор

Мудрова Ольга Александровна

Общая характеристика работы

Актуальность исследования. Инсульт – это медицинская и социальная проблема, распространенность которой приобретает черты глобальной эпидемии, угрожающей жизни и здоровью населения [Рожкова Т.И., 2011; Hankey G.J., 2016].

Смертность от сосудистых заболеваний мозга в РФ занимает в структуре общей смертности второе место. Около 25% больных с инсультом погибают в течение первых суток после развития заболевания, 60% лиц становятся тяжелыми инвалидами и только пятая часть возвращаются к трудовой деятельности [Бокерия Л.А., 2012; Рожкова Т.И., 2011; Скворцова В.И., 2003; Lopez A.D., 2006; Прокаева Е.А., 2015; Ярош А.С., 2014; Суслина З.А., 2009; Суслина З.А., 2016; Суслина З.А., 2008]. Инсульт ведет не только к развитию двигательных нарушений, но и к эмоциональным расстройствам [Leys D., 2007].

Развитие постинсультных когнитивных нарушений (ПИКН), постинсультной депрессии существенно ухудшают познавательную деятельность пациента, снижают функциональную активность [Angelelli P., 2004; Прокопенко С.В., 2012; Левин О.С., 2014].

У пациентов после перенесенного инсульта в течение года отмечается снижение всех показателей качества жизни, которые в дальнейшем не приходят к нормальным значениям [Бельская Г.Н., 2013] и затрудняют планирование реабилитационных мероприятий [Hackett M.L., 2008; Duncan J.R., 2000; Вознесенская Т.Г., 2009; Camões Barbosa A., 2011].

В связи с быстрым развитием психоэмоциональных нарушений выявление и оценка тяжести должны производиться уже в стационаре, а также в динамике на протяжении лечения пациентов [Visser M.M., 2014]. Но остаются мало изученными факторы, определяющие динамику и взаимосвязь двигательного и психоэмоционального статуса на протяжении острого периода инсульта.

С развитием лабораторной диагностики активно изучаются патофизиологические и биохимические маркеры прогноза инсульта, однако по данным литературы отмечается низкая диагностическая ценность многих показателей [Koh P.O., 2010; Вельков В.В., 2011; Whiteley W., 2008; Сыскина Е.Н., 2011; Шабалина А.А., 2008]. Последние десятилетия вызывает интерес показатель повреждения головного мозга - нейрон-специфическая энолаза (NSE) [Butterworth R.J., 1996; Jauch E.C., 2006]. Изучалось прогностическое значение NSE при ишемическом инсульте. Отмечено снижение уровня NSE к концу лечения у пациентов с клиническим улучшением [Kawle A.P., 2015].

Реализация программы по борьбе с инсультом, внедрившая методы реперфузионной терапии, позволила за последние годы добиться успехов в лечении и реабилитации пациентов, перенесших инсульт, что ведет к снижению смертности и инвалидности [Праздничкова Е.В., 2013; Гусев Е.И., 2007; Гусев Е.И., 2001; Ковтун О.П., 2010;

Стаховская Л.В., 2013]. Между тем в литературе уровень НСЕ после тромболитической терапии и оценка его прогностической составляющей остаются малоизученными.

Степень разработанности темы исследования. Несмотря на актуальность проблемы прогнозирования клинического течения инсульта уже на ранних стадиях его развития, доказательств вклада отдельных факторов, влияющих на прогноз, до сих пор не имеется. Остаются не изученными особенности динамики показателя нейрон-специфической эналазы в процессе проведения системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте, а также его клиническое значение в прогнозе заболевания.

Цель исследования: изучить факторы, определяющие прогноз первого ишемического инсульта в остром периоде.

Задачи исследования.

1. Изучить связь клинических параметров заболевания и их динамики на протяжении острого периода первого ишемического инсульта у пациентов, получивших и не получивших тромболитическую терапию, с эмоциональными нарушениями, когнитивным статусом, копинг-стратегиями, а также с качеством жизни.

2. Исследовать уровень биохимического маркера нейронального повреждения – нейрон-специфической эналазы – при исследовании её на протяжении острейшего периода первого ишемического инсульта.

3. Изучить взаимосвязь уровней нейрон-специфической эналазы в сыворотке крови с клиническими параметрами первого ишемического инсульта и качеством жизни пациентов.

4. Исследовать показатель нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым ишемическим инсультом до и после системной тромболитической терапии во взаимосвязи с динамикой заболевания и в сравнении с группой пациентов, не получивших тромболитическую терапию.

Научная новизна исследования. Впервые получены данные о динамике уровня нейрон-специфической эналазы на протяжении острейшего периода первого в жизни ишемического инсульта после проведения пациентам системной тромболитической терапии в сравнении с группой пациентов, не получивших тромболитическую терапию. Впервые доказана корреляция показателя нейрон-специфической эналазы в сыворотке крови с клиническими параметрами первого в жизни ишемического инсульта и качеством жизни пациентов, получивших и не получивших тромболитическую терапию. Впервые подтверждена зависимость уровня нейрон-специфической эналазы к концу острейшего периода первого в жизни ишемического инсульта с исходами инсульта к концу острого

периода. Впервые показана взаимосвязь клинических параметров заболевания с психоэмоциональными показателями и их динамикой на протяжении острого периода первого в жизни ишемического инсульта у пациентов, получавших и не получавших тромболитическую терапию.

Практическая значимость. Результаты работы дают основание внести показатель уровня НСЕ в план обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом. Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволяют прогнозировать клинические исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода на основании оценки факторов, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным их вариантом.

Личный вклад диссертанта в исследование. Автором самостоятельно произведен обзор литературы по проблемам диссертации, сформулирована гипотеза, цель и задачи научного исследования. Этапы исследования, включая формирование групп пациентов, клиническое и нейропсихологическое обследование лиц с подтвержденным диагнозом "ЦВБ. Ишемический инсульт", статистическая обработка результатов исследования выполнены лично автором. Собственноручно в неврологическом отделении для больных с ОНМК Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК ГКБ№4 выполнен забор венозной крови. Лабораторное исследование сыворотки крови выполнялось в медицинской лаборатории "Медлабэкспресс" г. Перми.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Лучшие функциональные исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода ассоциированы, кроме степени тяжести неврологического дефицита, с низкими уровнями депрессии и более высокими показателями когнитивного статуса. Имеется зависимость качества жизни пациентов в остром периоде первого ишемического инсульта от выраженности эмоциональных расстройств, сохранности когнитивных функций и приверженности адаптивным копинг-стратегиям «самоконтроль» и «планирование решения проблемы».

2. Нейрон-специфическая энолаза может рассматриваться в качестве биохимического маркера, ассоциированного с исходом первого ишемического инсульта в остром периоде. Уровень нейрон-специфической энолазы у пациентов после системной тромболитической терапии коррелирует с основными клиническими показателями тяжести инсульта по шкалам NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид. Более высокие уровни НСЕ соответствуют большей тяжести неврологического дефицита. Наибольшей прогностической ценностью

обладает показатель нейрон-специфической энолазы, исследованный на третьи сутки от начала заболевания.

Апробация работы. Основные положения диссертационной работы доложены на следующих конференциях: научная сессия Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера "Навстречу 100-летию Высшего медицинского образования на Урале" (г. Пермь, 2014), "Средневолжская научно-практическая конференция молодых ученых с международным участием (от 18 до 40 лет)" (г. Пермь, 2017).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 12 работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Внедрение в практику. Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО "Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор - д.м.н., профессор И.П. Корюкина) на базе кафедры неврологии ФДПО (заведующий кафедрой - д.м.н., профессор В.В. Шестаков).

Полученные результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностический процесс ГАУЗ ПК "Городской клинической больницы №4".

Основные положения внедрены в учебный процесс на кафедре неврологии с курсом нейрореабилитологии факультета ДПО ФГБОУ ВО "ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Структура и объем диссертации.

Диссертация представляет собой рукопись на русском языке объемом 140 страниц машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы "Материалы и методы исследования", главы собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список литературы содержит 181 источник, в том числе 59 отечественных и 122 иностранных. Диссертация иллюстрирована 14 таблицами, 40 рисунками и 2 клиническими примерами.

Содержание диссертационного исследования

Материалы и методы исследования. В работе представлены результаты обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом. Исследование проведено на базе неврологического отделения для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения Регионального сосудистого центра ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» г. Перми в период с 2013 по 2016 год.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВО ПГМУ им. ак. Е.А. Вагнера. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследовано 69 пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом в возрасте от 45 до 79 лет.

Критериями включения в исследование явились: впервые развившийся ишемический инсульт; подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Согласие на исследование у пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия (33,3% пациентов), и которые не могли подписать согласие в связи с тяжестью состояния или речевыми нарушениями, было подписано родственниками.

Критерием исключения был повторный инсульт.

Исследование представлено клиническими, нейропсихологическими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

При поступлении всем пациентам проводились физикальное обследование, измерялся уровень артериального давления (АД), проводилась оценка неврологического статуса. Оценка неврологического статуса (в группе пациентов с тромболизисом при поступлении, на третьи сутки и при выписке, в группе без тромболизиса - на третьи сутки и при выписке) была стандартизирована по Шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS). Оценка уровня бытовой активности оценивалась на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из стационара по шкале повседневной жизнедеятельности Бартел. Оценка функционального статуса при выписке из стационара проводилась при помощи модифицированной шкалы Рэнкин и индекса мобильности Ривермид.

Пациентам проводилось нейропсихологическое обследование на третьи сутки от развития инсульта и при выписке из стационара с применением следующих тестов и шкал: Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA), шкала реактивной и личностной тревожности Спилбергера, шкала депрессии Бека, опросник качества жизни SF-36, опросник копинг-стратегий Лазаруса.

Пациентам проводился забор венозной крови путем венепункции: в группе с тромболизисом до введения тромболитического препарата (Актелизе) и на третьи сутки от развития инсульта, в группе без тромболизиса в третьи сутки от начала заболевания. Полученные образцы крови центрифугировались и замораживались при температуре -32°C. Концентрация НСЕ в сыворотке определялась методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (Fujirebio).

При поступлении всем пациентам проводилась компьютерная томография головного мозга; в группе пациентов, которым проводилась тромболитическая терапия, 17 пациентам проведена перфузионная компьютерная томография с целью выявления признаков

формирования зоны ишемического инсульта (изменение перфузионных показателей).

Всем пациентам также проводилась инструментальная диагностика: электрокардиография (ЭКГ), дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца. Магнитно-резонансная томография головного мозга (МРТ), магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) сосудов головного мозга, холтеровское мониторирование электрокардиографии (ХМ-ЭКГ), селективная ангиография проводились по показаниям.

Лабораторные исследования проводились согласно стандарту оказания помощи пациентам с ОНМК.

Полученные в ходе клинического исследования результаты обработаны параметрическими и непараметрическими методами статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 с представлением изучаемых количественных признаков в формате: медиана (Me), 95% доверительный интервал (ДИ) [Реброва, О.Ю. STATISTICA]. Сравнительный анализ двух независимых групп по количественному признаку выполнялся с помощью U-критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ изученных показателей проводился с использованием непараметрического метода Спирмана. Различия показателей считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Общая характеристика собственных исследований

Обследованы 69 пациентов (29 женщин (42%) и 40 мужчин (58%)) с первым в жизни ишемическим инсультом в возрасте от 45 до 79 лет. Средний возраст пациентов составил $64 \pm 8,92$ лет ($M \pm StD$).

У обследованных нами пациентов заболевание проявлялось в 77% случаев развитием парезов, 38 пациентов (55%) предъявляли жалобы на чувство онемения половины туловища или конечности, у 57% пациентов были легкие речевые нарушения – дизартрия, легкая моторная афазия, не мешающая тестированию, 7 пациентов имели выраженные речевые нарушения, в связи с чем нейропсихологическое тестирование у них не проводилось, у 30% пациентов выявлен атактический синдром.

Все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с первым ишемическим инсультом, которым не проводилась системная тромболитическая терапия и группа из 23 пациентов (11 женщин, 12 мужчин) после тромболитической терапии.

В промежуток терапевтического окна, когда возможно проведение тромболитической терапии, поступили 23 человека (33%). В среднем пациенты поступали спустя 10-11 часов от начала развития симптомов инсульта: Me 727.26 минут (ДИ 95% 433,37-1021,15).

Во время госпитализации пациенты получали терапию в полном объеме, согласно стандарту оказания медицинской помощи. План лечения включал антиагрегантную

терапию, статины, антигипертензивную терапию; пациенты с мерцательной аритмией получали антикоагулянты.

В группу контроля вошли 23 практически здоровых добровольца, не имеющих сосудистых заболеваний головного мозга - 10 мужчин, 13 женщин в возрасте от 48 до 79 лет, Me 62±8,98 лет года (M±StD). Достоверных различий по возрасту в группах контроля и основной выявлено не было ($p=0,462$) (рис. 1), в группе контроля и группе пациентов с тромболизисом также выявлено не было ($p=0,644$). Все обследованные из группы контроля подписали согласие на участие в исследовании; 14 из 23 человек сдали кровь на НСЕ.

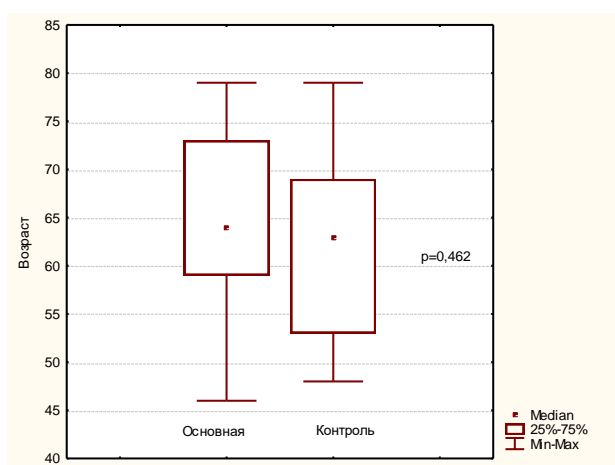


Рисунок 1. Средний возраст пациентов и группы контроля

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели психоэмоционального статуса пациентов с первым ишемическим инсультом и их корреляции с исходом заболевания к концу острого периода

При поступлении и выписке психоэмоциональный статус (когнитивный статус, депрессия, тревожность, качество жизни, копинг-стратегии) был исследован у 62 пациентов, тестирование проведено только у тех пациентов, кто мог самостоятельно заполнить опросники либо ответить на вопросы.

При поступлении не имели признаков депрессии 26 человек (42%), признаки легкой депрессии имели 13 человек (21%), умеренной депрессии - 8 человек (13%), признаки выраженной депрессии - 12 пациентов (19%), тяжелой депрессии - 3 человека (5%). Уровень депрессии при поступлении в среднем соответствовал признакам легкой депрессии: Me 11 баллов (ДИ 95% 10,80-15,49). К моменту выписки из отделения неврологии для больных с ОНМК количество пациентов с признаками тяжелой депрессии

увеличилось - 6 человек (10%), а с выраженной уменьшилось до 6 человек (10%); 17 пациентов выписано с легкой депрессией (27%), с умеренной - 9 человек (14%), без признаков депрессии выписано 24 пациента (39%). В среднем уровень депрессии при выписке из стационара составил Me 13 баллов (ДИ 95% 11,21-15,92), $p=0,001$, что соответствует также признакам легкой депрессии.

Показатель реактивной тревожности по опроснику Спилбергера при поступлении варьировал от 14 до 77 баллов. Тревожность пациентов к концу лечения в среднем снизилась ($p=0,0004$). У 8 пациентов выявлена низкая реактивная тревожность (13%), у 24 - умеренная (39%), и 30 пациентов выписано с выраженной тревожностью (48%). Ме показателя реактивной тревожности составило 43,0 балла (ДИ 95% 40,94-47,0). К концу лечения количество пациентов с выраженной личностной тревожностью возросло ($p=0,008$) и составило 38 человек (61%), только у 1 человека выявлен низкий уровень личностной тревожности. Показатель варьировал от 28 до 65 баллов и в среднем составил 46 баллов (ДИ 95% 44,87-49,13).

Реактивная тревожность пациентов на третьи сутки была достоверно выше, чем в группе контроля, $p=0,015$ (рис. 2). Показатель личностной тревожности в среднем в группах пациентов и контрольной значимо не различался, $p=0,126$.

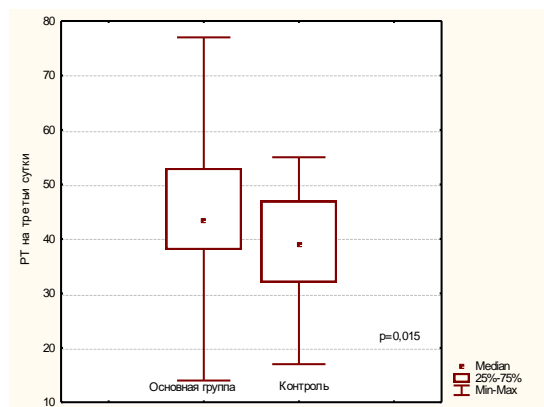


Рисунок 2. Различия показателя реактивной тревожности пациентов на третьи сутки развития инсульта и лиц контрольной группы

Выявлена достоверная положительная корреляция между возрастом и уровнем депрессии по шкале Бека при поступлении: $R=0,295$, $p=0,020$, а также при выписке из стационара: $R=0,345$, $p=0,006$ (рис.3).

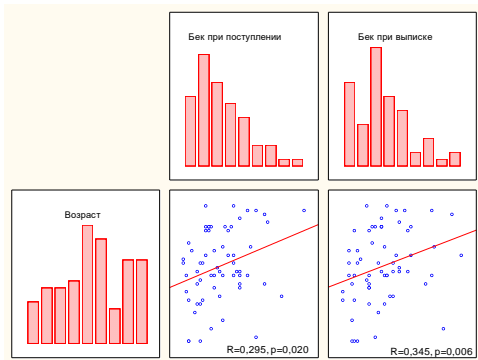


Рисунок 3. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека при поступлении и выписке и возрастом пациентов с первым ишемическим инсультом

Средний уровень депрессии по шкале Бека был выше у пациентов, имеющих среднее образование, в сравнении с пациентами с высшим образованием, как при поступлении, так и при выписке из стационара. В группе с высшим образованием этот показатель составил 7,5 баллов (ДИ 95% 5,29-12,15) при поступлении, 7 баллов (ДИ 95% 6,05-17,95) при выписке. В группе со средним образованием данный показатель был равен 18 баллам (ДИ 95% 14,50-24,63) при поступлении; при выписке 17 баллов (ДИ 95% 14,69-20,31). Различия между группами являлись достоверными: $p=0,001$ между группами пациентов с высшим образованием и средним и $p=0,013$ в группах со средним специальным и средним образованием при поступлении. При выписке результаты были схожими. Разницы в уровне депрессии по шкале Бека в группе пациентов с первым ишемическим инсультом и группе без сосудистых заболеваний головного мозга выявлено не было, $p=0,263$; средний уровень как в группе контроля, так и в группе пациентов соответствовал признакам легкой депрессии.

Выявлены корреляции показателя NIHSS и уровня депрессии по шкале Бека: при поступлении $R=0,266$, $p=0,038$, при выписке - $R=0,619$, $p=0,001$ (рис. 4,5). Достоверной корреляции показателя неврологического дефицита по NIHSS с показателями тревожности как при поступлении, так и при выписке выявлено не было.

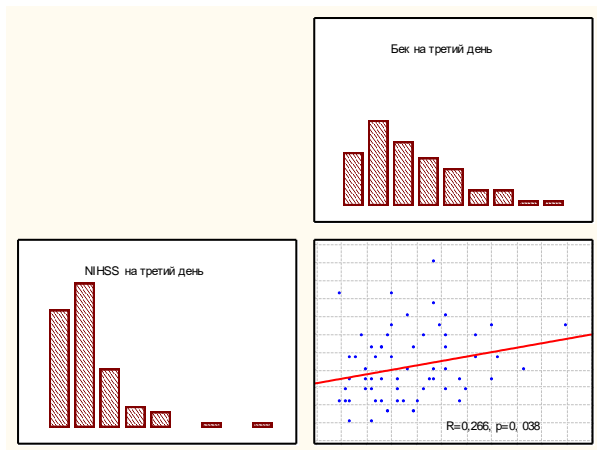


Рисунок 4. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS при поступлении

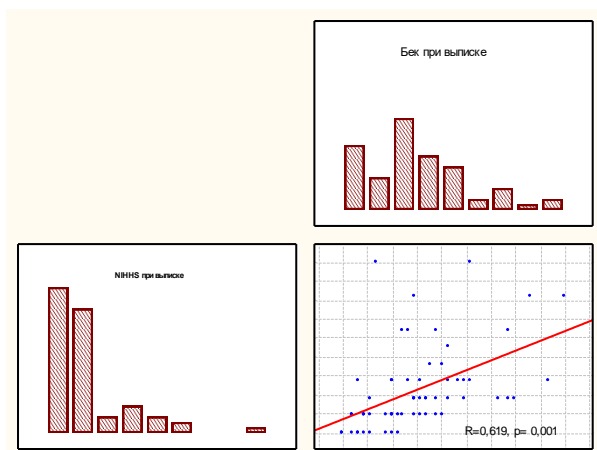


Рисунок 5. Взаимосвязь между уровнем депрессии по шкале Бека и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS при выписке

При поступлении показатели когнитивных функций варьировали от выраженных нарушений до нормы: 15-30 баллов по шкале MMSE, Ме 27 баллов (ДИ 95% 24,97-26,94). По шкале MMSE отсутствие когнитивных нарушений отмечено у 28 человек (45%), 22 пациента имели легкие когнитивные нарушения (35%), у 6 пациентов выявлены признаки деменции легкой степени выраженности (10%), а признаки деменции умеренной степени выраженности у 6 человек (10%).

Показатель когнитивных функций по шкале MoCA варьировал от 11 до 30 баллов, не имели когнитивных нарушений 11 человек, у остальных выявлено снижение показателя, и в среднем уровень когнитивных функций составил Ме 24 балла (ДИ 95% 21,47-23,63).

Средний уровень показателей когнитивного статуса пациентов на третьи сутки развития первого ишемического инсульта был достоверно ниже, чем в группе контроля, как по шкале MMSE (рис. 6), так и по шкале MoCA ($p=0,001$).

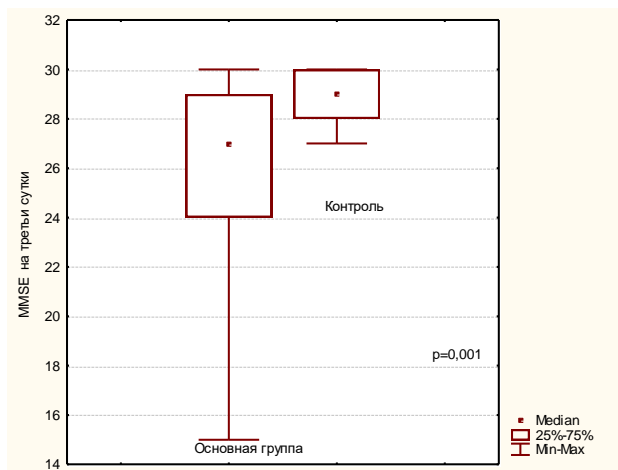


Рисунок 6. Различия показателей когнитивного статуса по шкале MMSE у пациентов с инсультом на третьи сутки и лиц контрольной группы

К концу лечения отмечалась положительная динамика когнитивного статуса: по шкале MMSE: показатель при выписке в среднем (Me) составил 28 баллов (ДИ 95% 25,92-27,63), $p=0,001$, выписано без когнитивного снижения 33 пациента. Показатель по шкале MoCA составил в среднем (Me) 25 баллов (ДИ 95% 22,96-25,04), $p=0,001$, без когнитивного снижения выписано 29 пациентов. Средние показатели оставались меньше, чем в группе контроля. При анализе разницы этих показателей с группой контроля получены следующие различия: по шкале MMSE $p=0,004$, MoCA - $p=0,003$.

При проведении корреляционного анализа уровня неврологического дефицита по NIHSS с показателями нейропсихологического исследования при поступлении достоверных корреляций не выявлено, при выписке выявлены значимые корреляции: для показателей по NIHSS и MMSE $R=-0,462$, $p=0,001$; для показателей по NIHSS и MoCA $R=-0,359$, $p=0,004$.

При анализе показателей когнитивных функций в зависимости от наличия у пациента стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) (стеноз $>30\%$) при поступлении выявлены статистически достоверные различия как по шкале MMSE, так и по шкале MoCA: $p=0,006$ и $p=0,010$ соответственно (рис. 7). Пациенты со стенозами БЦА более 30% имели более низкий показатель когнитивных функций по данным шкалам: у пациентов без стеноза по шкале MMSE Me 28 баллов (ДИ 95% 25,953-28,830), со стенозом более 30% Me 26 баллов (ДИ 95% 23,817-26,388); по шкале MoCA без стеноза Me 25 баллов (ДИ 95% 22,423-25,664), со стенозом более 30% Me 23 балла (ДИ 95% 20,267-23,067). При выписке из стационара данная разница сохранялась только относительно шкалы MMSE, $p=0,026$: без стеноза Me 29 баллов (ДИ 95% 26,651-29,088), со стенозом более 30% Me 26 баллов (ДИ 95% 24,990-27,266).

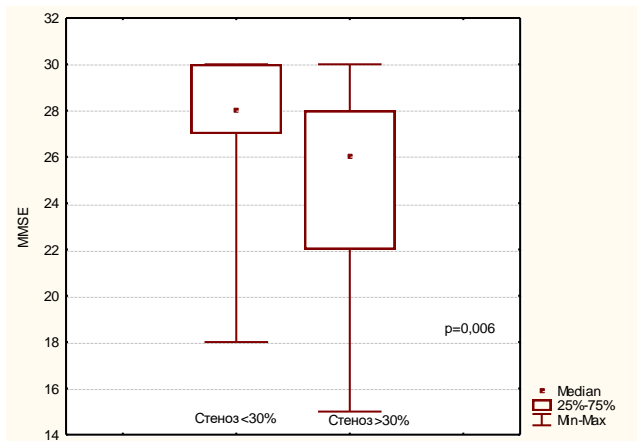


Рисунок 7. Различия показателя когнитивных функций по шкале MMSE у пациентов со стенозирующим атеросклерозом БЦА и без него.

Копинг-поведение - это целенаправленное поведение личности по сознательному овладению ситуацией для устранения или уменьшения вредного действия стресса [Lazarus R.S., 1996; СоупеJ.C., 1981].

В среднем все копинг-стратегии при поступлении варьировали от 5,5 до 11 баллов, что соответствует среднему, адаптационному потенциалу личности, умеренной напряженности копинга (рис. 8) [Крюкова Т.Л., 2000].

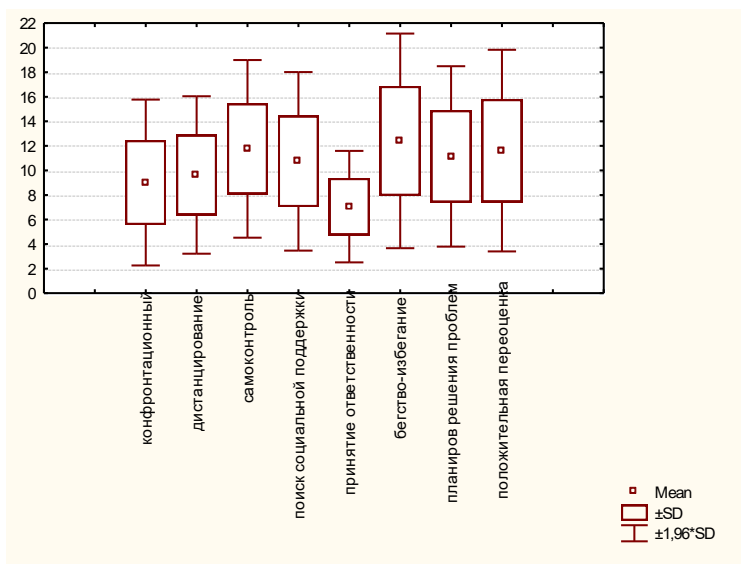


Рисунок 8. Средние показатели копинг-стратегий на третьи сутки развития инсульта

В целом среднее значение (Me) копинг-стратегий к концу лечения пациентов с первым ишемическим инсультом увеличилось, что соответствует более выраженной дезадаптации.

При выписке пациенты с высоким уровнем личностной тревожности и депрессии стремились к избеганию и формированию конфронтационного копинга ($R=0,261$, $p=0,040$).

В сравнении двух групп пациентов - после тромболитической терапии и без таковой - выявлена разница в уровне "конфронтационного" копинга при поступлении ($p=0,032$) и "самоконтроль" при выписке ($p=0,002$).

При анализе качества жизни пациентов получены следующие результаты. Пациенты с первым ишемическим инсультом, имеющие более выраженный двигательный дефицит, ограничивающий их бытовую активность, как на третьи сутки, так и при выписке из стационара имели более низкий уровень качества жизни. На третьи сутки развития инсульта показатель физического здоровья (РН) варьировал от 22,110 до 60,100 баллов и средний показатель (Me) составил 41,056 балл (ДИ 95% 37,540-42,766); показатель психологического компонента здоровья (МН) составил от 19,600 до 62,700 баллов, в среднем 42,726 баллов (ДИ 95% 39,589-45,252).

Показатели качества жизни группы контроля в среднем были выше, чем в группе пациентов, но разница была достоверной только для показателя "физический компонент здоровья", $p=0,030$ (рис. 9), достоверности разницы по показателю "психологический компонент здоровья" не было выявлено, $p=0,476$.

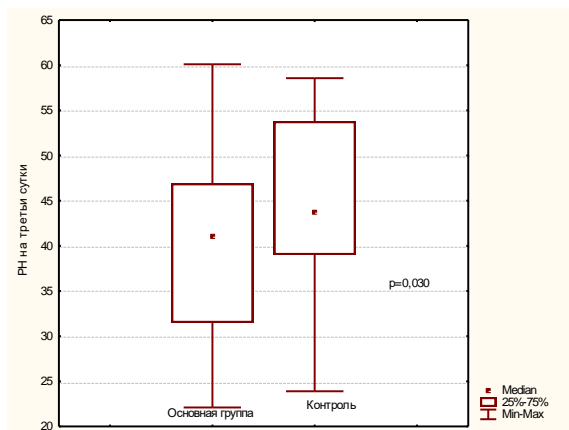


Рисунок 9. Различия показателя качества жизни (физический компонент) у пациентов на третьи сутки развития инсульта и лиц контрольной группы

При выписке из стационара показатели качества жизни снизились: Me РН 37,390 баллов (ДИ 95% 36,590-41,947), варьировал от 20,558 до 61,803 баллов; Me МН 37,177 баллов (ДИ 95% 35,985-42,106), от 15,426 до 62,200 баллов.

Несмотря на снижение среднего уровня реактивной тревожности на протяжении острого периода ишемического инсульта, этот показатель был выше, чем в группе контроля, $p=0,027$. Показатель личностной тревожности в конце острого периода у пациентов оказался достоверно ниже, чем в группе контроля, $p=0,046$. Качество жизни пациентов за время острого периода инсульта стало достоверно ниже, по сравнению с

группой контроля: по показателю РН $p=0,013$, по показателю МН $p=0,040$.

У пациентов, имеющих более высокие показатели депрессии и тревожности, выявлен более низкий уровень качества жизни ($R=-0,486$, $p=0,001$ и $R=-0,298$, $p=0,019$ соответственно).

Получены высокозначимые корреляции РН с уровнем неврологического дефицита по NIHSS (рис.10) и уровнем активности по шкале Бартел. Чем выше был уровень дефицита по шкале NIHSS, тем оказался ниже показатель физического компонента здоровья по шкале SF-36: $R=-0,397$, $p=0,001$. Имелась обратная зависимость с показателем активности по шкале Бартел: $R=0,458$, $p=0,001$.

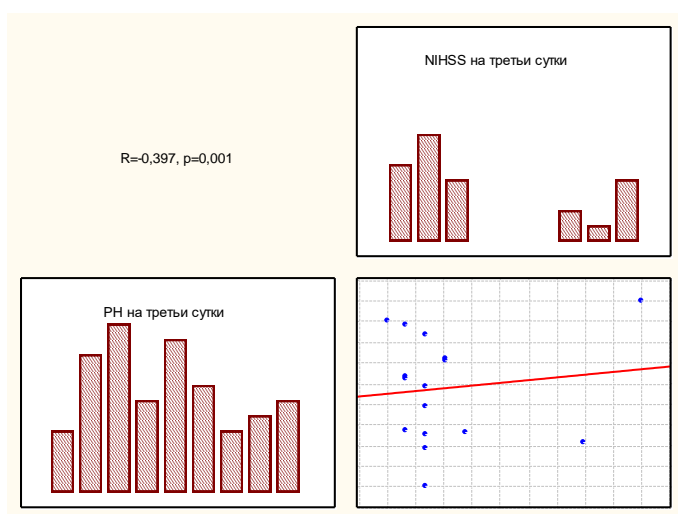


Рисунок 10. Зависимость между уровнем «физического компонента здоровья» и уровнем неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьи сутки развития инсульта

Уровень психологического компонента здоровья напрямую зависел от уровня когнитивного статуса пациентов с первым ишемическим инсультом. Пациенты с более высоким уровнем когнитивных функций по шкалам MMSE и MoCA имели более высокий уровень показателя психологического здоровья: $R=0,292$, $p=0,021$, $R=0,285$, $p=0,025$ соответственно.

Получена высокозначимая обратная корреляция МН с уровнем депрессии по шкале Бека: $R=-0,486$, $p=0,001$.

При выписке из стационара у пациентов получены высокозначимые корреляции показателей качества жизни с показателем мобильности по шкале Ривермид и степенью инвалидизации по шкале Рэнкина: РН и Ривермид $R=0,562$, $p=0,001$; РН и mRs $R=-0,492$, $p=0,001$; МН и Ривермид $R=0,282$, $p=0,026$ (рис.11).

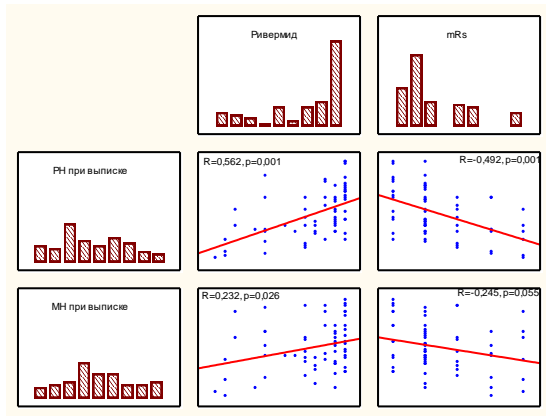


Рисунок 11. Зависимость качества жизни пациентов от степени инвалидизации и мобильности при выписке

Показатели качества жизни пациентов с первым ишемическим инсультом в изученном нами остром периоде заболевания не различались в группах после тромболитической терапии и без таковой.

Изученные нами показатели психоэмоциональных и когнитивных расстройств оказались значимо ассоциированы с исходами к концу острого периода первого в жизни ишемического инсульта.

Получены высокозначимые корреляции уровня когнитивного статуса пациентов с первым ишемическим инсультом по шкалам MMSE и MoCA на третьи сутки развития инсульта с исходами инсульта к концу острого периода по шкале мобильности Ривермид ($R=0,487$, $p=0,001$ и $R=0,458$, $p=0,001$ соответственно), по шкале Рэнкина ($R=-0,506$, $p=0,001$ и $R=-0,477$, $p=0,001$ соответственно). Зависимости исхода ишемического инсульта от уровня реактивной и личностной тревожности на третьи сутки инсульта выявлено не было ($p > 0,05$). Показатели качества жизни пациентов с инсультом на третьи сутки значимо коррелировали с показателями исходов к концу острого периода. Выявлена зависимость исходов заболевания от уровня депрессии на третьи сутки развития инсульта (Табл. 1). Корреляций показателей исхода первого ишемического инсульта к концу острого периода с копинг-стратегиями в общей группе пациенты выявлено не было ($p > 0,05$).

Таблица 1. Корреляции клинических показателей у пациентов с первым ишемическим инсультом на третьи сутки с исходами к концу острого периода

Коррелирующие показатели	Коррелирующие показатели	Показатель корреляционной связи (R=)	Показатель статистической значимости (p=)
Показатель NIHSS на третьи сутки	Индекс мобильности Ривермид	-0,686	0,001
	mRs	0,684	0,001
Показатель MMSE	Индекс мобильности	0,487	0,001

	Ривермид		
	mRs	-0,506	0,001
Показатель MoCA	Индекс мобильности Ривермид	0,458	0,001
	mRs	-0,477	0,001
Показатель депрессии по шкале Бека	Индекс мобильности Ривермид	-0,343	0,006
	mRs	0,349	0,005
Уровень реактивной тревожности	Индекс мобильности Ривермид	-0,153	0,237
	mRs	0,003	0,984
Уровень личностной тревожности	Индекс мобильности Ривермид	-0,084	0,515
	mRs	0,046	0,724
Физический компонент качества жизни	Индекс мобильности Ривермид	0,324	0,010
	mRs	-0,198	0,122
Психологический компонент качества жизни	Индекс мобильности Ривермид	0,348	0,005
	mRs	-0,298	0,018

Корреляции уровня нейрон-специфической энтолазы у пациентов с первым ишемическим инсультом

Среди 69 обследованных пациентов исследование крови на уровень нейрон-специфической энтолазы на третьи сутки развития первого ишемического инсульта было проведено у 59 пациентов, среди них 23 пациентам после проведения системной тромболитической терапии.

Средний уровень НСЕ всей группы пациентов на третьи сутки составил Ме 7,4 au/ml (ДИ 95% 9,999-18,357); в группе пациентов после проведения системной тромболитической терапии Ме 7,60 au/ml (ДИ 95% 5,662-20,502), в группе пациентов, которым тромболитическая терапия не проводилась, - Ме 7,30 au/ml (ДИ 95% 9,560-20,099); достоверных различий между уровнем НСЕ на третьи сутки развития первого ишемического инсульта в группах пациентов без тромболитической терапии и после системной тромболитической терапии выявлено не было, $p=0,572$.

При оценке взаимосвязи уровня НСЕ с исходом инсульта (выписанные или умершие после проведения системной тромболитической терапии) выявлена тенденция к более высоким показателям НСЕ в группе умерших, однако данная зависимость не достигла степени достоверности; в группе умерших пациентов уровень НСЕ составил Ме 11,9 au/ml (ДИ 95% -9,928-66,608), в группе выписанных пациентов - Ме 7,15 au/ml (ДИ 95% 9,113-16,620), $p=0,077$.

Уровень НСЕ был выше в группе пациентов с левополушарным инсультом, $p=0,036$.

В группе пациентов после тромболитической терапии получено достоверное различие уровня НСЕ в зависимости от наличия или отсутствия стеноза брахиоцефальных артерий: $p=0,031$ (рис.

13). Ме НСЕ у пациентов с нестенозирующим атеросклерозом БЦА в группе пациентов после тромболитизиса 4,20 au/ml (ДИ 95% 3,608-4,858), со стенозом >30% - Ме 8,10 au/ml (ДИ 95% 5,970-22,988).

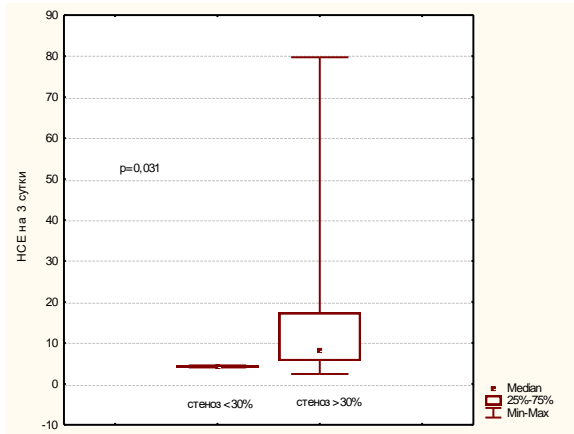


Рисунок 12. Зависимость уровня НСЕ на третьей сутки от наличия стенозирующего атеросклероза у пациентов после проведенной им тромболитической терапии.

На третьей сутки развития инсульта в общей группе пациентов уровень НСЕ был выше у пациентов с большим неврологическим дефицитом по NIHSS: $R=0,292$, $p=0,025$ (рис. 14), подобная же корреляция уровня НСЕ и показателя по NIHSS имела в группе пациентов, которым проведена тромболитическая терапия ($R=0,483$, $p=0,023$).

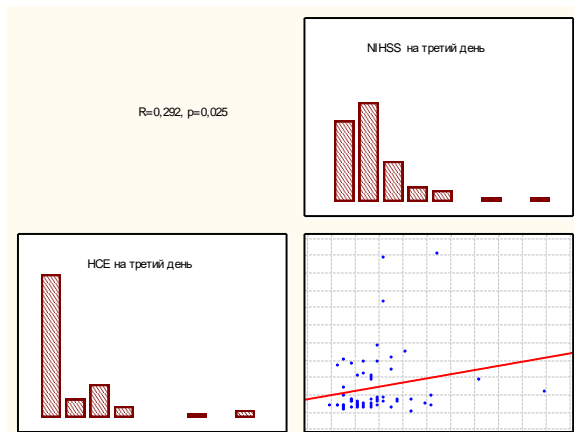


Рисунок 13. Зависимость уровня НСЕ от уровня неврологического дефицита по шкале NIHSS на третьей сутки развития ишемического инсульта

Кроме того, у пациентов, которым была проведена тромболитическая терапия, на третьей сутки от начала симптомов инсульта имела высокосignificant отрицательная корреляция уровня НСЕ с показателем функциональной активности по Бартел: $R=-0,574$, $p=0,005$. В группе же пациентов, поступивших вне диапазона терапевтического окна для

тромболизиса, данная корреляция не выявлена, $R=-0,197$, $p=0,242$.

Исследованы корреляции показателя нейрон-специфической эналазы с клиническими показателями состояния пациентов в конце острого периода. В группе пациентов после проведения им тромболитической терапии выявлено, что показатель индекса мобильности Ривермид при выписке обратным образом коррелирует с уровнем НСЕ на третьи сутки ($R=-0,502$, $p=0,017$) (рис.15); также у этих пациентов получена достоверная прямая корреляция между показателем инвалидизации по шкале Рэнкина при выписке и уровнем НСЕ на третьи сутки $R=0,485$, $p=0,022$ (рис.16).

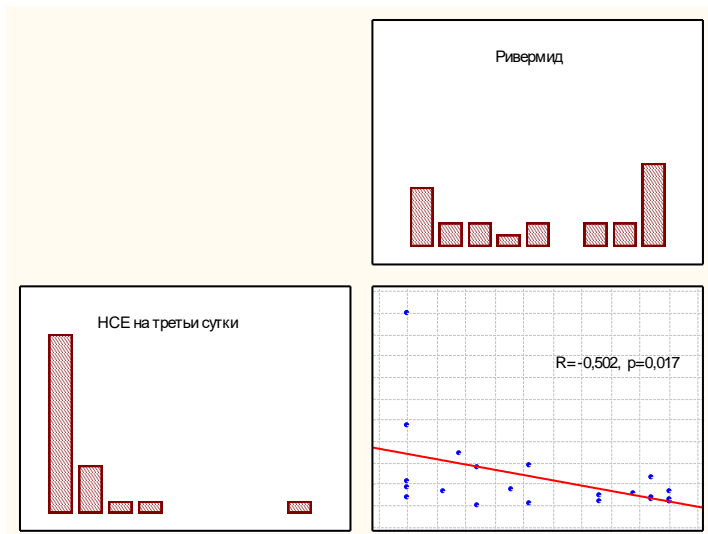


Рисунок 14. Зависимость индекса мобильности Ривермид при выписке от уровня НСЕ на третьи сутки в группе пациентов после тромболитической терапии.

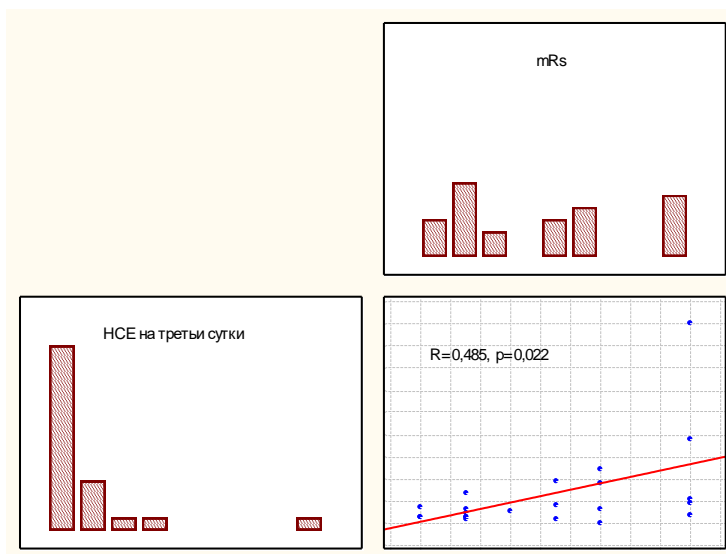


Рисунок 15. Зависимость уровня инвалидизации по шкале Рэнкина при выписке от уровня НСЕ на третьи сутки в группе пациентов после тромболитической терапии.

Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым не проводилась системная тромболитическая терапия

При анализе зависимости исходов инсульта к концу острого периода (уровень инвалидизации по шкале Рэнкина, индекса мобильности по шкале Ривермид) от клинических показателей на третьи сутки развития инсульта выявлены следующие достоверные корреляции: между уровнем когнитивного статуса пациентов по шкале MMSE и индексом Ривермид $R=0,454$, $p=0,002$, между уровнем когнитивного статуса по шкале MoCA и индексом Ривермид $R=0,346$, $p=0,019$. Получена обратная корреляция между уровнем депрессии по шкале Бека и индексом Ривермид $R=-0,449$, $p=0,002$. Также коррелировали показатель качества жизни (SF-36 PH) и индекс Ривермид $R=0,391$, $p=0,007$.

При сравнении данных психоэмоционального статуса пациентов, которым не проводился тромболизис, на третьи сутки развития ишемического инсульта с показателем инвалидизации по шкале Рэнкина получены следующие достоверные корреляции: с показателем по шкале MMSE $R=-0,492$, $p=0,001$; с показателем по шкале MoCA $R=-0,390$, $p=0,007$, с уровнем депрессии по шкале Бека $R=0,417$, $p=0,004$.

При анализе взаимозависимости результатов тестирования пациентов при выписке и индекса мобильности получены следующие результаты: корреляция индекса мобильности и показателя по шкале MMSE $R=0,315$, $p=0,033$, корреляция с уровнем депрессии $R=-0,616$, $p=0,001$, корреляция с уровнем реактивной тревожности $R=-0,388$, $p=0,008$, с показателем физического компонента качества жизни $R=0,504$, $p=0,001$.

Получены следующие достоверные корреляции между показателем инвалидизации по шкале Рэнкина и показателями психоэмоционального статуса пациентов при выписке из стационара: с показателем по шкале MMSE $R=-0,354$, $p=0,016$, с показателем по шкале депрессии Бека $R=0,483$, $p=0,001$, с показателем качества жизни (физический компонент) $R=-0,419$, $p=0,004$.

Корреляции исходов инсульта к концу острого периода с клиническими параметрами заболевания у пациентов, которым проводился системный тромболизис

Проведен корреляционный анализ показателей психоэмоционального статуса на третьи сутки развития инсульта у пациентов, которым проводилась системная тромболитическая терапия, с показателем мобильности по шкале Ривермид при выписке. Получены следующие достоверные корреляции: с показателем по шкале MMSE $R=0,525$, $p=0,037$, с

показателем по шкале MoCA $R=0,594$, $p=0,015$, с показателем по опроснику качества жизни (физический компонент) $R=0,571$, $p=0,021$.

При корреляционном анализе показателей психоэмоционального статуса с уровнем инвалидизации по шкале Рэнкина при выписке выявлены следующие значимые результаты: корреляция уровня когнитивного статуса по шкале MoCA $R=-0,507$, $p=0,045$ и уровня физического компонента опросника качества жизни SF-36 $R=-0,670$, $p=0,005$.

При выписке пациентов из стационара с уровнем мобильности Ривермид значимо коррелировали следующие показатели психоэмоционального статуса пациентов: шкала MMSE $R=0,567$, $p=0,022$, показатель депрессии по шкале Бека $R=-0,560$, $p=0,024$, показатель качества жизни (физический компонент $R=0,700$, $p=0,003$, психологический компонент $R=0,782$, $p=0,001$), а также показатель копинг-стратегии «планирование решения проблемы» $R=0,611$, $p=0,012$.

При проведении корреляционного анализа с уровнем инвалидизации по шкале Рэнкин получены следующие значимые результаты: корреляции уровня депрессии по шкале Бека $R=0,597$, $p=0,015$, физического компонента качества жизни $R=-0,653$, $p=0,006$ (рис. 17), психологического компонента - $R=-0,746$, $p=0,001$, копинг-стратегии «планирование решения проблем» $R=-0,567$, $p=0,022$.

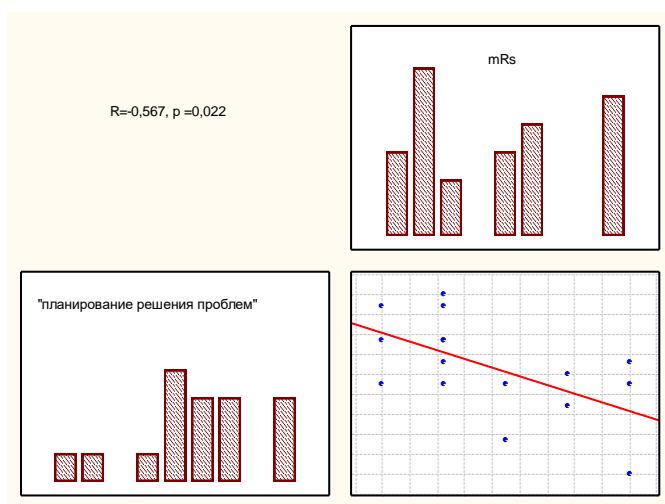


Рисунок 16. Корреляция копинг-стратегии «планирование решения проблем» и уровня инвалидизации при выписке пациентов из стационара

ВЫВОДЫ

1. Функциональные исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода ассоциированы, кроме тяжести неврологического дефицита, с уровнями депрессии и показателями когнитивного статуса. Имеется зависимость качества жизни пациентов в остром периоде первого ишемического инсульта от выраженности эмоциональных

расстройств, степени сохранности когнитивных функций и приверженности адаптивным копинг-стратегиям «самоконтроль» и «планирование решения проблемы».

2. Острейший период первого ишемического инсульта характеризуется стабильными показателями биохимического маркера нейронального повреждения – нейрон-специфической эналазы, не претерпевающими изменений на протяжении первых трех суток заболевания.

3. Уровень нейрон-специфической эналазы у пациентов с первым ишемическим инсультом коррелирует с показателями клинической тяжести заболевания – результатами оценки неврологического статуса по шкалам NIHSS и Бартел в острейшем периоде. Более высокие значения показателя ассоциированы с большей клинической тяжестью инсульта.

4. У пациентов с первым ишемическим инсультом, которым проведена системная тромболитическая терапия, уровень нейрон-специфической эналазы значимо коррелирует с основными клиническими показателями тяжести инсульта по шкалам NIHSS, Бартел, Рэнкин и Ривермид. Более высокие уровни НСЕ соответствуют большей тяжести неврологического дефицита. Наибольшей прогностической ценностью обладает показатель нейрон-специфической эналазы, исследованный на третьей сутки от начала заболевания. Выявленные корреляции позволяют рассматривать нейрон-специфическую эналазу в качестве биохимического маркера, ассоциированного с исходом первого ишемического инсульта в остром периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Результаты проведенного исследования дают основание внести показатель нейрон-специфической эналазы, как фактор, ассоциированный с прогнозом заболевания, в план обследования пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом в острейшем периоде.

2. Данные, полученные в результате проведенного исследования, дают возможность прогнозировать клинические исходы первого ишемического инсульта к концу острого периода на основании оценки факторов, ассоциированных с благоприятным и неблагоприятным их вариантом, в острейшем периоде.

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

1. Дементьева О.В. Динамика нейропсихологического статуса пациентов с ишемическим инсультом на протяжении острого периода/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Казанский медицинский журнал. - 2015. - № 6. - С. 1061-1065 (из списка ВАК).

2. Дементьева О.В. Эмоциональные расстройства у пациентов с первым ишемическим инсультом в остром периоде/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Уральский медицинский журнал. - 2015. - №08 (131). - С.16-21 (из списка ВАК).
3. Дементьева О.В. Клинические корреляции показателя нейрон-специфической энolahзы у пациентов с первым в жизни ишемическим инсультом после системного тромболизиса/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 01 (145). - С.32-36 (из списка ВАК).
4. Дементьева О.В. Динамика эмоционального и когнитивного статуса пациентов на протяжении острого периода ишемического инсульта/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Материалы Научной сессии Пермской государственной медицинской академии имени академика Е.А. Вагнера. Навстречу 100-летию Высшего медицинского образования на Урале: в 3 т. - Пермь, 2014. - С.24-26.
5. Дементьева О.В. Характеристика эмоционального статуса пациентов на протяжении острого периода ишемического инсульта/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Научное издание «Поленовские чтения»: материалы XIII научно-практической конференции. - Санкт-Петербург, 2014. – С.270-271.
6. Дементьева О.В. Нейropsychологический профиль пациентов с ишемическим инсультом на протяжении острого периода/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Вестник Новосибирского филиала Всероссийского Общества неврологов. - Новосибирск, 2014. - № 3 (16). - С.44-48.
7. Дементьева О.В. Нейropsychические расстройства пациентов на протяжении острого периода ишемического инсульта/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием I конгресс неврологов Урала. - Екатеринбург, 2014. - С.36-39.
8. Дементьева О.В. Динамика уровня депрессии у пациентов с первым ишемическим инсультом на протяжении острого периода/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Биopsихосоциальный подход к проблемам нейрореабилитации». - Санкт-Петербург, 2015. - С.23-24.
9. Дементьева О.В. Динамика тревожно-депрессивных расстройств на протяжении острого периода первого ишемического инсульта/ О. В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения». - Санкт-Петербург, 2015. - С.247-248
10. Дементьева О.В. Когнитивный и эмоциональный статус женщин на протяжении острого периода первого ишемического инсульта/ О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова//

Материалы IX Всероссийской конференции «Проблемы женского здоровья и пути их решения». - Москва, 2015. - С.21-22.

11. Dementeva O.V. The depression level dynamics in patients during the acute period of the first ischemic stroke/ О.В. Дементьева// Материалы Международного научного конгресса, посвященного 100-летию Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера. - Пермь, 2016. - С.10.

12. Дементьева О.В. Когнитивный и эмоциональный статус пациентов в остром периоде первого ишемического инсульта/О.В. Дементьева, Н.Л. Старикова// Материалы Всероссийского конгресса с международным участием "Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания". - Санкт-Петербург, 2016. - С.307-308.

СОКРАЩЕНИЯ

- ПИКН — постинсультные когнитивные нарушения
НСЕ — нейрон-специфическая энлаза;
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения;
АД — артериальное давление;
NIHSS — шкала инсульта Национального Института Здоровья;
MMSE — краткая шкала оценки психического статуса;
MoCA — монреальская шкала оценки когнитивных функций;
MOSSF 36 — короткая версия опросника здоровья;
УЗИ — ультразвуковое исследование;
МРТ — магнитно-резонансная томография;
ЭКГ — электрокардиография;
ДИ — доверительный интервал;
Me — медиана;
БЦА — брахиоцефальные артерии;
PH — физический компонент здоровья;
MH — психологический компонент здоровья;
mRs — шкала Рэнкина;
Δ — динамика показателей на протяжении периода госпитализации.