

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Кабанова Елена Валерьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ФАКТОРЫ РИСКА
И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ ИНСУЛЬТОВ
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ГОСПИТАЛЬНОГО РЕГИСТРА**

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель
Алифирова Валентина Михайловна
доктор медицинских наук, профессор

Томск – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ	
ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1 Эпидемиологические показатели инсультов	12
1.2 Факторы риска и профилактика инсультов	18
1.3 Особенности организации медицинской помощи при инсульте	37
1.4 Регистры инсульта	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1 Характеристика населения Северска.....	50
2.2 Клинико-эпидемиологические методы	53
2.3 Критерии включения в исследование	53
2.4 Организация исследования	56
2.5 Объект исследования	59
2.6 Методы статистической обработки материала	59
ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНО-ГЕНДЕРНАЯ СТРУКТУРА, ЛЕТАЛЬНОСТЬ И	
СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ	
3.1 Характеристика обследованной популяции больных с инсультом	62
3.2 Структура инсультов у обследованных больных	65
3.3 Точность диагностики типа инсульта при первичном осмотре	70
3.4 Летальность при инсульте	72
3.5 Повторный инсульт	80
3.6 Факторы риска у обследованных больных инсультом	81
ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ОСТРОМ	
ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА	
ЗАБОЛЕВАНИЯ	
4.1 Оценка степени инвалидизации до и после инсульта	90
4.2 Роль нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в прогнозировании	
исхода инсульта	95

4.3 Оценка клинических проявлений инсультов	100
4.4 Прогнозирование исхода инсульта	110
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	118
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	136
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Инсульт, по данным ВОЗ, является одной из основных причин смертности населения и тяжелой инвалидизации во всем мире, включая Россию [30, 54, 82, 124, 168, 171]. Показатели заболеваемости инсультом в развитых странах имеют устойчивый рост, несмотря на все усилия по коррекции сосудистых факторов риска [153, 166, 215, 247]. Это происходит главным образом вследствие демографической ситуации [77, 221], а также увеличения количества выживших после инсульта больных [96]. Одновременно отмечается омоложение инсульта [81]. В странах со средним и низким доходом (в т.ч., в России) темпы роста заболеваемости инсультом по сравнению с развитыми странами выше в несколько раз и не имеют тенденций к снижению [30, 100, 247].

В структуре смертности в мире инсульт занимает второе место и ежегодно уносит более 5,6 млн. жизней [171, 213, 224]. По данным популяционных регистров, проведенных в России, установлено, что заболеваемость инсультом возрастает, а смертность от него среди лиц трудоспособного возраста занимает второе место в структуре общей смертности населения [57, 68, 69].

Международный опыт показывает, что снижение смертности и инвалидизации после инсульта зависит не только от эффективной профилактики, но и от организации лечения заболевания в остром периоде. Госпитальный этап оказания медицинской помощи больным с инсультом является определяющим в исходе заболевания [19].

В развитых странах в течение последнего десятилетия, в результате внедрения доказательно обоснованных методов лечения и тромболитической терапии, оказание помощи больным с инсультом значительно улучшилось [60, 132], а смертность и летальность прогрессивно снижаются [142, 247]. В восточно-европейских странах, наоборот, смертность от инсульта растет [219]. В России, как показал национальный популяционный регистр, показатели смертности и

летальности остаются высокими и составляют соответственно 0,91 на 1000 населения и 25,3% [17], каждый третий выживший пациент нуждается в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить [54, 67].

Расходы на проблему инсульта огромны и составляют в развитых странах до 4% бюджета здравоохранения [89, 124, 140, 175, 213]. В России прямые затраты на инсульт оцениваются в 63,4 млрд. рублей [57].

Научной основой для оценки системы оказания медицинской помощи при инсульте на госпитальном этапе является метод госпитального регистра. Он проводится по стандартной методике и дает возможность получить достоверные данные о медицинских и социально-экономических последствиях инсультов, состоянии системы оказания стационарной помощи больным в данном регионе [54]. Вследствие этого, проведение долгосрочных исследований по программе госпитального регистра инсульта позволит адекватно планировать объемы медицинских и реабилитационных мероприятий, оценить эффективность профилактики, выявить слабые звенья в организации медицинской помощи, наметить пути решения имеющихся проблем [49]. В течение последних 10 лет в нашей стране были предприняты колоссальные усилия по реорганизации инсультной службы, создана сеть отделений по лечению острого инсульта по единому образцу [20], а госпитальный регистр инсульта является обязательной частью их деятельности.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время особенности клинических проявлений инсультов в различных регионах России изучены мало. Нет сведений о структуре инсультов по степени тяжести у больших групп пациентов, получающих помощь в стационаре, о частоте нарушений сознания в остром периоде, о влиянии сосудистых факторов риска на развитие неблагоприятного исхода или последующую инвалидизацию. Имеются публикации, посвященные особенностям организации сосудистых центров, с анализом ключевых индикаторов качества

оказания помощи. В то же время, сведения о преобладании более тяжелых или более легких инсультов могли бы объяснить имеющиеся различия в показателях летальности при инсульте в различных регионах, сделать работу медицинских служб более гибкой, ориентированной на местные условия.

Северск, находящийся в непосредственной близости от Томска, относится к системе закрытых городов и характеризуется компактным расположением, стабильным составом населения, достаточно высоким уровнем медицинской помощи и санитарно-эпидемиологического благополучия [34, 37]. В настоящее время массовые сокращения персонала предприятий приводят к росту безработицы и социальной напряженности, что негативно влияет на уровень заболеваемости инсультом и контролирование сердечно-сосудистых факторов риска. Популяционное исследование инсультов, проведенное в Северске в 2002-2003 г.г., выявило, что показатели заболеваемости инсультом выше, а показатели смертности и летальности ниже, чем в среднем по России [1].

Таким образом, изучение системы оказания помощи при инсульте, значимости отдельных факторов риска, предикторов неблагоприятного исхода методом госпитального регистра инсульта в популяции Северска является актуальным.

Цель исследования

Изучить клинические особенности инсульта, факторы риска и их влияние на выживаемость, степень инвалидизации больных с помощью метода госпитального регистра, разработать алгоритм оказания медицинской помощи с учетом региональных особенностей.

Задачи исследования

1. Методом госпитального регистра изучить структуру, особенности клинических проявлений и показатели летальности при инсульте у больных,

госпитализированных в неврологическое отделение г. Северска Томской области.

2. Установить частоту наиболее значимых факторов риска инсульта.

3. Определить значимость и информативность нейтрофильно-лимфоцитарного индекса для прогнозирования летального исхода в остром периоде инсульта.

4. Определить влияние изученных факторов риска, клинических особенностей заболевания на развитие летального исхода.

5. Оценить функциональное состояние выживших больных и потребность в проведении реабилитационных мероприятий.

Научная новизна исследования

Впервые с помощью стандартизированного метода «Госпитальный регистр инсульта» получены объективные и репрезентативные данные об особенностях организации медицинской помощи больным с инсультом на госпитальном этапе, о структуре, летальности, клинических особенностях, функциональных исходах и факторах риска мозговых инсультов в г. Северске, входящего в систему закрытых территориальных образований с присущими ему социальными особенностями.

Установлено, что в течение трех лет (2006-2008 г.г.) число инсультов, их структура и возрастно-гендерная характеристика оставались неизменными, что не является случайным. Дополнительное сравнение с 2014 г. показало, что число инсультов при прочих равных условиях (количество прикрепленного населения, существующий порядок госпитализации) не уменьшается.

Ведущим фактором риска является артериальная гипертензия. Показатели госпитальной летальности при инсульте выше, чем в специализированных сосудистых отделениях России и значительно выше, чем в развитых странах, и не имеют тенденций к снижению. Впервые выявлены особенности клинических проявлений инсульта в регионе. Установлено, что большинство госпитализированных больных с инсультом относятся к категории тяжелых ввиду

выраженности нарушений сознания, неврологического дефицита, отклонений в функционировании сердечно-сосудистой системы и гомеостаза и нуждаются в интенсивной терапии и динамическом мониторинге основных параметров жизнедеятельности.

Установлено, что большинство больных госпитализировано в стационар в течение первых суток, прижизненная верификация типа инсульта выполнена у 93,8% больных. В то же время, выявлена недостаточная эффективность лечебных мероприятий в остром периоде. Установлено, что по окончании острого периода каждый второй заболевший инсультом или умер, или имеет тяжелую степень инвалидизации и полностью зависим от окружающих.

Установлено, что нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является информативным показателем для прогнозирования смертельного исхода инсульта, при этом определены его граничные значения при различных типах инсульта.

Результаты анализа достоверного клинико-эпидемиологического материала позволяют разработать научно-обоснованные рекомендации по реорганизации медицинской помощи больным с острой цереброваскулярной патологией.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования дают наиболее полную на сегодняшний день информацию о клинических особенностях и исходах инсультов у больных на госпитальном этапе в популяции промышленного центра Западной Сибири, относящегося к системе закрытых городов. Эти данные позволят органам здравоохранения обосновать необходимость реорганизации инсультной службы с целью распределения необходимых ресурсов для повышения качества медицинской помощи, организации реабилитационных и профилактических мероприятий для снижения смертности и летальности от цереброваскулярных заболеваний с учетом региональных особенностей.

Методология и методы исследования

Диссертационное исследование проводилось в течение трех лет на базе неврологического отделения Сибирского федерального научно-клинического центра (СибФНКЦ) ФМБА России (г.Северск, Томская область) по методу госпитального регистра. Использованы прямые данные, полученные при текущей регистрации случаев инсульта. Проанализировано 1168 случаев инсульта, у 864 пациентов изучен функциональный исход инсульта при осмотре или телефонном интервью. Дополнительно проанализированы медицинские карты 459 больных, госпитализированных с инсультом в 2014 г. Использована программа НАБИ «Госпитальный регистр инсульта».

В ходе исследования проводили оценку неврологического статуса, нарушений сознания, степени инвалидизации с использованием стандартизованных шкал (NIHSS, шкалы Комы Глазго, Рэнкин и Бартел) в баллах. Использовали общепринятые инструментальные и лабораторные методы исследования (компьютерная томография, электрокардиография, исследование общего и биохимического анализа крови).

Методы статистической обработки полученных результатов включали описательные статистики, сравнительный, дисперсионный, логистический регрессионный и ROC-анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Положения, выносимые на защиту

1. Количество, структура инсультов, распределение больных по полу и возрасту в каждый любой год исследования остаются неизменными и, предположительно, будут такими же в будущем, учитывая особенности демографической ситуации. Показатель госпитальной летальности выше, чем в сосудистых центрах России.

2. Самым частым фактором риска инсульта является артериальная гипертензия. Наиболее важными факторами, повышающими риск летального исхода, являлись фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистые заболевания, в первую очередь, ИБС, сахарный диабет.

3. Большинство госпитализированных больных относятся к категории тяжелых ввиду выраженности нарушений сознания, неврологического дефицита, отклонений в функционировании сердечно-сосудистой системы и гомеостаза.

4. Клиническими предикторами неблагоприятного исхода являются гипергликемия, сахарный диабет, уровень нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, балл по NIHSS.

5. К концу острого периода инсульта большинство выживших больных нуждается в посторонней помощи или уходе, и только треть больных не имеет нарушений жизнедеятельности или они выражены в легкой форме.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов обеспечивается тем, что общее количество пациентов, включенных в исследование, составило 1627 человек (в 2006-2008 г.г. – 1168 и в 2014 г. – 459 больных). В это число входят все больные с инсультом, получившие лечение в стационаре, в городе с населением около 110 тыс. человек в указанные периоды времени. При установлении диагноза инсульта и сопутствующих заболеваний применяли официальные международные и российские рекомендации. При оценке клинических проявлений заболевания в баллах использованы общепринятые шкалы. Результаты инструментальных и лабораторных исследований получены на современном сертифицированном оборудовании. Сведения о больных вносили в электронную базу данных регистра в стандартной программе НАБИ «Госпитальный регистр инсульта» версии 0.19, созданной на основе электронной базы данных Microsoft Office Access 2003.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на 10-ой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные

вопросы неврологии с обсуждением смежных вопросов неврологии и эндокринологии», Новосибирск, 2011; региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы клинической офтальмологии. Социально значимые проблемы общей медицинской практики», Северск, 2011; 13-ой межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии с обсуждением смежных вопросов неврологии и офтальмологии», Новосибирск, 2012; IX региональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии с обсуждением смежных вопросов психиатрии (Родинские чтения)», Северск, 2013; III Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт», Казань, 6-10 октября 2014.

Результаты исследования внедрены и используются в научно-педагогической деятельности на кафедре неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО СибГМУ Росздрава, в практике работы неврологической службы ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 162 страницах. Текстовая часть - 135 стр. - состоит из введения, обзора литературы, 2 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения. Иллюстративный материал диссертации содержит 48 таблиц и 29 рисунков. Указатель литературы содержит 73 работы российских и 174 – зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. МЕДИЦИНСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ИНСУЛЬТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиологические показатели инсультов

Сосудистые поражения головного мозга являются одной из ведущих проблем в современной неврологии. Ежегодно в мире 15 млн. человек переносят инсульт, из них 9 млн. заболевают инсультом впервые, 5,6 млн. умирают вследствие инсульта [171]. Среди выживших больных треть умирает в течение последующего года (4,4 млн. смертей) [168]. Через 5 лет умирает еще более половины - 52% мужчин и 56% женщин [82]. По данным World Stroke Organisation (WSO), каждый шестой житель планеты, включая детское население, в течение жизни заболевает инсультом, каждые 6 секунд кто-то на планете от инсульта умирает [246].

В Европе (включая Россию и страны постсоветского пространства) инсульт занимает второе место среди причин смерти и приводит ежегодно к 1,1 млн. смертей, каждая седьмая женщина (15%) и каждый десятый мужчина (10%) умирают по причине инсульта [124]. Ежегодно в Европе регистрируется 536 тыс. новых случаев инсульта, а общее количество людей, перенесших это заболевание, составляет около 3 млн. [112]. Между странами имеются значительные различия по распространенности инсульта. Например, проведенное недавно исследование с участием шести европейских стран (Франция, Италия, Испания, Великобритания, Польша и Литва) продемонстрировало, что показатели заболеваемости в Каунасе (Литва) и Варшаве (Польша) были более, чем в 2 раза выше по сравнению в регионами Южной Европы и Великобритании – у мужчин соответственно 239,3 против 101,1 на 100 тыс., у женщин – 158,7 против 63,0 на 100 тыс. [146].

Инсульт занимает второе место в структуре смертности в мире, на него приходится 9% всех смертей. Согласно расчетам, к 2030 г., если не будет предпринято каких-либо активных глобальных мер, ежегодно от инсульта будет умирать около 7,8 млн. человек [213, 224].

В рамках глобального проекта WHO Global Burden of Disease program (www.globalburden.org) была проанализирована смертность от инсульта и потери DALYs (disability-adjusted life years), связанные с инсультами, в 192 странах из разных регионов мира. DALY – показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни», представляет собой линейную сумму потенциальных лет жизни, утраченных из-за преждевременной смерти и нетрудоспособности. Была установлена четкая связь между неудовлетворительными экономическими показателями страны и увеличением медицинской и социальной нагрузки, оказываемой инсультами. При этом различия между более «богатыми» и более «бедными» странами достигали 10-кратных размеров [153]. Например, заболеваемость инсультом в возрастной группе 30-69 лет в таких странах, как Россия, Индия, Китай, Пакистан и Бразилия в 5-10 раз выше по сравнению с США и Великобританией [100].

Наиболее высокие уровни смертности и DALYs вследствие инсультов зарегистрированы в Восточной Европе, Северной Азии, Центральной Африке и в Океании. Среди изученных 192 стран лидирующее место по уровню смертности от цереброваскулярной патологии и инсультов занимает Россия (251 на 100 тыс. населения), второе – Кыргызстан (237 на 100 тыс. населения), последнее – Сейшельские острова (24 на 100 тыс. населения). Такие развитые страны, как Австралия, США, Канада, Швейцария, занимают соответственно 184е, 186е, 189е и 191е место, в них были зарегистрированы низкие уровни смертности от инсультов (в Австралии – 33, в США - 32, в Канаде – 27, в Швейцарии – 26 на 100 тыс. населения). Такие же закономерности были получены и для показателя DALYs. Для всех изученных 192 стран средний уровень смертности от инсульта составил 111 на 100 тыс. населения [153].

При сравнительном анализе в рамках проекта WHO Global Burden of Disease program было установлено, что среди 192 стран – членов ВОЗ, в 74 странах смертность от инсульта превышает смертность от ИБС, в 62 странах потери DALYs от инсульта также выше. Бремя инсульта по сравнению с потерями от ИБС несоизмеримо выше в Китае, Африке и Южной Америке [154]. Низкий

национальный доход на душу населения оказался мощным предиктором смертности и потерь DALYs от инсультов и был независим от влияния других известных факторов сердечно-сосудистого риска. При этом внутринациональное влияние сосудистых ФР на эти показатели было менее выраженным, чем зависимость между смертностью от инсультов и средним уровнем благосостояния населения [153, 155].

В ходе систематического анализа, проведенного Фейгиным В.Л. с соавт., были оценены результаты 56 долговременных популяционных исследований, изучена динамика заболеваемости инсультами в течение 40 лет, начиная с 1970 г. до 2008 г. [247]. Установлено, что заболеваемость инсультами значительно интенсивнее растет в «бедных» странах по сравнению с экономически развитыми. За последние 40 лет в развитых странах заболеваемость инсультом увеличилась на 42%, а в странах со средним и низким уровнем доходов (в эту группу входит и Россия) – более чем на 100%.

В мета-анализе 119 исследований, проведенных с 1990 г. по 2010 г. в 21 регионе мира, были проанализированы впервые возникшие ишемические и геморрагические инсульты. Установлено, что геморрагические инсульты (внутричерепные и субарахноидальные кровоизлияния) составляют 31,5% из 16,9 млн. случаев инсульта (20% в развитых странах и 37% - в странах со средним и низким уровнем развития). Геморрагическим инсультом обусловлено 51,7% из 5,9 млн. смертельных инсультов и более 61% из 102,2 млн. DALYs, что объясняется более молодым возрастом при геморрагическом инсульте по сравнению с ишемическим (соответственно 65,1 г. против 73,1 г.) и более высокой летальностью (соответственно 57% против 25%). При этом средний возраст больных с геморрагическим инсультом в странах со средним и низким уровнем развития на 6 лет меньше, чем в развитых странах [130, 136].

Эксперты считают, что борьба с конкретными факторами сердечно-сосудистого риска значительно отличается в развитых странах и в странах с низким уровнем дохода на душу населения. Более «бедные» страны не в состоянии позволить себе дорогостоящих подходов к профилактике

кардиоваскулярной патологии, требующих масштабной реорганизации службы здравоохранения, и не могут использовать многие из разработанных авторитетными международными организациями рекомендаций [167]. В странах со средним и низким доходом хуже всего оказывают медицинскую помощь больным с инсультом, на их долю приходится 4 из 5 смертей от инсульта [32]. Поэтому ВОЗ разработала комплекс мер, которые помогут странам с низкими доходами, в первую очередь, странам Африки, снизить медицинские и социальные последствия инсульта. Среди них популяционные мероприятия, направленные на борьбу с табакокурением, употреблением соленой и жирной пищи, гиподинамией, меры по первичной профилактике кардиоваскулярной патологии и инсульта, образовательные программы, организация первичной медицинской помощи и реабилитации [165, 172].

Несмотря на противоречивость данных о распространенности инсульта и постинсультной инвалидизации в разных странах, в настоящее время, согласно расчетам, 30 млн. жителей планеты перенесли инсульт, из них 12,6 млн. имеют среднюю или тяжелую инвалидизацию, 44% из них – лица моложе 60 лет [171]. Заболеваемость инсультом в странах Евросоюза составила в 2009 г. 390 на 100 тыс. населения, что на 10% ниже, чем в целом по Европе. Предполагается увеличение DALYs вследствие инсульта к 2030 г. до 60,9 млн. [224]. Например, в США ежегодно инсульт возникает приблизительно у 795 тыс. человек, из них у 610 тыс. – впервые, 134 тыс. из них погибает в остром периоде заболевания. Около 6,4 млн. американцев являются инвалидами вследствие инсульта. [141]. Благодаря усилиям по организации помощи больным в остром периоде и реабилитации в США летальность от инсульта снизилась в течение 10 лет с 33,5% в 1996 г. на 25%, только каждая 19-ая смерть возникает по причине инсульта [142].

Летальность при инсульте варьирует в разных странах. Например, 30-дневная летальность при ишемическом инсульте (ИИ) составляет в Дании 2,6%, а в Словении – 9,7%. При внутримозговом кровоизлиянии (ВМК) летальность колеблется от 6,5% в Финляндии до 38,6% в Бельгии. Сводный анализ данных (за

2009 г.) по госпитальной летальности в странах Евросоюза показал, что стандартизованный по возрасту показатель летальности при ИИ составляет 4,7%, при ВМК – 18,6% [124].

Результаты первого национального регистра инсульта в России, проведенного в 2001-2003 г.г., продемонстрировали, что заболеваемость среди лиц старше 25 лет составляет 3,48 на 1000 населения (стандартизованный показатель – 2,59 на 1000), ИИ преобладают над геморрагическими в соотношении 4:1 [53]. В 2009 – 2010 г.г. были изучены эпидемиологические показатели инсультов в 13 регионах России. Анализ данных продемонстрировал, что заболеваемость инсультом осталась высокой и составила 3,52 (2009 г.) и 3,27 (2010 г.) на 1000 населения [30]. Инсульт является лидирующей причиной инвалидности в нашей стране – только 8% выживших больных могут вернуться к прежнему роду деятельности, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, 20% не могут самостоятельно ходить [54].

Стоимость инсульта огромна. Развитые страны тратят на него 2 - 4% всего бюджета здравоохранения [89, 151]. В США затраты на инсульт (прямые и непрямые расходы) в 2008 г. составили 65,5 млрд. долларов [140], в 2010 г. – 73,7 млрд. долларов, и они продолжают увеличиваться. Расходы на больного, перенесшего инсульт, на протяжении жизни в США составляют более 140 тыс. долларов [141]. Согласно расчетам экспертов Американской ассоциации сердца и инсульта (AHA/ASA), к 2030 г. медицинские расходы на инсульт в США возрастут в 2,5 раза и достигнут 183,13 млрд. долларов в год, а общие потери от инсульта увеличатся на 129% [175].

В Великобритании на проблему инсульта ежегодно тратится 7,6 млрд. фунтов стерлингов, в Австралии – 1,3 млрд. долларов [213], в Финляндии – 440 млн. евро [26]. В странах Евросоюза ежегодно стоимость инсульта оценивается в 38 млрд. евро, что составляет половину стоимости всех потерь от сердечно-сосудистых заболеваний. Самые высокие вложения на проблему цереброваскулярных заболеваний в Европе осуществляются в Финляндии, Германии и Швеции как по уровню затрат на душу населения, так и по доле

затрат от бюджета здравоохранения [134]. В России стоимость лечения одного больного с инсультом, включая стационарное лечение, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику (прямые расходы), оценивается в 127 тыс. рублей в год. В масштабах страны прямые расходы на инсульт составляют 63,4 млрд. рублей. Непрямые расходы, оцениваемые по потере ВВП из-за преждевременной смертности, утраты трудоспособности, инвалидности, достигают 304 млрд. рублей в год [37].

Бремя финансовых проблем, обусловленных инсультом, трудно полностью оценить, большую его часть несут семьи больных, в частности, из-за утраты дохода, т.к. 25% заболевших находятся в трудоспособном возрасте, или из-за необходимости долгосрочной реабилитации и ухода [19]. Прямые затраты на лечение инсульта в остром периоде являются значительными, однако для всего периода жизни после инсульта основное значение имеет стоимость длительной помощи инвалидизированным больным [110].

Анализ демографической ситуации в популяции страны с развитой экономикой и передовой системой здравоохранения на примере Нидерландов показал, что за период с 2000 до 2020 г.г. следует ожидать увеличения заболеваемости инсультом на 15% [166]. Согласно оценкам ВОЗ, в странах Евросоюза, Исландии, Норвегии и Швейцарии число инсультов увеличится с 1,1 млн. в 2000 г. до 1,5 млн. в 2025 г. только вследствие демографической ситуации, несмотря на все усилия по коррекции сосудистых ФР, таких как АГ и курение [215].

В ближайшие 20 лет абсолютное число больных, перенесших инсульт увеличится на 11%, главным образом из-за увеличения популяции лиц пожилого и старческого возраста [77, 221], а также вследствие улучшения выживания больных, перенесших острый инсульт [242]. Оказание помощи больным с инсультом в развитых странах в течение последнего десятилетия значительно улучшилось благодаря внедрению инсультных отделений, доказательно обоснованной модели раннего лечения и тромболитической терапии [60, 132]. Все

это неизбежно приведет к росту бремени хронических последствий инсульта и увеличению потребности в ресурсах здравоохранения.

Таков парадокс современной помощи при инсульте – чем больше медицинские успехи в лечении инсульта в остром периоде, тем больше число хронических больных. Инсульт может быть единственной или главной причиной сосудистых когнитивных расстройств, он может усугублять доинсультные нарушения когнитивных функций или активизировать нейродегенеративный процесс. Постинсультная деменция развивается у 20-30% больных, перенесших инсульт [73].

Таким образом, проблема инсульта, объявленного ВОЗ всемирной эпидемией, далека от разрешения. Инсульт – это заболевание, которое можно успешно лечить и даже предотвратить. Если в развитых странах обсуждается вопрос о долгосрочной поддержке пациентов, перенесших инсульт, их социальной реинтеграции, о необходимости переориентации помощи на семью [242], то Россия находится только в начале этого пути - начата организация отделений для лечения инсультов, сделаны первые шаги по организации нейрореабилитации.

1.2 Факторы риска и профилактика инсультов

Понятие профилактики подразумевает коррекцию факторов риска (ФР). Согласно современным представлениям, ФР - это особенность организма или какое-либо внешнее воздействие, приводящее к увеличению риска возникновения заболевания [58]. Самым крупным исследованием по изучению распространенности ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эпидемиологии инсульта и инфаркта была программа WHO MONICA Project. Было установлено, что наиболее важными сердечно-сосудистыми ФР являются АГ, курение, диабет, распространенность которых выше в популяциях России и Восточной Европы по сравнению с развитыми странами Европы и Америки [15, 44, 65, 69, 71, 77, 98, 210, 214, 217].

1.2.1 Немодифицируемые факторы риска

К немодифицируемым ФР относятся возраст, пол, раса (лица африканского или испанского происхождения в США), слишком маленький или большой вес при рождении (<2500г или >4000г), наследственная предрасположенность [133, 134, 222].

Известно, что инсульт чаще возникает в более старшем возрасте. После 55 лет каждое десятилетие риск как ИИ, так и ВМК удваивается. Это было показано как в зарубежных [187, 190, 198, 218, 239], так и в отечественных исследованиях [65, 68, 69, 71]. Лица 25-44 лет имеют более низкий риск возникновения инсульта, однако, именно инсульты в этой возрастной группе вносят существенный вклад в экономические потери общества из-за высокого уровня DALY [133]. В настоящее время происходит омоложение инсульта. Например, в Цинциннати (США) за период с 1993 до 2005 г.г. средний возраст больных с инсультом снизился, а удельный вес лиц моложе 55 лет увеличился с 12,9% до 18,6%. Было выявлено увеличение стандартизованных показателей заболеваемости инсультом у лиц в возрасте 20-54 лет, как у афроамериканцев, так и у представителей белой расы [81].

Мужчины болеют инсультом (как ишемическим, так и геморрагическим) чаще, чем женщины [67, 180, 191, 198, 239]. В то же время, в ряде популяционных исследований не получено значимых гендерных различий в заболеваемости и смертности от инсульта [1]. В США, например, на долю женщин в 2005 г. приходилось 60,6% всех смертельных инсультов [86]. Такие факторы, как прием оральных контрацептивов и беременность, повышают риск инсульта у молодых женщин [90].

Исследования, касающиеся распространенности инсультов у представителей различных этнических групп, проводились в США. Было установлено, что афроамериканцы и латиноамериканцы, особенно молодого и среднего возраста, имеют более высокий риск возникновения как ишемического, так и геморрагического инсульта, в т.ч., смертельного, по сравнению с белым населением того же возраста [216]. Данные исследования Strong Heart Study (SHS)

продемонстрировали, что у американских индейцев еще более высокая заболеваемость инсультом по сравнению и с белым населением, и с афроамериканским [127]. Предполагается, что причины этого - в более высокой распространенности среди указанных популяций таких ФР, как гипертензия, ожирение, диабет. Не исключено также, что не менее важную роль играют социальные факторы, хронический стресс, низкий экономический уровень жизни.

В нашей стране проводились единичные исследования эпидемиологии инсульта у представителей коренных народностей Севера, тувинцев, якутов. Было показано, что в структуре инсультов чаще, по сравнению с лицами европеоидной расы, встречаются внутримозговые кровоизлияния [50, 51, 70].

В настоящее время все большее внимание исследователей привлекает роль массы тела при рождении в возникновении инсульта. Было установлено, что у взрослых, имевших низкую массу при рождении, риск инсульта в 2 раза выше, чем в популяции взрослых, имевших нормальную массу тела, показатели смертности от инсульта также выше, при этом было исключено влияние всех других сосудистых ФР [94, 156]. Роль социально-экономических и климато-географических факторов в настоящее время обсуждается.

Мета-анализ когортных исследований показал, что у лиц, родители которых имели инсульт или ТИА, риск инсульта по сравнению с остальной популяцией повышается на 30%. Вероятно, это связано с генетически наследуемыми сосудистыми ФР, чувствительностью к действию других факторов, семейным образом жизни и питания, сложным взаимодействием биологических и социальных факторов [127].

Следующая группа ФР – модифицируемые сосудистые факторы, значимость которых доказана в ходе многочисленных популяционных исследований.

1.2.2 Модифицируемые факторы риска. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – наиболее важный, доказанный, независимый, прогнозирующий и этиологически значимый ФР инсульта [233].

Общепризнано, что АГ является самой важной причиной инсульта, поэтому именно инсульт принят за индикатор распространенности гипертензии в популяции. Описана тесная взаимосвязь между гипертензией и смертностью от инсульта [48, 144]. Артериальная гипертензия является самым распространенным ССЗ во всех популяциях. После 55 лет 90% нормотензивных лиц имеют риск развития АГ в течение последующей жизни. Более двух третей населения старше 65 лет имеют АГ [188]. В настоящее время наблюдается также рост АГ среди детей и подростков. Распространенность АГ увеличивается, в т.ч., из-за увеличения в популяциях лиц с избыточной массой тела и ожирением [233].

По оценкам ВОЗ, в мире с гипертензией связано около 7,6 млн. преждевременных смертей и 92 млн. DALYs. Более 80% суммарного бремени от гипертензии и связанных с ней ССЗ, приходится на страны с низким и средним уровнем развития, и более 50% этих людей в возрасте 45-69 лет [131]. У лиц с АГ ожидаемая продолжительность жизни короче на 5,1 лет у мужчин и на 4,9 лет у женщин по сравнению с нормотензивными лицами [61]. Гипертензия повышает риск возникновения инсульта в 3-4 раза по сравнению с людьми, имеющими нормальное АД [177].

Недавно опубликованные результаты мета-анализа 31 исследования с участием 190 606 пациентов, проведенного Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, показали, что при применении гипотензивной терапии в разных возрастных группах (моложе 65 лет, в сравнении с группой 65 лет и старше) достигнуты одинаковые результаты по снижению сосудистых событий, в т.ч., инсульта, вне зависимости от класса применяемых гипотензивных препаратов [118]. Клинические исследования, продолжительностью около сорока лет продемонстрировали, что лекарственная терапия гипертензии предотвращает не только инсульт, но и поражения других органов – мишеней [233]. В мета-анализе 23 рандомизированных исследований показано, что антигипертензивная терапия снижает риск инсульта на 32%, при этом также подчеркнуто, что большее значение имеет факт нормализации АД, а не вид применяемого лекарственного препарата [139]. В одном мета-анализе было установлено, что при более

интенсивной лекарственной терапии гипертензии параллельно со снижением уровня АД риск инсульта снижается еще на 23% [240].

Несмотря на многочисленные данные, касающиеся распространенности АГ, ее влияния на риск инсульта, инфаркта миокарда и других ССЗ, большого арсенала современных лекарственных препаратов, проблема гипертензии остается нерешенной в большинстве стран мира.

Согласно недавним данным, в США 72% больных осведомлены о наличии у них гипертензии, 61% принимает антигипертензивную терапию и только 35% имеет целевой уровень АД (менее 140/90 мм рт. ст.), большинству требуется назначение комплексной терапии [225]. Снижение заболеваемости и смертности при инсультах, наблюдаемое в большинстве экономически развитых стран мира в течение последнего десятилетия, связывают с активной государственной политикой в отношении охраны здоровья населения – оздоровление образа жизни, изменение характера питания и, особенно, с успехами в борьбе с гипертензией. Например, в Финляндии за 9 лет произошло снижение заболеваемости инсультом и смертности от цереброваскулярных болезней на 56%, включая лиц трудоспособного возраста [207]. Проведение адекватной гипотензивной терапии может предотвратить до 25% смертельных исходов при инсульте [99].

Связь между гипертензией и инсультом была прослежена в крупнейшем исследовании, проведенном в 1980е годы в 23 городах СССР с участием более 80 000 человек. Через 5 лет в группе активного вмешательства смертность от инсульта у мужчин 40-54 лет снизилась на 48,4%, при этом уже через год после начала программы заболеваемость несмертельным инсультом снизилась в два раза [62]. В России на рубеже XX-XXI веков было отмечено значительное повышение уровня смертности от ССЗ, особенно у лиц трудоспособного возраста. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что в России 39,9% мужчин и 41,1% женщин страдали АГ, что свидетельствовало о высокой распространенности АГ и неудовлетворительном ее контроле. Большинство людей не знали о наличии у них АГ. Например, в 2002 г. было официально

зарегистрировано только 6,2 млн. больных АГ – 15% всех лиц с повышенным АД среди населения [61].

Согласно международных рекомендаций, для снижения риска инсульта необходим регулярный скрининг АД, при повышении САД более 140 мм рт.ст. и ДАД более 90 мм рт.ст. наряду с мероприятиями по изменению образа жизни необходима длительная фармакотерапия [133].

1.2.3 Курение

Курение является доказанным ФР инсульта. Это было показано в крупномасштабных долгосрочных исследованиях, посвященных эпидемиологии инсульта, таких как Framingham Study [185], Cardiovascular Health Study [202] и Honolulu Heart Study [195]. Было установлено, что курение удваивает риск ИИ и ассоциируется с 2-4-кратным увеличением риска САК. Данные для ВМК разноречивы. В ряде исследований не было обнаружено влияния курения на риск ВМК, однако в Physicians' Health Study [202] и в Women's Health Study [203] было показано, что курение повышает риск ВМК в 1,58 раза. В основе патогенного действия табачного дыма – повышение вязкости крови и уровня фибриногена, повреждение эндотелия сосудов, повышение агрегационных свойств крови, вазоспазм. Действие табачного дыма как при активном, так и при пассивном курении ассоциируется с прогрессированием атеросклероза [133]. В США курение обуславливает до 17 800, или 14% всех смертей от инсульта ежегодно [236].

Еще более повышается риск инсульта при сочетании курения с другими ФР, например в гипертензией, пограничными психическими расстройствами (такими как тревога и депрессия), приемом оральных контрацептивов. Например, было доказано синергичное влияние курения и приема оральных контрацептивов у женщин. Курение повышает риск ИИ у женщин в 1,3 раза, а употребление контрацептивов – в 2,1 раза. При этом употребление контрацептивов и курение суммарно повышают риск ИИ в 7,2 раза, а ВМК – 3,7 раза [135, 152]. Многолетнее наблюдение за когортой мужчин 40-59 лет (более 7 000 человек) в

Великобритании показало, что сочетание курения и АГ повышает риск инсульта в 12,1 раз [193].

При отказе от курения риск инсульта и других сосудистых событий быстро снижается, как это было показано при более, чем десятилетнем наблюдении за 19 423 мужчинами и женщинами в Копенгагене [206] и за 475 734 мужчинами в Южной Корее [208]. Однако всегда эта категория лиц будет иметь более высокий риск по сравнению с никогда не курившими [103].

ВОЗ признала курение одним из самых важных модифицируемых ФР преждевременной смерти. Ежегодно в мире более 5 млн. людей умирают по причинам, связанным с курением. Предполагается, что к 2030 г. эта цифра достигнет 8 млн. человек. Курением обусловлено до 10% мирового бремени болезней и приблизительно 19% бремени инсульта [192, 205].

В докладе World Health Report 2002 подчеркнуто, что в развивающихся странах курение является причиной 12% всех потерь DALYs, а также 20% всех потерь при сердечно-сосудистых заболеваниях. Указано также, что во всех странах Европы распространенность курения среди мужчин выше, чем среди женщин [124]. По данным Еврокомиссии, в 2009 г. распространенность курения в странах Евросоюза составила 35% у мужчин и 25% у женщин [209]. Особую озабоченность вызывает рост курения среди подростков. Например, в России систематически курят 19% мальчиков и 15% девочек [209].

Многолетние наблюдения показывают, что за последние 15-25 лет распространенность курения в ряде стран Европы снижается, благодаря усилиям, предпринимаемым властями по ограничению курения. Например, в Норвегии с 1980 по 2005 г.г. распространенность курения среди мужчин уменьшилась наполовину, а среди женщин – на треть. В настоящее время Норвегия, Швеция и Исландия среди европейских государств имеют самые низкие показатели распространенности курения среди мужчин и подростков обоего пола [124]. Совсем недавно были опубликованы результаты мета-анализа, где сравнивалось пагубное влияние курения на организм в зависимости от гендерной принадлежности. Анализ охватил 81 проспективное исследование по данной

тематике с 1996 по 2013 г.г. В него были включены данные о 3 980 359 лицах и 42 401 инсульте. Было установлено, что курение у женщин сопряжено с более высоким риском инсульта (как ишемического, так и геморрагического), чем у мужчин, в сравнении с некурящими (соответственно повышение риска на 83% у женщин и на 67% у мужчин), при том, что во всех популяциях количество выкуриваемых сигарет у мужчин значительно выше, чем у женщин. Также доказано, что риск инсульта не зависит от количества выкуриваемых сигарет, а при отказе от курения риск инсульта у мужчин и женщин не различается. Курение у женщин оказывает эффект, подобный антиэстрогенному. При снижении уровня эстрогенов, также как и при курении, изменяется профиль липидов – повышается уровень холестерина и триглицеридов одновременно со снижением уровня липопротеидов высокой плотности, что играет ведущую роль в развитии атеросклероза, ИБС и инсультов [205].

Эксперты ВОЗ констатируют, что в странах Западной Европы и США уровень курения у мужчин начал постепенно снижаться, но в странах со средним и низким доходом (к их числу относится и Россия) имеет место табачная эпидемия, особенно, среди молодых женщин. Вследствие этого профилактические меры по борьбе с курением должны быть направлены на подростков и женщин, при продолжающейся борьбе с курением у мужчин [75, 129].

Таким образом, проблема курения остается актуальной ввиду высокой распространенности и вредного влияния на здоровье. При этом, несмотря на многочисленные данные о роли курения в возникновении заболеваний, играющих роль в наступлении преждевременной смерти, большая часть населения продолжает курить, отказ от курения сопряжен с большими трудностями для человека – изменение образа жизни, купирование абстиненции, коррекция аддиктивного поведения. Только запретительные меры, как показывает практика, не приносят желаемого эффекта. Для прекращения курения наиболее целесообразен комплекс мер, включающих как медикаментозную и

психотерапевтическую поддержку пациента согласно рекомендаций US Preventive Services Task Force от 2009 г. [241], так и запрет курения в общественных местах.

1.2.4 Сахарный диабет

Сахарный диабет (СД) является важнейшим ФР инсульта. По данным Всемирной Федерации Диабета (IDF), опубликованным в 2013 г., на планете 382 млн. больных СД, большинство из них в возрасте 40-59 лет. Согласно прогноза экспертов, к 2035 г. их число достигнет 600 млн. человек, 80% всех случаев диабета приходится на слабо развитые и развивающиеся страны. Распространенность СД 2 типа растет во всех странах мира [145]. В нашей стране количество больных СД по обращаемости на 01.01.2010 составило 3,16 млн. человек и, согласно прогнозу, за ближайшие два десятилетия будет зарегистрировано 5,81 млн. больных, при этом такое же число больных не будет выявлено. Фактическая распространенность СД превышает регистрируемую в 2-2,5 раза [72].

Эпидемиологические исследования показывают, что СД повышает риск инсульта в 1,8-6,0 раз, особенно – ишемического, во всех возрастных группах, отчетливой связи с геморрагическим инсультом не прослежено [115, 222]. СД 1 и 2 типа тесно связан с атеросклерозом и атеросклеротическими ФР и оказывает протромботическое действие [177]. Как показало многолетнее исследование в Цинциннати (США), при СД инсульт возникает в более молодом возрасте, эти больные чаще имеют другие ФР – АГ, ожирение, дислипидемию (ДЛП) [123].

Были проведены многочисленные крупномасштабные исследования, в которых изучалось влияние антигипертензивной терапии, контроля гликемии, применения статинов и аспирина на риск развития инсульта при СД: Systolic Hypertension in the Elderly Program - SHEP, Heart Outcomes Prevention Evaluation – HOPE, PreterAx and DiamacroN MR Controlled Evaluation – ADVANCE, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – ASCOT, UK Prospective Diabetes Study - UKPDS, Northern Manhattan Study – NOMAS, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – ACCORD, Heart Protection Study – HPS, Antihypertensive and Lipid-

Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial – ALLHAT. Было установлено, что больные с СД или нарушением толерантности к углеводам в сочетании с АГ нуждаются в более агрессивной гипотензивной терапии, что позволяет снизить риск инсульта на 25-44% [92, 95, 104, 117, 120, 121, 126, 162, 229, 237].

Тщательный контроль гликемии способствует снижению частоты микроваскулярных осложнений диабета, и, в перспективе, риск инсульта, вероятно, тоже будет снижаться, однако при краткосрочном наблюдении (до 5 - 10 лет) этого снижения не выявлено. При СД 1 типа стремление к нормогликемии повышает риск тяжелых гипогликемических состояний. В тех же случаях, когда удается добиться контролируемости гликемии, риск инсульта у больных с СД 1 типа снижается на 42%, а суммарный риск инсульта, инфаркта миокарда и сосудистой смерти – на 57% [148].

В подавляющем большинстве случаев диабету сопутствует метаболический синдром, который сопровождается дисфункцией эндотелия сосудов и развитием протромботических состояний – повышением агрегации тромбоцитов в условиях ишемии, уровней молекул межклеточной адгезии sICAM-1 и sPECAM-1, высокой активностью фактора фон Виллебранда [6]. Мультицентровые исследования продемонстрировали, что применение статинов у больных СД позволяет снизить риск инсульта на 24%, а при применении высокодозной терапии – на 40-48% в течение пяти лет [116, 183].

Таким образом, профилактика инсульта у больных СД, помимо изменения образа питания и жизни (соблюдение диеты, увеличение двигательной активности), заключается в тщательной медикаментозной коррекции гипертензии и уровня липидов, что позволит снизить макроваскулярные осложнения диабета (инсульт и инфаркт миокарда), а также в коррекции гликемии, что замедляет прогрессирование микроваскулярных осложнений, таких как нейропатия, нефропатия, ретинопатия [222].

1.2.5 Сердечно-сосудистые заболевания

Инсульт ассоциируется с другими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИБС, облитерирующий атеросклероз периферических сосудов) и имеет сходные ФР. Риск инсульта у больных с ИБС составляет 1,73 для мужчин и 1,55 для женщин, а у больных с поражением периферических артерий (мужчин и женщин) – 3,0 [184]. Причиной перечисленных выше заболеваний является мультифокальный атеросклероз, который приводит к постепенному сужению магистральных сосудов, атеротромбозу, ишемии и некрозу (инсульт, инфаркт миокарда, гангрена). У 26% больных с инсультом выявляются признаки атеротромбоза более, чем в одном сосудистом бассейне, а у 3% – атеротромбоз во всех трех сосудистых бассейнах [63], у 20% больных в анамнезе – перенесенный инфаркт миокарда [19].

Тяжелые болевые синдромы при стенокардии могут приводить к возникновению ТИА и инсультов в результате тесных функциональных взаимосвязей кровоснабжения сердца и мозга [13]. Описан также цереброкардиальный синдром – морфологические изменения миокарда, цереброгенные изменения на ЭКГ, кардиальные аритмии при тяжелом инсульте [24]. Пациенты с острым коронарным синдромом имеют повышенный риск возникновения инсульта, при этом чем ниже фракция выброса левого желудочка, тем больше вероятность инсульта, особенно, в случае возникновения фибрилляции предсердий (ФП) или синдрома слабости синусового узла [74, 80].

Доказано, что в результате падения сердечного выброса на фоне нарушений сердечного ритма, в том числе, транзиторных брадиаритмий вследствие преходящей атрио-вентрикулярной блокады и синдрома слабости синусового узла, инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, кровотока в артериях головного мозга резко снижается, что приводит к ишемии, особенно, в зонах смежного кровообращения и гемодинамическому инсульту [21, 36].

Особое место среди причин ИИ занимает стеноз в каротидном бассейне. Лица со стенозом внутренней сонной артерии (ВСА) менее 75%, имеют ежегодный риск инсульта 1-2%, при стенозе 75% и более риск инсульта

возрастает до 3-4% в год. Распространенность асимптомного стеноза ВСА увеличивается с возрастом и достигает пика после 65 лет [222]. До настоящего времени дискутируется вопрос о тактике ведения больных с выраженным (70-99%) атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий, перенесших ТИА или инсульт и имеющих высокий риск повторного инсульта. Было установлено, что проведение агрессивной медикаментозной терапии в сочетании с отказом от курения, изменениями характера питания и повышением двигательной активности более эффективно и безопасно по сравнению с комбинированной терапией, включающей, помимо традиционного медикаментозного лечения, ангиопластику или стентирование. Набор в исследование SAMMPRIS был досрочно прекращен ввиду очевидного преимущества агрессивного медикаментозного лечения [211].

Причиной инсульта также может стать эмболия, источником которой в большинстве своем являются камеры сердца (неклапанная ФП, инфаркт миокарда, аневризма левого желудочка, дилатационная кардиопатия), заболевания клапанов, эндокардит. У 50% больных с инсультом, по данным НИЦН РАМН, выявляются изменения, ассоциированные с риском парадоксальной эмболии (открытое овальное окно, артериально-венозные легочные шунты) [55]. Более, чем у 40% больных с ИИ при обследовании выявляется потенциальный источник кардиоэмболии [25, 114]. Пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство на коронарных сосудах, протезирование клапанов сердца или с установленным искусственным водителем ритма также имеют повышенный риск инсульта [79].

В ряде случаев, заболевание сердца может быть бессимптомным, а первым проявлением его становится инсульт, особенно, это касается лиц молодого возраста, когда при углубленном обследовании в качестве причины инсульта может быть выявлено системное заболевание соединительной ткани или инфекционный эндокардит [40]. При инфекционном эндокардите ИИ развивается в 15-20% случаев в результате тромбоза или эмболии [232]. В то же время возможны внутримозговые кровоизлияния в результате пиогенного васкулита с

образованием микроаневризм и некрозом сосудистой стенки [137]. В настоящее время эндокардит возникает не только при ревматических заболеваниях, но и у пациентов, которым требуется частое внутривенное вмешательство, а также у лиц, употребляющих внутривенные наркотические средства.

Причиной кардиоэмболии может быть пролапс митрального клапана, особенно, с кальцификацией створок клапана, дефекты и аневризма межпредсердной перегородки. Результаты мета-анализа исследований, с включением в контрольную группу пациентов именно с этой патологией, показали, что относительный риск инсульта при незаращенном foramen ovale составляет 3,1, при аневризме межжелудочковой перегородки – 6,4, при сочетании обоих этих состояний – 15,6 [176]. При этом в популяционных исследованиях не было выявлено повышенного риска инсульта у лиц с незаращенным foramen ovale [181].

Немаловажную роль в возникновении инсульта у лиц молодого возраста имеет антифосфолипидный синдром, при котором наряду с выработкой антител к фосфолипидам наблюдается склонность к артериальным и венозным тромбозам различной локализации в сочетании с акушерской патологией (у женщин), тромбоцитопенией, поражением клапанов сердца и т.д. [22].

Особое место среди ФР инсульта занимает фибрилляция предсердий (ФП), распространенность которой в популяции составляет 1-2%. В Европе этим расстройством сердечного ритма страдает более 6 млн. человек, в США – около 2,3 млн. Предполагается, что в ближайшие 50 лет вследствие постарения населения ее частота удвоится [12, 154]. Установлено, что с возрастом распространенность ФП также растет: от 0,5% в возрасте моложе 50 лет до 10-15% в 80 лет [147]. Риск возникновения инсульта при ФП повышается в 4-5 раз. В то же время, сочетание ФП с ревматическим поражением клапанов сердца приводит в 17-кратному увеличению риска инсульта [222].

Риск смертельного исхода при ИИ, обусловленным неклапанной ФП, в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертельным исходом или приводит к

тяжелой инвалидизации [12]. ФП может длительное время оставаться бессимптомной, многие больные не получают своевременного лечения [174]. Бессимптомные кардиоэмболии в сосуды головного мозга, которые наблюдаются при ФП, могут приводить к прогрессирующим дегенеративным изменениям вещества мозга, что в свою очередь проявляется когнитивной дисфункцией и сосудистой деменцией, даже при отсутствии явных клинических признаков перенесенного инсульта [23, 91]. При пароксизмальной ФП риск инсульта такой же, как и при постоянной [128]. При остром инсульте длительное мониторирование ЭКГ позволяет выявить пароксизмы ФП у каждого двадцатого пациента, т.е. значительно чаще, чем рутинном использовании ЭКГ [174].

В ходе многочисленных клинических испытаний была показана эффективность антитромботической терапии у больных с ФП. При мета-анализе контролируемых исследований установлено, что антагонисты витамина К снижают относительный риск инсульта на 64%, это соответствует ежегодному снижению абсолютного риска на 2,7%. Общая смертность при лечении антагонистами витамина К также значительно снижалась (на 26%) по сравнению с контролем, а риск внутримозговых кровотечений был низким [138]. Особое значение имеет достижение целевого уровня МНО.

Наличие инсульта или ТИА в анамнезе, системной тромбоэмболии, старческий возраст (более 75 лет), стеноз митрального клапана или протезированный клапан относятся к «большим» ФР, больным требуется назначение антикоагулянтов. К факторам среднего риска относится сердечная недостаточность, гипертензия, СД, женский пол, возраст 65-74 года, наличие сосудистого заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, наличие атеросклеротических бляшек в аорте и заболевание периферических артерий). Вероятность инсульта и системных тромбоэмболий прогрессивно возрастает с увеличением количества ФР, поэтому при наличии хотя бы двух указанных факторов, также назначаются антикоагулянты [12, 133, 173, 186].

В недавно завершенных исследованиях BAFTA и WASPO доказано, что ацетилсалициловая кислота имеет очень низкую эффективность для снижения

риска инсульта и других сосудистых событий у больных с ФП и значительно уступает варфарину [78, 244]. Согласно результатов исследования ACTIVE, варфарин также превосходит комбинацию аспирина и клопидогреля при отсутствии повышения риска кровотечений [108].

В настоящее время для профилактики инсульта применяются новые антикоагулянты - пероральные прямые ингибиторы тромбина (такие как дабигатран) и прямые ингибиторы фактора Ха (такие как ривароксабан, апиксабан, эдоксабан и др.) [83, 111]. Сравнение ривароксабана с варфарином в исследовании ROCKEТАF продемонстрировало, что препарат в фиксированной дозе 20 мг в сутки имеет сопоставимую с варфарином эффективность, но значительно безопаснее в отношении геморрагических осложнений [197]. Подобные результаты получены для апиксабана в исследовании ARISTOTLE [88]. Исследование AVERROES, в котором сравнивалась эффективность апиксабана и ацетилсалициловой кислоты, назначаемой больным с ФП в случае категорического отказа от приема антикоагулянтов, вообще было досрочно прекращено ввиду очевидного преимущества апиксабана [87]. Было установлено, что тщательная коррекция АД у больных с ФП, получающих антикоагулянты, приводит к снижению риска инсульта (как ишемического, так и геморрагического) в два раза [160].

Таким образом, ФП является доказанным ФР, который требует пожизненной коррекции. Согласно отечественных и международных рекомендаций, для выявления ФП, в т.ч., бессимптомной, всем лицам старше 65 лет необходимо периодически проводить пальпацию пульса и скрининг ЭКГ [12, 133]. В настоящее время назначение антикоагулянтов больным с ФП для профилактики инсульта является общепринятым правилом [173]. Новые антикоагулянты имеют преимущества перед варфарином ввиду их селективного действия на отдельные звенья тромбообразования, предсказуемости эффекта и отсутствия необходимости лабораторного контроля МНО. Единственным аргументом против их назначения является достаточно высокая стоимость, что делает их недоступными для большинства пациентов со средним и низким

уровнем доходов. Варфарин по-прежнему остается препаратом первой очереди выбора при необходимости антикоагулянтной терапии, однако, он будет эффективным только в том случае, если большую часть времени (не менее 70%) МНО находится в терапевтическом диапазоне [122, 196].

1.2.6 Дислипидемия

Дислипидемия (ДЛП) в настоящее время признана доказанным ФР инсульта, несмотря на то, что не во всех эпидемиологических исследованиях получены однозначные данные. В исследовании Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), в которое было включено 350 тыс. мужчин, выявлено возрастание риска ИИ в зависимости от повышения уровня холестерина [199]. Аналогичные результаты получены в исследовании Women's Pooling Project, проведенном в США, с участием 24 343 женщин в возрасте 55 лет без предшествующих ССЗ [161]. В исследовании Asia Pacific Cohort Studies Collaboration (APCSC), которое включало 352 033 пациента, было показано увеличение риска ИИ на 25% на каждое повышение уровня общего холестерина на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) [106]. В других крупных исследованиях, таких как ARIC study (14 175 мужчин и женщин) или Eurostroke Project (22 183 мужчин и женщин) такой связи не прослежено [179, 238]. В некоторых исследованиях (MRFIT) было выявлено увеличение риска геморрагического инсульта у мужчин с уровнем холестерина ниже 4,4 ммоль/л (160 мг/дл) по сравнению с лицами, имеющими более высокий уровень холестерина [199]. В исследовании APCSC было установлено, что риск ВМК снижается на 20% на каждое повышение уровня сывороточного холестерина на 1 ммоль/л (38,7 мг/дл) [107]. Подобные результаты были получены в Ibaraki Prefectural Health Study, проведенном в Японии, где пациенты с ВМК имели более низкий уровень холестерина по сравнению с контрольной группой [164, 200]. В противоположность этому, в исследовании, проведенном в Корее (Korean Medical Insurance Corporation Study), которое включало 115 тыс. мужчин, не установлено связи пониженного уровня холестерина и риска ВМК [163].

Таким образом, в настоящее время признано, что повышенный уровень холестерина ассоциируется с увеличением риска ИИ, а пониженный уровень холестерина – с увеличением риска ВМК [133]. Связь уровня холестерина с повышенным риском ИИ понятна ввиду того, что атеросклероз, имеющий в своей основе нарушение липидного обмена, является системным заболеванием, приводит к нарушению кровообращения во всех сосудистых бассейнах и, как следствие, к развитию ишемического повреждения. В то же время, обратная зависимость уровня холестерина и риска ВМК не объяснена.

Важное значение имеет не только уровень общего холестерина, но и его фракций, а именно – липопротеидов высокой и низкой плотности (соответственно ЛПВП и ЛПНП), соотношение которых играет ведущую роль в развитии атеросклероза. Мета-анализ пяти проспективных исследований показал, что риск инсульта снижается на 11-15% на каждое повышение уровня ЛПВП на 10мг/дл [84].

Роль триглицеридов (ТГ) в повышении риска инсульта также обсуждается. В ряде исследований, таких как Physicians' Health Study [104] или Oslo Study [194] не найдено влияния повышенного уровня ТГ на риск инсульта. В противоположность этому, в исследовании, проведенном в Тихоокеанском регионе, показано увеличение риска ИИ на 50% у лиц с повышенным уровнем ТГ [201]. Сходные результаты были получены в Copenhagen City Heart Study – риск ИИ увеличивается на 15% на каждое повышение уровня ТГ на 89 мг/дл [170].

Лекарственная терапия имеет целью снижение общего сердечно-сосудистого риска [42]. Мета-анализ результатов клинических исследований с участием более 170 тыс. пациентов показал снижение смертности от всех причин на 10% и снижение смертности от ССЗ на 20% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ЛПНП при применении статинов. Преимущества снижения ЛПНП наблюдалось уже в первый год лечения, в последующие годы их выраженность только усиливалась [106]. В настоящее время для снижения уровня холестерина, ЛПНП и ТГ используются статины (симвастатин, аторвастатин), фибраты, ингибиторы всасывания холестерина (эзетимиб), никотиновая кислота

замедленного высвобождения. В ряде случаев больным требуется комбинированная лекарственная терапия для достижения целевых уровней липидов крови.

В качестве первичной профилактики инсульта оправдано назначение лекарственной терапии больным с повышенным уровнем ЛПНП или наличием других ФР, например, с артериальной гипертензией или установленным диагнозом атеросклероза, при этом более интенсивная терапия статинами дает большее снижение риска инсульта по сравнению с менее интенсивными режимами [85]. Результаты мета-анализа рандомизированных исследований показали, что никотиновая кислота в виде монотерапии или в комбинации со статинами оказывает существенное влияние на предупреждение инсульта [119].

Таким образом, ДЛП является доказанным ФР ишемического инсульта, связь между снижением уровня холестерина и повышением риска ВМК в настоящее время обсуждается. Коррекция ДЛП достигается комплексом мер, включающих изменение характера питания, повышение двигательной активности и лекарственную терапию.

Отечественные исследования выявили ФР повторного ишемического инсульта, среди которых возраст первого инсульта до 50 лет у мужчин, наличие эмбологенных аритмий сердца, мультифокальный атеросклероз, избыточная масса тела (ИМТ) и некоторые другие [66].

1.2.7 Факторы риска, связанные с образом жизни

Следующая группа ФР связана с такими составляющими образа жизни, как питание, двигательная активность, избыточная масса тела и ожирение.

В настоящее время общепризнанным является факт увеличения риска инсульта в 1,75-2,37 раза у лиц с ожирением [222]. В подавляющем большинстве случаев, ожирению сопутствуют другие ФР, такие как гипертензия, ДЛП и СД, сниженная двигательная активность.

Число лиц с ИМТ и ожирением прогрессивно увеличивается в большинстве стран мира, как в высоко развитых, так и в развивающихся. Например, в США за

пять лет отмечен рост этой патологии во всех этнических группах (в большей мере, среди афроамериканцев) и к настоящему времени 32,2% взрослого населения страдают ожирением [182]. По данным International Obesity Task Force (IOTF), в странах Европы, включая постсоветское пространство, ИМТ и ожирение имеют от 31% (Кыргызстан) до 83% (Люксембург) населения. В России 10% мужчин и более 20% женщин имеют ожирение [149]. Особую тревогу вызывает рост распространенности этой патологии среди детей и подростков. По данным Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) в 15 странах Евросоюза, охваченных исследованием, наблюдается прогрессирующий рост числа детей с ИМТ и ожирением, особенно в странах Южной Европы (Италия, Испания, Франция), где каждый третий ребенок имеет ИМТ или ожирение [124].

Мета-анализ 57 рандомизированных исследований, включающих более 900 тыс. пациентов, выявил нелинейную зависимость индекса массы тела (Body-mass index - BMI) и смертности от ССЗ. Было установлено, что при уровне BMI от 25 до 50 кг/м² каждое увеличение BMI на 5 кг/м² ассоциируется в ростом риска смертельного инсульта на 40%, при более низком уровне BMI влияния на риск инсульта не установлено [97]. В этих исследованиях также было доказано, что риск инсульта в большей степени связан с увеличенным абдоминальным объемом, чем с BMI.

К настоящему времени неизвестно, как влияет снижение массы тела на риск возникновения инсульта. Помимо снижения массы тела, у этой группы лиц особую роль имеет коррекция сопутствующих сосудистых ФР, таких как гипертензия, гипергликемия, ДЛП [133].

Немаловажную роль в возникновении инсульта играют психологические и психосоциальные факторы. Перенесенные психотравмирующие ситуации, хронический стресс, депрессия приводят к нарушению физиологического реагирования и длительному персистированию катехоламинов и стероидных гормонов в крови. В результате этого формируется комплекс патофизиологических реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [11]. Стресс повышает риск инсульта в три раза во всех возрастных группах [243]. В

большинстве своем стрессы являются повседневными и носят хронический характер. Исследования, проведенные в Финляндии и Великобритании, показали, что инсульт чаще встречается среди безработных и низкооплачиваемых граждан [19].

Таким образом, для снижения индивидуального риска инсульта, а также для уменьшения бремени инсульта для общества необходима целенаправленная коррекция ФР. Популяционная стратегия коррекции ФР включает в себя, в первую очередь, снижение среднего популяционного АД, что может быть достигнуто уменьшением приема поваренной соли, поощрением регулярных физических упражнений, привлечением внимания к необходимости контроля за массой тела, уменьшением распространенности курения среди населения [19].

Стратегия высокого риска в настоящее время является одной из первоочередных задач российского здравоохранения и предусматривает коррекцию ФР у конкретных групп населения, в том числе, у лиц, перенесших инсульт.

1.3 Особенности организации медицинской помощи при инсульте

Благодаря большой работе, проведенной авторитетными международными организациями (WHO, WSO, ESO, национальные ассоциации по борьбе с инсультом, в т.ч., НАБИ) в течение последних 30 лет, изменилось представление об инсульте. Как показывают международные отчеты, специалисты разных стран одинаково хорошо осведомлены о наилучших методах лечения и профилактики инсульта, при этом имеется большой разрыв между имеющимися знаниями и качеством оказания медицинской помощи [32]. В организации правильной всесторонней помощи при инсульте необходимо участие специалистов различных областей — скорой медицинской помощи, системы экстренной диагностики и распределения пациентов, палат интенсивной терапии и реанимации, сосудистых отделений, реабилитационных клиник, органов здравоохранения. Эти службы должны работать в непрерывном тесном взаимодействии друг с другом [27],

Анализ 182 исследований показал несоответствие между знаниями населения об инсульте и реакцией на возникшую острую ситуацию [228]. Было установлено, что с меньшими потерями времени при обращении за медицинской помощью ассоциируется более тяжелый инсульт или другие симптомы, расцененные пациентом или окружающими, как серьезные. В то же время, лучшая осведомленность о таких известных признаках, как гемипарез или нарушение речи, не связана с быстротой обращения за медицинской помощью.

Задачей скорой медицинской помощи является предварительная диагностика инсульта, оказание неотложной помощи больному, максимально быстрая транспортировка в стационар. В ряде европейских стран, например во Франции и Великобритании, имеются национальные обучающие программы повышения квалификации медиков и студентов медицинских колледжей по вопросам инсульта [47]. В России также есть опыт обучения врачей и фельдшеров выездных бригад г. Москвы по специальной программе, включающей тестовый контроль. Это позволило в короткие сроки повысить квалификацию 2 500 работников, что составило около 30% персонала [20].

В развитых странах обсуждается возможность оснащения бригад, занимающихся транспортировкой больных с инсультом, мобильными КТ-сканерами и лабораторной установкой для быстрого лабораторного скрининга, чтобы как можно раньше установить характер инсульта и при необходимости начинать тромболитическую терапию уже в автомобиле скорой помощи [102]. Опыт первых мобильных инсультных отделений показал, что безопасное проведение тромболитической терапии при ИИ на догоспитальном этапе возможно, при этом медиана времени составила 70-80 мин. от начала заболевания [9].

В настоящее время общепринятой является концепция лечения больных с острым инсультом в специализированных палатах или отделениях, называемых Stroke Unit (SU) или Stroke Center (SC). Первые такие палаты появились в скандинавских странах в 1980е годы. Спустя десятилетие в первом мета-анализе рандомизированных контролируемых исследований, опубликованным Cochrane

Database в 1997 г., было показано, что лечение в таких палатах ассоциируется со снижением риска смерти и более благоприятными функциональными исходами по сравнению с лечением в обычных больницах [212, 234]. Сейчас концепция SU дополнена двумя важными принципами — тромболитическая терапия и непрерывное автоматическое мониторирование пациентов в первые 48-72 часа. Экспертами ESO было проанализировано мнение 83-х ведущих специалистов из больниц Европы, занимающихся оказанием экстренной помощи больным с инсультом, о том, какие компоненты должно иметь идеальное инсультное отделение [39]. К настоящему времени в развитых странах сформировались различные типы инсультных отделений в зависимости от особенностей организации здравоохранения и географического положения, при этом мультидисциплинарный подход к лечению больных является универсальным [222].

В Германии, Австрии и ряде других стран в SU госпитализируются больные в острую фазу инсульта, предпочтительнее, в первые 24 часа. В течение 7-10 дней проводится интенсивное лечение при участии мультидисциплинарной бригады [101]. В Австралии и Великобритании пациенты могут быть госпитализированы сразу в SU или в отделение интенсивной терапии на несколько дней, затем они продолжают лечение в палате реабилитации, если это необходимо, в течение нескольких недель. Средняя продолжительность лечения составляет 24 дня, больные детально обследуются для определения тактики вторичной профилактики инсульта. В скандинавских странах принята реабилитационная концепция SU. Больные с инсультом поступают в блок интенсивной терапии, а через 1-2 недели переводятся в SU, где продолжают лечение до 76 дней [157]. В некоторых больницах имеются смешанные реабилитационные SU, где получают лечение не только больные с инсультом, но и больные с другими заболеваниями, нуждающиеся в помощи мультидисциплинарной бригады. Мобильные мультидисциплинарные бригады, не имеющие среднего персонала для ухода за больными, значимо не влияют на исход инсульта и в настоящее время не рекомендованы [150].

Типичными компонентами идеально построенного инсультного отделения являются медицинское обследование, включающее нейровизуализацию (КТГ, МРТ), ведение больных в острейшем периоде (ранняя мобилизация, профилактика осложнений), продолженная реабилитация с использованием координированной работы мультидисциплинарной бригады, ранняя вторичная профилактика повторного инсульта [47, 189]. Проводились многочисленные исследования, которые показали преимущества лечения в специализированных СУ вне зависимости от возраста, пола, тяжести инсульта и т.д., в том числе, спустя длительный период времени — от 2 [223] до 10 лет [227]. Лечение в таких отделениях является более дорогим, чем в обычном неврологическом отделении, однако оно позволяет снизить дальнейшие затраты на лечение и помощь инвалидизированным больным и признано экономически выгодным [109].

Доказано, что реабилитация после инсульта должна начинаться как можно раньше и быть интенсивной. На базе инсультного отделения Больницы Св. Олава в Трондхейме (Норвегия), которое часто описывается как «золотой стандарт» инсультного отделения [234], было проведено исследование, показавшее, что ранняя двигательная реабилитация, лечебные вмешательства и социальное взаимодействие больного, мультидисциплинарной бригады и семьи имеют наиболее благоприятное воздействие на функциональный и когнитивный исход инсульта. Продолжительность двигательной активности больных (в том числе, имеющих выраженные неврологические расстройства с оценкой по шкале NIHSS 8-16 баллов и более) в течение дня в этом отделении составляла около 70% времени (с 8.00 до 17.00), что было значительно больше, чем в аналогичных исследованиях, проведенных в Санкт-Петербурге (2%) и в Лондоне (56%) [220].

Помимо восстановления навыков самообслуживания, речи и обучения ходьбе, важную роль в постинсультном периоде играет коррекция таких нарушений, как депрессия, когнитивные расстройства, боли и спастичность, постинсультная эпилепсия, которые определяют качество жизни пациента. В настоящее время для больных рекомендуется лечебная физкультура, эрготерапия,

симптоматическая лекарственная терапия, информационная поддержка пациентов и их семей [47, 64].

Как показывает мировой опыт, для работы с выписанными пациентами необходима специализированная служба: при ранней выписке, если пациент остается под наблюдением обычной амбулаторной службы, смертность увеличивается [158]. Реабилитация в постинсультном периоде может быть затруднена тем, что до 45,3% больных к моменту инсульта уже имеют те или иные ограничения повседневной активности, обусловленные другим заболеванием или перенесенным ранее инсультом [35].

Программы, направленные на профилактику и лечение инсульта, разработаны во многих странах (Канада, США, Великобритания, Финляндия, Швеция и т.д.). Главное в этих программах — поддержка властей, единое руководство, выработка плана взаимодействия всех участников лечения инсульта [27, 59]. Например, в Великобритании, благодаря целенаправленным усилиям на государственном уровне, увеличилось число отделений для лечения инсульта. В 2006 г. доля пациентов с инсультом, госпитализированных в специализированные отделения, составила 65% против 18% в 1998 г. [43].

В России в рамках национального проекта «Здоровье» была создана программа «Снижение смертности от болезней системы кровообращения», ядром которой являлся «Комплекс мероприятий по совершенствованию медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации». С 2008 г. в регионах РФ последовательно открываются сосудистые центры, работающие по единому образцу. Система организации сосудистых отделений и этапов оказания медицинской помощи, разработанная при активном участии НАБИ и сотрудников НИИ инсульта РГМУ (г. Москва), содержит все компоненты, предусмотренные международными рекомендациями по ведению больных с инсультом — блок интенсивной терапии в составе сосудистого отделения, палаты ранней нейрореабилитации, круглосуточная доступность нейровизуализации, лабораторной и ультразвуковой диагностики, мультидисциплинарная бригада специалистов [20]. На федеральном уровне были

утверждены стандарты и порядки оказания помощи больным с инсультом [41]. К настоящему времени в ряде регионов можно подвести первые итоги реализации этой государственной программы. Например, в Республике Татарстан за шесть лет в 16 сосудистых центрах пролечено 46 тыс. больных, более половины из них доставлены в период «терапевтического окна». Летальность при инсульте в сосудистых отделениях составила в среднем 13,2%. При сохраняющемся росте заболеваемости инсультом в Татарстане (с 321,2 в 2004 г. до 464,2 в 2013 г. на 100 тыс. населения) отмечено снижение показателей смертности от инсульта (с 233,3 в 2004г. до 117,1 в 2013г. на 100 тыс. населения). В структуре заболеваемости преобладают ИИ (85,1%), ВМК составили 12,2%, САК — 2,3%, недифференцированные инсульты (НИ) — 0,4%. Увеличилось число пациентов, выписанных из сосудистых центров функционально независимыми в повседневной жизни, с 39,9% в 2007 г. до 63,2% в 2013 г. [38]. В Рязанской области после организации сосудистых центров увеличился процент госпитализации и охвата методами нейровизуализации, а общая летальность снизилась на 2,8% и составила 19,1% в 2013г. При этом, несмотря на активную пропаганду средств массовой информации о симптомах инсульта, в Рязанской области сохраняется низкий процент ранней госпитализации (в 2010г. - 15%, в 2013 — 8,3%), следствием чего являются низкие показатели применения тромболитической терапии (2,4% в 2010г., 1,4% - в 2013г.) [28]. Первые годы работы сосудистых центров выявили ряд проблем: нехватка кадров, необходимость дублирующей аппаратуры (в Санкт-Петербурге общее время простоя томографов из-за поломок составило более 12 мес. в год), перезагруженность отделений, в связи с чем снижается качество оказания помощи и уменьшается продолжительность курса лечения [52].

Современный уровень помощи при инсульте, даже в экономически благополучных странах, доступен далеко не всем больным, имеются выраженные международные и внутринациональные различия. В 2006 г. усилиями EUSI проведен анализ доступности качественной помощи при инсульте в Евросоюзе. Установлено, что из 886 больниц, в которые госпитализировано около трети всех

больных с инсультом, только 4,9% имели критерии сосудистых центров, еще 3,6% соответствовали первичному сосудистому отделению, 40,2% имели в своем составе обычные палаты, 51,4% обеспечивали низкий уровень оказания медицинской помощи. Круглосуточную нейровизуализацию имели 75% больниц. Таким образом, только 13,5% пациентов лечились в специализированных сосудистых центрах или SU, обеспечивающих современный уровень оказания помощи. Авторы исследования заключили, что менее 10% европейских больниц, принимающих пациентов с инсультом, имеют оптимальные возможности для оказания помощи. В Германии и Австрии 15,7% больниц, принимающих пациентов с острым инсультом, имели критерии сосудистых центров или SU, на их долю приходилось 47,7% пациентов [230]. В Израиле в 2004 г. проанализированы все 28 больниц, оказывающих помощь больным с инсультом. Было установлено, что только 7% пациентов госпитализированы в SU, остальные – в другие отделения стационаров [76]. В США на примере штата Северная Каролина было показано, что только 52% населения штата имеют доступ к полноценной медицинской помощи [235]. В Санкт-Петербурге к настоящему времени функционирует 331 койка в составе сосудистых отделений, в то время как потребность составляет не менее 900 коек [52].

Таким образом, между знаниями об организации наилучшей помощи, современных эффективных методах лечения и реабилитации при инсульте и доступностью этой помощи для населения имеется огромная разница. В большинстве стран, в том числе, в России, предстоит еще много сделать для того, что бы качественная помощь была доступна каждому члену общества. Как показывает пример развитых стран, необходимо проведение этой работы на государственном уровне, целевое финансирование программ по профилактике, лечению и реабилитации больных с инсультом, учитывая высокую медицинскую и социально-экономическую значимость этого заболевания для общества.

1.4 Регистры инсульта

Для получения качественной информации об инсульте необходима достоверность его диагностики и полнота собранных сведений. В 1980е годы усилиями ВОЗ было начато исследование заболеваемости и смертности при сердечно-сосудистой патологии в зависимости от распространенности ФР, получившее название WHO MONICA Project. Именно тогда были выработаны диагностические критерии острого инсульта, применялась единая методика регистрации острых случаев [113]. Результаты этого исследования позволили изучить и провести сравнительный анализ эпидемиологических показателей инсульта и распространенности кардиоваскулярных факторов риска в различных популяциях. До настоящего времени сбор информации в рамках популяционных регистров инсульта является актуальным, т.к. позволяет проследить динамику показателей заболеваемости и смертности, распространенности ФР и оценить результативность усилий, прилагаемых государством, для их снижения.

1.4.1 Популяционные регистры инсульта

В России в разные годы проводилось несколько эпидемиологических исследований по программе регистра инсульта: в Москве в 1972-1974 г.г. и в 1983-1993г.г., в Сибири (в Новосибирске, Красноярске, Тынде, Анадыре) в начале 1990 х годов, в Ижевске в 1994 – 1995 г.г., в Краснодаре в 1997-2000 г.г. и т.д. В 2001 г. в России было проведено первое крупномасштабное исследование в 19 городах с населением 2 398 498 человек в возрасте от 25 лет и старше, показавшее, что заболеваемость, смертность и летальность при инсульте заметно отличаются в зависимости от географического положения и климата, экологических условий, степени урбанизации [68]. С 2009 г. по 2012 г. в эпидемиологическом исследовании инсультов, проводимых под руководством НИИ инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова (г.Москва), принимало участие от 10 до 13 регионов, численность популяции составила более 10 млн. человек.

Проанализировано 25 877 случаев персонифицированного инсульта. Было показано, что заболеваемость инсультом остается высокой и колеблется от 3,52 (2009г.) до 3,15 (2012 г.) на 1000 населения. Наиболее высокой оказалась заболеваемость в Республике Татарстан, в Нижнекамске (6,17 на 1000 населения) [16]. Смертность в течение 28 дней от начала заболевания составила 0,91 на 1000 населения, а общая летальность — 25,3% [20]. Было продемонстрировано снижение показателей смертности к 2009-2010 г.г., за 10 лет на 65% (0,96 в 2010 г. против 1,47 в 2001 г.), что связано с позитивными сдвигами в организации здравоохранения в последние годы и улучшением качества оказания медицинской помощи в остром периоде инсульта. Аналогичные тенденции отмечены и в показателях летальности. Если в 2001 г. летальность в первые 28 дней от начала инсульта составляла 40,4% (36,6% у мужчин, 43,4% у женщин), то в 2010 г. этот показатель заметно снизился и составил 22,5% (20,4% у мужчин и 24,3% у женщин) [69]. При этом имеются значимые различия между регионами в эпидемиологических показателях, независимо от географического положения, удаленности от центра страны и плотности населения [30]. Мониторинг эпидемиологических показателей инсультов в течение четырех лет установил, что в регионах, охваченных регистром, показатели заболеваемости остаются практически неизменными, а тренды показателей смертности имеют тенденцию к устойчивому снижению [29]. Эпидемиологические показатели, рассчитанные на основании данных регистра, отличаются от официальных данных государственной статистики. Например, официально зарегистрированная заболеваемость инсультом на 100 тыс. населения в 2010 г. составила 272,2, а в 2012 г. - 252,4 [31], что заметно ниже, чем по данным регистра [16].

В популяциях Западной Сибири эпидемиология инсульта, распространенность сердечно-сосудистых ФР, влияние гелиофизических, метеорологических и сезонных факторов изучались с 1980 г. Институтом терапии СО РАМН, Новосибирской Государственной медицинской академией, НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина. В соответствии с программой WHO MONICA, в течение ряда лет в Новосибирске методом регистра

проводились популяционные исследования заболеваемости, смертности и летальности при инсультах [5, 71]. Было установлено, что среди населения 11 стран – участниц в Сибири (Новосибирск) зарегистрирована самая высокая заболеваемость инсультом у женщин в возрасте 35-69 лет, а у мужчин этой же возрастной группы заболеваемость занимает второе место, уступая Финляндии [217]. Заболеваемость в Новосибирске оказалась выше, чем в Северной Швеции, в 2-3 раза, а смертность - в 5 раз [245]. Популяционное исследование инсультов, проведенное в Северске (Томская область) в 2002-2003 г.г. показало, что показатели заболеваемости, стандартизованные по возрасту, составили в 2002 г. и 2003 г. соответственно 3,99 и 3,76 на 1000 населения, а показатели смертности — 1,03 и 1,02 [1].

В настоящее время в разных регионах проводится сбор данных по методике регистра. Однако, адекватной оценке данных препятствует отсутствие обязательной нейровизуализации. Например, по данным регистра инсульта Республики Коми, из 11 256 человек, внесенных в регистр в течение шести лет с диагнозом ИИ, нейровизуализация проводилась только в 51,4% случаев [18].

1.4.2 Госпитальные регистры инсульта

Другим инструментом изучения инсультов является госпитальный регистр, в котором аккумулируются сведения о всех случаях госпитализации по поводу инсульта.

Пример международного сотрудничества по этой проблеме — регистр SITS, который был основан в Королевском Университете в Швеции и объединил 1 370 инсультных центров в 67 странах на 5 континентах. SITS проводит несколько международных наблюдательных исследований, среди которых исследование тромбэктомии при ИИ (SITS-OPEN) и глобальное исследование по уменьшению времени от двери до иглы в больницах менее 40 минут (SITS-WATCH) [36].

В настоящее время госпитальный регистр инсульта является обязательной частью деятельности вновь открываемых сосудистых отделений в РФ. Например, данные популяционного и госпитального регистра инсульта в Татарстане

продемонстрировали, что частота проведения тромболитической терапии при ИИ в среднем составила 3,9%. Госпитальная летальность в инсультных центрах ниже по сравнению с таким же показателем в других лечебных учреждениях — соответственно 12,8% и 14,6% в 2013 г [38]. При проведении госпитального регистра в Иркутске в течение двух календарных лет проанализированы сведения о 810 случаях инсульта. Нейровизуализация (КТГ) выполнена только в 64% случаев. Время от начала развития заболевания до вызова бригады скорой медицинской помощи составило в 2007 году $14,3 \pm 2$ часа, в 2008 г. — $9,3 \pm 1,05$ часа. Были выявлены недостатки в организации медицинской помощи и намечены пути их преодоления [4].

Таким образом, проведение регистра инсульта (территориально-популяционного и госпитального) позволяет получить достоверные сведения об основных эпидемиологических показателях инсультов, социально — экономических последствиях этого заболевания, выявить ведущие ФР и наметить пути их коррекции, определить уровень оказания медицинской помощи указанной категории больных в регионе. Эти данные должны помочь руководителям здравоохранения планировать распределение ресурсов и оценивать результаты проводимых организационных и профилактических мероприятий.

Во многих городах и поселках населению пока не доступна качественная помощь при инсульте, до настоящего времени не организованы сосудистые центры, и местные власти плохо представляют, каково бремя инсульта для их конкретного региона.

Госпитальный регистр инсульта может помочь выявить наиболее слабые звенья в оказании помощи в остром периоде, например, задержки времени на каком-либо этапе, или недостаточное применение определенных видов вмешательств. Представляет интерес сравнение показателей, полученных в разных регионах России, с данными зарубежных исследований и друг с другом. Сравнение двух городов, в которых проводился госпитальный регистр инсульта по единой программе, позволило выявить недостатки в оказании помощи на

догоспитальном и стационарном этапах, сформировать конкретные для каждого «Центра» рекомендации по улучшению лечебно-диагностического процесса [49].

В настоящее время госпитальный регистр инсульта является не только инструментом контроля за оказанием медицинской помощи в остром периоде инсульта, но и может указать на определенные региональные особенности, например, на преобладание более тяжелых или более легких инсультов. Поэтому, проведение долгосрочных исследований по программе госпитального регистра инсульта является актуальным.

Эта проблема особенно важна для городов системы закрытых территориальных образований (ЗАО), в которую входит г. Северск. До недавнего времени характерной особенностью таких городов являлось привлечение большого количества трудоспособного населения в промышленный процесс, связанный с производством и переработкой радиоактивных продуктов, при этом все сведения, касающиеся здоровья населения, проживающего в зоне размещения предприятий Минатома, были засекречены. В результате обследования некоторых выборочных контингентов (п/о «Маяк», АЭС и регионы проживания – Томская, Красноярская, Челябинская обл.), не было выявлено признаков воздействия радиации на здоровье персонала и населения [10]. В течение длительного времени для Северска был характерен достаточно высокий уровень санитарно-эпидемиологического благополучия [34]. В настоящее время массовые сокращения персонала предприятий приводят к росту безработицы и социальной напряженности. Регистр острого инфаркта миокарда (ОИМ), проведенный в Северске в 1998-2002 г.г. показал, что заболеваемость ОИМ характеризуется устойчивым ростом и статистически значимо превышает таковую в г. Томске, что связано, по мнению авторов, не только со старением населения, но и с увеличением заболеваемости среди персонала Сибирского химического комбината, подверженного длительному воздействию ионизирующего излучения в диапазоне «малых доз» [33]. Территориально-популяционный регистр инсульта в Северске, проведенный в 2002-2003 г.г. выявил более высокие показатели заболеваемости и сопоставимые со средними

по России показатели смертности, которые авторы объясняют демографической ситуацией. Число инсультов превысило число инфарктов миокарда в 2 раза, а доля инсультов в показателе общей смертности населения составила 9% [1].

В связи с выше изложенным, изучение системы оказания помощи при инсульте, значимости отдельных факторов риска и предикторов неблагоприятного исхода методом госпитального регистра инсульта в популяции города Северска является актуальным.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 1 января 2006 г. по 31 декабря 2008 г. проводилось проспективное исследование инсультов в Северске методом госпитального регистра. Используются прямые данные, полученные при текущей регистрации случаев инсульта на протяжении трех лет у лиц старше 18 лет, госпитализированных в специализированное неврологическое отделение в г. Северске Томской области. Проанализировано 1168 случаев МИ, создан электронный банк данных. У 864 пациентов изучен функциональный исход инсульта при осмотре или телефонном интервью.

Дополнительно, по аналогичной программе, проанализированы медицинские карты больных, госпитализированных в 2014 г. с инсультом в неврологическое отделение в г. Северске (n=459).

Весь материал собран, обработан и интерпретирован лично автором.

2.1 Характеристика населения Северска

Северск расположен на территории Томской области (Сибирский Федеральный округ) в непосредственной близости от крупнейшего в России предприятия топливно-энергетического комплекса с ядерными технологиями - Сибирского химического комбината. За 60 лет существования города вокруг комбината сложилась инфраструктура, обслуживающая производство и обеспечивающая условия жизнедеятельности жителей г. Северска. Город занимает относительно небольшую площадь (19,2 кв. км), величина ее остается стабильной на протяжении длительного времени. Благодаря асфальтовому покрытию и отсутствию препятствий на дорогах время прибытия бригады скорой помощи на самый отдаленный адрес не превышает 15 минут. Телефонизация жилищного фонда достигает 96%, а с учетом мобильной связи – 100%. Город также характеризуется стабильным составом населения, высоким уровнем

оказания медицинской помощи, которую осуществляет Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России.

На протяжении многих лет в Томской области и в Северске динамика демографических процессов сходная. Она характеризуется увеличением показателей общей смертности, уменьшением показателя ожидаемой продолжительности жизни, преимущественно у мужчин, высоким удельным весом болезней кровообращения в структуре общей смертности. Население города в 2006-2008 г.г. составило в среднем 107,3 тыс. человек. В общей численности населения Северска преобладают лица женского пола - 53,3%. Согласно международным критериям, население считается старым, если удельный вес людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7%. Население ЗАТО Северска можно считать таковым, ведь лица старше 64 лет составляют 14,2% (рисунок 1).

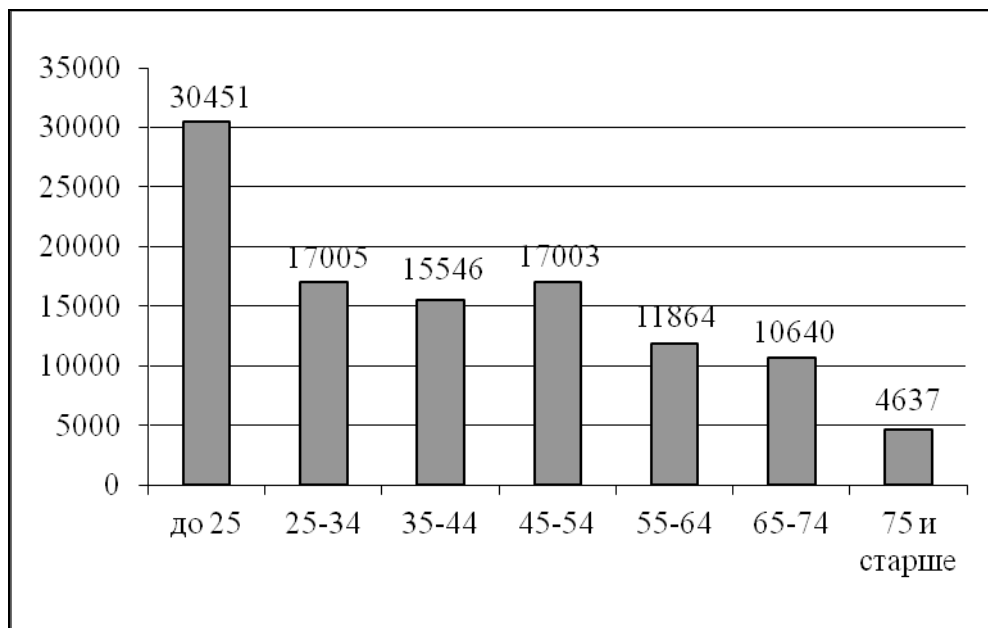


Рисунок 1 – Структура популяции г. Северска в 2008 г. (в абсолютных цифрах)

Такая ситуация характерна и для Томской области, и для России в целом. Постоянный рост в структуре населения города доли лиц пожилого и старшего возраста влечет увеличение числа хронических заболеваний, в первую очередь – кардиоваскулярных.

Самая болевая социальная проблема Северска и одновременно на протяжении нескольких лет главная причина демографического неблагополучия – высокая смертность населения. Например, общий коэффициент смертности населения по данным ЗАГС Северска в 2008 году составил 12,7‰.

Средний возраст умерших в Северске представлен в таблице 1. Эти показатели далеки от реализации центральной задачи, сформулированной ВОЗ для Европейского региона в рамках Международной программы «Здоровье для всех к 2000 году» - не менее 75 лет для обоих полов как достижимая цель для всех стран Европейского Региона, а не только для группы развитых стран.

Таблица 1 – Средний возраст умерших в Северске 2006 – 2008 г.г. (в годах)

Год	Оба пола	Мужчины	Женщины
2006	65,2	60,8	70,4
2007	67,1	63,2	71,2
2008	66,2	61,7	71,2

Естественная убыль населения в Северске за прошедшие 10 лет составила 3 601 человек, в том числе в 2008 году - 279 человек. Превышение умерших над родившимися имеет устойчивый и долговременный характер. В 2006 году число умерших превысило число родившихся в 1,6 раза, в 2007 году - в 1,4 раза, в 2008 году – в 1,2 раза.

Таблица 2 – Динамика смертности населения в Северске в 2006 – 2008 гг.

Год	Всего умерших		Всего умерших в трудоспособном возрасте		
	абс	на 1000	абс	на 1000	на 1000 населения трудоспособного возраста
2006	1522	1,5	360	0,36	5,2
2007	1367	1,3	298	0,3	4,3
2008	1375	1,4	406	0,4	5,5

Неблагоприятную ситуацию со смертностью населения в Северске определяет динамика преждевременно умерших в рабочих возрастах (таблица 2), в первую очередь - мужчин. Почти третья часть всех умерших в 2008 году, а это

406 человек, – люди трудоспособного возраста. Доля лиц рабочих возрастов среди умерших мужчин в 2008 г. составила 39,8%.

В структуре смертности населения в Северске, также как и в целом по России, лидируют болезни кровообращения, доля которых составила в 2006 г. 53,9%, в 2007 г. – 53,8%, в 2008 г. – 53,5%.

Таким образом, особенности структуры населения закрытого города, многолетнее снижение уровня естественного воспроизводства в сочетании с увеличением абсолютной численности людей старших возрастов, влияние факторов риска, социально – экономические условия формируют обращаемость населения в медицинские учреждения, уровень заболеваемости и смертности.

Продолжительность наблюдений и число случаев инсульта позволяют получить достоверные данные о структуре, тяжести, факторах риска, функциональных исходах заболевания, выделить факторы неблагоприятного исхода и отвечают основным требованиям программы НАБИ «Госпитальный регистр инсульта».

2.2 Клинико – эпидемиологические методы

1) Описательная эпидемиология: методом госпитального регистра изучена структура, клинические проявления, факторы риска, функциональные исходы и летальность при инсульте в течение трех календарных лет.

2) Аналитическая эпидемиология: частотным методом изучена распространенность основных типов инсульта и факторов риска в когорте больных, сформированной при проведении регистра; методами вариационной статистики проведено изучение вклада основных ФР в прогноз выживаемости.

2.3 Критерии включения в исследование

В исследование включали пациентов, госпитализированных в неврологическое отделение г. Северска в 2006-2008 г.г., которым установлен

диагноз инсульта на основе клинических данных, динамического наблюдения и нейровизуализации, старше 18 лет.

При проведении исследования использовали методику «Госпитальный регистр инсульта», разработанную в НИИ Инсульта РГМУ авторским коллективом под руководством В.И. Скворцовой [8]. Диагноз инсульта устанавливали на основании критериев ВОЗ, которые в настоящее время приняты как в России, так и в зарубежных странах. Таким образом, инсультом считали внезапное появление очаговой и/или общемозговой неврологической симптоматики, которая сохраняется дольше 24 часов или приводит к смерти больного в более короткий промежуток времени по причине острого расстройства церебрального кровообращения [113]. У пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями, а также у больных в глубокой коме могут быть выявлены только общемозговые симптомы [210].

В случае возникновения в течение 28 дней повторного инсульта его рассматривали как продолжение первичной атаки. Если новый эпизод расстройства мозгового кровообращения, соответствующий критериям диагноза инсульта, возникал по окончании этого периода, то он рассматривался как повторный инсульт и регистрировался как новый случай.

В исследование не включали транзиторные ишемические приступы и вторичные инсульты на фоне черепно-мозговых травм, опухолевого поражения головного мозга, субдуральных гематом, заболеваний крови.

Характер инсульта уточняли при нейровизуализации и классифицировали в соответствии с МКБ – 10. Для установления диагноза типа инсульта, помимо жалоб, анамнеза и анализа неврологических симптомов, дополнительно использовали следующие критерии.

Для установления диагноза субарахноидальное кровоизлияние (I 60) необходимо было наличие крови в цереброспинальной жидкости и/или в субарахноидальном пространстве при КТ или аутопсии (в случае летального исхода), при отсутствии нейровизуализации случай относили к недифференцированному инсульту.

Диагноз внутримозговое кровоизлияние (I 61) устанавливали при наличии геморрагического очага в ткани мозга при КТ и/или аутопсии.

Для установления диагноза инфаркт мозга (I 63) было необходимо сочетание клинической картины инсульта при отсутствии признаков кровоизлияния, наличие ишемического очага при КТГ и/или аутопсии, или отсутствие очагов при КТ, по причине сосудистого заболевания (соответственно, отсутствие признаков черепной травмы, первичной опухоли или метастатического поражения головного мозга).

Диагноз недифференцированный инсульт (I 64) устанавливали при клинических признаках инсульта и отсутствии нейровизуализации.

На 26-30 день от начала заболевания при осмотре или телефонном опросе нами оценивался исход инсульта. Случай считали смертельным, если больной умирал в течение 28 дней.

Исследование осуществлялось специально обученным неврологом (автор).

К больным АГ отнесены лица, у которых по амбулаторной карте не менее 2 раз регистрировался уровень АД выше 139/89 мм рт. ст., а также больные, принимающие гипотензивные препараты на момент развития инсульта [46, 48]. Курящими считались лица, систематически выкуривающие хотя бы 1 папиросу/сигарету в день. Диагноз заболевания сердца устанавливали на основании медицинского анамнеза, осмотра терапевта. Наличие инфаркта миокарда в анамнезе должно было быть подтверждено соответствующими медицинскими документами (амбулаторная карта, выписные эпикризы). Диагноз фибрилляции предсердий устанавливался при соответствующих данных на ЭКГ. Критерием дислипидемии считали повышенный уровень общего холестерина сыворотки (более 5,2 ммоль/л), а также установленный ранее диагноз дислипидемии и/или прием пациентом липидоснижающих лекарственных препаратов. Диагноз сахарного диабета устанавливался на основании медицинской документации и анамнестических данных (наличие гипергликемии при неоднократных исследованиях, прием сахароснижающих препаратов).

Гипергликемией считали повышение уровня глюкозы в капиллярной крови натощак более 5,5 ммоль/л.

2.4 Организация исследования

Организация неврологической помощи в Северске предусматривает госпитализацию всех больных, которым предполагается диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (инсульты, транзиторные атаки), а также перевод больных из других отделений в случае внутривольничного инсульта, в специализированное неврологическое отделение, имеющее в своем составе пост для больных с НМК.

При подозрении на инсульт больного экстренно госпитализируют в неврологическое отделение, где круглосуточно работает невролог. Отделение находится в многопрофильной больнице, располагающей компьютерным томографом, нейрохирургическими и реанимационными койками. При поступлении все больные с подозрением на НМК осматриваются неврологом, экстренно проводятся клинические и биохимические анализы крови, ЭКГ, КТГ головного мозга (по возможности). По показаниям проводятся консультации врачей смежных специальностей и дополнительные обследования.

Каждый случай изучали отдельно, при наличии признаков инсульта больного регистрировали в журнале регистра, после этого сведения вносили в электронную базу данных регистра в стандартной программе НАБИ «Госпитальный регистр инсульта» версии 0.19, созданной на основе электронной базы данных Microsoft Office Access 2003. Каждому больному присваивался уникальный идентификационный номер. Для каждого календарного года создавали отдельную базу данных.

Информацию о больных выверяли по журналам госпитализации и выписки, госпитальным историям болезни, картам амбулаторного больного. Один раз в шесть месяцев проверяли журналы патологоанатомических вскрытий и судебно – медицинской экспертизы. В ходе проведенного исследования какого-либо

специального вида обследования или лечения не назначалось, все больные получали общепринятую терапию.

Регистрировали все случаи инсульта у лиц старше 18 лет в стационарах. На каждый случай инсульта заполняли анкету НАБИ «Госпитальный регистр инсульта», тематическую карту, адаптированную к задачам исследования. Для сохранения конфиденциальности информации о здоровье пациента, никакие персональные данные, кроме пола и возраста, в карте не указывались. В карте регистрировали следующие сведения о пациенте: пол, дата рождения, адрес, контактные телефоны больного и его родственников, образование, социальное положение, диагноз при поступлении в стационар и при выписке, дату начала инсульта, наличие инсульта в анамнезе, сопутствующие заболевания, кодированные по МКБ–10, в случае летального исхода – дату и причину смерти, время выживания в днях, проведение аутопсии, сроки проведения КТ головного мозга, наличие основных факторов риска, оценку по шкалам в баллах и т.д. Использовали все доступные источники информации: опрос больного и его родственников, результаты неврологического осмотра, клинического и параклинического обследования, экспертной оценки медицинской документации (история болезни, амбулаторная карта, сопроводительные листы скорой помощи, протоколы патолого - анатомического вскрытия и судебно – медицинской экспертизы).

При поступлении в стационар оценивали выраженность нарушений жизнедеятельности до инсульта по шкале Рэнкин (0-5 баллов), уровень расстройств сознания по Шкале Ком Глазго (3-15 баллов), неврологический статус по шкале NIHSS (0-42 балла) [3, 93]. У выживших больных на 26-30 день от начала инсульта проводили оценку по шкалам Рэнкин и NIHSS, высчитывали индекс повседневной активности Бартел (0-100 баллов). Указанные шкалы являются хорошо известными и общепринятыми в международных клинических исследованиях [226].

Для статистической обработки этих данных применяли деление шкал на ранги. По Шкале Ком Глазго (ШКГ) выделено три ранга: 1 – 14-15 баллов по

ШКГ (ясное сознание, незначительные нарушения сознания), 2 – 9-13 баллов ШКГ (умеренные и выраженные нарушения сознания), 3 – 8 баллов и ниже (кома).

По шкале NIHSS выделены легкие инсульты (1-4 балла), средне-тяжелые (5-15 баллов), тяжелые (16-20 баллов), крайне тяжелые (21 балл и более) [169].

Шкала Бартел разделена по степени нарушения повседневной жизнедеятельности: полная зависимость от окружающих (0-20), выраженная (21-60), умеренная (61-90), легкая (91-99), независимость от окружающих (100) [3].

Регистрировали уровень АД и глюкозы крови на момент первичного обращения больного за медицинской помощью (по данным талонов скорой помощи, госпитальных историй болезни), результаты общего и биохимического анализов крови (холестерин, триглицериды), результаты ЭКГ (расстройства ритма сердца, наличие гипертрофии левого желудочка, нарушение проводимости, ишемические изменения в миокарде), результаты КТГ головного мозга (характер и локализация очага инсульта, состояние ликворных путей). КТГ головного мозга проводили на рентгеновском компьютерном томографе фирмы «Siemens» Somatom AR.NP в аксиальной проекции с шагом томографии 10 мм, толщиной скана 5 мм.

Исследование глюкозы производили в момент госпитализации глюкооксидазным методом на аппарате «Фотометр 5010» с проточной кюветой (Riele, Германия).

Содержание общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови больных определяли ферментативно-колориметрическим методом на биохимическом полуавтоматическом анализаторе Sapphire 120; использованы диагностические наборы и контрольные материалы фирмы Herbos Dijagnostika (Хорватия). Исследование ХС и ТГ производили у госпитализированных больных утром следующего дня натощак.

2.5 Объект исследования

С 1 января 2006 г. по 31 декабря 2008 г. зарегистрировано 1168 случаев инсульта у больных от 18 до 93 лет, из них мужчины составили 51,5% (n=602), женщины – 48,5% (n=566). В 2014 г. госпитализировано 459 больных с инсультом (мужчины и женщины практически в равных количествах). Количество инсультов (в абсолютных цифрах) у мужчин и женщин разных возрастных групп представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Количество больных инсультом (в абсолютных цифрах)

Возрастные группы	2006 год (n=387)		2007 год (n=391)		2008 год (n=390)		Всего (N=1168)		2014 год (N=459)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
менее 25 лет	-	1	-	-	-	1	-	2	1	0
25-34	1	1	-	-	1	1	2	2	0	1
35-44	6	3	3	5	5	4	14	12	9	1
45-54	31	8	29	12	33	11	93	31	28	10
55-64	48	24	47	31	57	31	152	86	68	27
65-74	81	68	82	80	61	59	224	207	55	62
75 и более	31	84	39	63	47	79	117	226	68	129
Всего	198	189	200	191	204	186	602	566	229	230

2.6 Методы статистической обработки материала

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 11.5 for Windows.

Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро-Уилка.

Математическую обработку результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) – для нормально распределенных данных; медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 – Q3) – для данных, не соответствующих нормальному закону распределения.

Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков и 95%-ого доверительного интервала (95% ДИ).

Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5).

Для анализа нормально распределенных количественных признаков, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Стьюдента, при сравнении трех и более выборок – дисперсионный анализ. При достоверности межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони на множественные сравнения.

Для анализа количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, при сравнении двух независимых выборок применяли критерий Манна–Уитни, при сравнении трех и более выборок — Н-критерий Краскала–Уолисса. При достоверности межгрупповых различий проводили попарные сравнения с использованием критерия Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения. Летальность – доля случаев инсульта (в %), закончившихся летально, относительно всех зарегистрированных случаев инсульта.

Использовали бинарную логистическую регрессию для построения прогностических моделей выживаемости и выделения значимых показателей, вносящих достоверный вклад в различие между группами выживших и умерших. Вычисляли относительный риск (ОР) этих событий и его 95% ДИ. При построении моделей выживаемости были использованы три метода: одновременного включения всех переменных в модель (Enter), метод последовательного включения переменных (Forward Stepwise) и последовательного исключения переменных из модели (Backward Stepwise). С помощью этих методов были отобраны переменные, которые вносят наибольший вклад в разделение пациентов на группы с благоприятным и неблагоприятным

исходом. Для оценки достоверности полученных уравнений проводился анализ с помощью построения характеристических кривых - ROC-анализ (receiver-operator characteristic curve).

В ходе исследования был проведен ROC-анализ значений нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) для выявления пригодности данного теста для прогноза летального исхода инсульта с расчетом чувствительности Se (Sensitivity) и специфичности Sp (Specificity) теста.

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05 [7, 17].

ГЛАВА 3. ВОЗРАСТНО-ГЕНДЕРНАЯ СТРУКТУРА, ЛЕТАЛЬНОСТЬ И СОСУДИСТЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ С ИНСУЛЬТОМ

3.1 Характеристика обследованной популяции больных с инсультом

Как показал анализ полученных данных, число инсультов в каждый год исследования было почти неизменным (в 2006 г. – 387, в 2007 г. – 391, в 2008 г. – 390), количество мужчин и женщин также практически не отличалось, независимо от года исследования (таблица 4).

Таблица 4 – Количество инсультов и средний возраст в годах ($M \pm \sigma$) больных в зависимости от пола в 2006-2008 г.г. (результаты дисперсионного анализа)

Группа	2006		2007		2008		Критерий F	p
	абс	Средний возраст $M \pm \sigma$	абс	Средний возраст $M \pm \sigma$	абс	Средний возраст $M \pm \sigma$		
Оба пола	387	68,0 \pm 11,0	391	67,9 \pm 10,3	390	68,1 \pm 11,8	0,02	0,98
мужчины	198	64,6 \pm 10,4	200	65,9 \pm 9,7	204	65,4 \pm 11,4	0,82	0,44
женщины	189	71,5 \pm 10,6	191	70,0 \pm 10,5	186	71,0 \pm 11,4	1,05	0,35

Примечание: M – среднее значение, σ – стандартное отклонение.

Средний возраст заболевших мужчин – 65,3 (стандартное отклонение – 10,53) года, женщин – 70,8 (стандартное отклонение – 10,83) года. В каждый любой год исследования средний возраст заболевших (оба пола) был сопоставим ($F=0,02$, $p=0,98$). Аналогичные соотношения касались как подгруппы мужчин ($F=0,82$, $p=0,44$), так и подгруппы женщин ($F=1,05$, $p=0,35$) (таблица 4).

Было проведено сравнение возрастного состава больных в каждый год наблюдения с использованием критерия χ^2 . Все пациенты были разделены на возрастные группы: 1 – до 25 лет, 2 – 25-34 года, 3 – 35-44 года, 4 – 45-54 года, 5 – 55-64 года, 6 – 65-74 года и 7 – 75 лет и старше (таблица 5). Для применения критерия χ^2 малочисленные возрастные группы 1-3 были объединены. Статистический анализ характера распределения возрастных групп по годам наблюдения (2006-2008 г.г.) показал, что критерий $\chi^2=13,9$, $p=0,304$. Это означает,

что распределение пациентов по возрасту не различается в каждый год наблюдения.

Таблица 5 – Сравнение распределения возрастных групп пациентов по годам наблюдения

Возрастная группа (годы)	2006		2007		2008		Всего 2006-2008 г.г.	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
до 25	1	0,3	0	0,0	1	0,3	2	0,2
25-34	2	0,5	0	0,0	2	0,5	4	0,3
35-44	9	2,3	8	2,0	9	2,3	26	2,2
45-54	39	10,1	41	10,5	44	11,3	124	10,6
55-64	72	18,6	78	19,9	88	22,6	238	20,4
65-74	149	38,5	162	41,4	120	30,8	431	36,9
75 лет и старше	115	29,7	102	26,1	126	32,3	343	29,4
Всего	387	100,0	391	100,0	390	100,0	1168	100,0

Наиболее многочисленной среди больных с инсультом являются возрастные группы 65-74 года и 75 лет и старше (соответственно 36,9% и 29,4%) (рисунок 2).

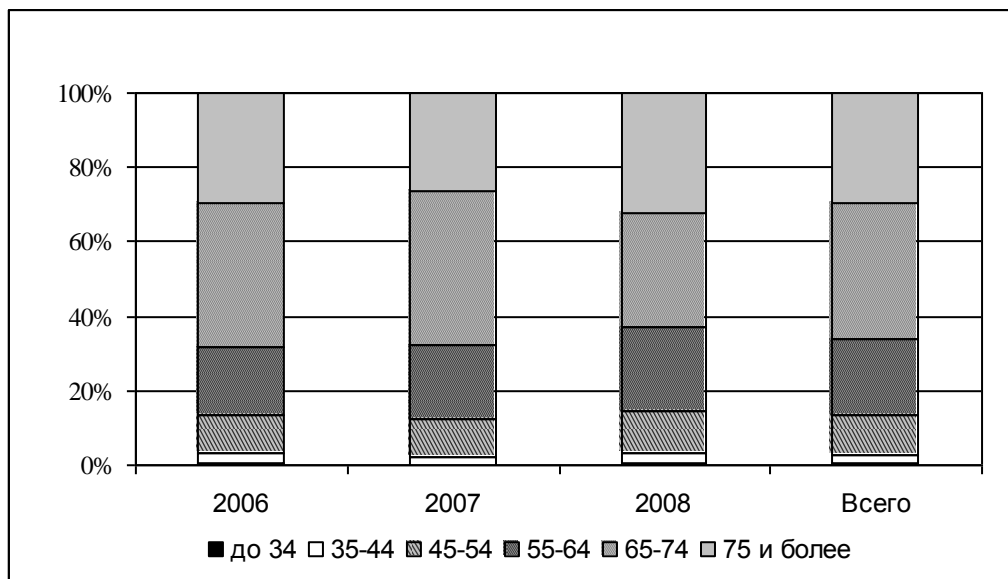


Рисунок 2 – Распределение больных в зависимости от возраста

Сравнительное исследование возрастного состава мужчин по годам продемонстрировало, что распределение мужчин по возрасту не различается в каждый год наблюдения (критерий $\chi^2=10,4$, $p=0,409$) (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение распределения возрастных групп мужчин по годам наблюдения

Возрастная группа (годы)	2006		2007		2008		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
до 25	0	0	0	0	0	0	0	0
25-34	1	0,5	0	0,0	1	0,5	2	0,3
35-44	6	3,0	3	1,5	5	2,5	14	2,3
45-54	31	15,7	29	14,5	33	16,2	93	15,4
55-64	48	24,2	47	23,5	57	27,9	152	25,2
65-74	81	40,9	82	41,0	61	29,9	224	37,2
75 лет и старше	31	15,7	39	19,5	47	23,0	117	19,4
Всего	198	100,0	200	100,0	204	100,0	602	100,0

Аналогично проведено сравнение возрастного состава у женщин (таблица 7), которое показало отсутствие различий в распределении возрастных групп женщин в каждый из трех лет наблюдения ($\chi^2=10,778$, $p=0,54$).

Таблица 7 – Сравнение распределения возрастных групп женщин по годам наблюдения

Возрастная группа (годы)	2006		2007		2008		Всего	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
до 25	1	0,5	0	0,0	1	0,5	2	0,4
25-34	1	0,5	0	0,0	1	0,5	2	0,4
35-44	3	1,6	5	2,6	4	2,2	12	2,1
45-54	8	4,2	12	6,3	11	5,9	31	5,5
55-64	24	12,7	31	16,2	31	16,7	86	15,2
65-74	68	36,0	80	41,9	59	31,7	207	36,6
75 лет и старше	84	44,4	63	33,0	79	42,5	226	39,9
Всего	189	100,0	191	100,0	186	100,0	566	100,0

Таким образом, установлено, что гендерно-возрастная характеристика групп больных с инсультом в каждый любой год исследования практически одинаковая. Различия минимальные и статистически не значимые. Это позволяет как объединить группы больных с инсультом в единую когорту для проведения анализа факторов риска, построения моделей выживаемости, так и проводить отдельный сравнительный анализ показателей, характеризующих инсульт, например, структуры инсульта или показателей летальности.

Дополнительно проанализированы данные по госпитальному регистру инсульта в 2014 г. ($n=459$). Установлено, что средний возраст больных составил

70,0±11,9 лет, у мужчин – 66,0±11,9, у женщин – 74,0±10,4. Межгрупповое сравнение продемонстрировало, что в 2014 г. средний возраст заболевших больше, по сравнению с предыдущим анализируемым периодом ($F=3,556$, $p=0,014$), при этом возраст мужчин не изменился ($F=0,760$, $p=0,517$), а указанные статистически значимые различия получены за счет группы заболевших женщин, возраст которых увеличился ($F=5,355$, $p=0,001$).

В 2014 г. по возрастным группам пациенты распределялись следующим образом: до 25 лет – 0,2% ($n=1$); 25-34 года – 0,2% ($n=1$); 35-44 года – 2,2% ($n=10$); 45-54 года – 8,3% ($n=38$); 55-64 года – 20,7% ($n=95$); 65-74 года – 25,5% ($n=117$); 75 лет и старше – 42,9% ($n=197$). Проведено сравнение с данными 2006-2008 г.г. (таблица 5). Отмечено увеличение удельного веса старших возрастных групп в 2014 г. по сравнению с 2006 г. ($F=23,4$, $p<0,001$), 2007 г. ($F=36,4$, $p<0,001$), 2008 г. ($F=11,6$, $p=0,056$), в большинстве случаев различия являются статистически значимыми.

3.2 Структура инсультов у обследованных больных

Условием установления точного типа инсульта в нашем исследовании было проведение нейровизуализации – КТГ/МРТ и/или аутопсии. В связи с этим группа НИ является гетерогенной, в которую могут входить как ишемические, так и геморрагические формы НМК.

Анализ структуры инсультов, зарегистрированных нами по программе госпитального регистра за три года наблюдения, показал, что лидирующее место занимают ИИ, составляющие 80,9% (95% ДИ 78,6-83,1), ВМК составили 12,6% (95% ДИ 10,7-14,6), САК – 2,7% (95% ДИ 1,9-3,8) (таблица 8, рис. 3). На долю НИ приходится 3,8%. Различия между группами уточненных типов инсульта являются статистически значимыми (таблица 8).

Таблица 8 – Структура инсульта у госпитализированных больных в 2006-2008 г.г.

Тип МИ	абс	%	95% ДИ
ИИ	945	80,9	78,6-83,1
ВМК	147	12,6	10,7-14,6
САК	32	2,7	1,9-3,8
НИ	44	3,8	2,8-5,0
Всего	1168	100	

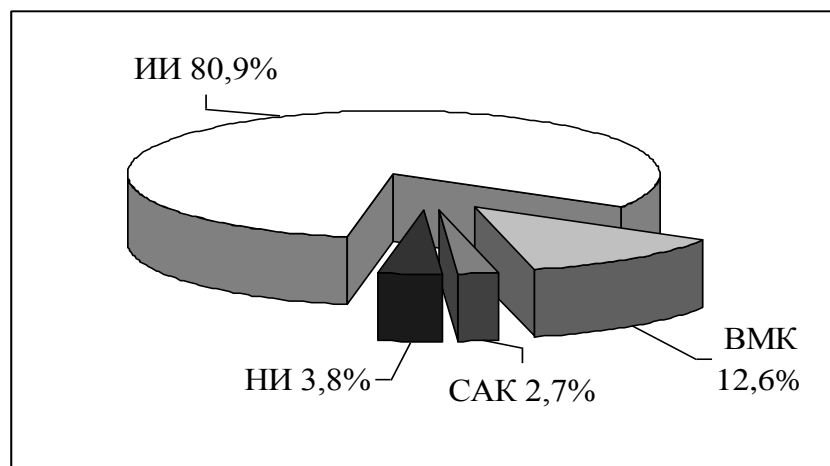


Рисунок 3 – Структура инсультов в 2006-2008 г.г. (n=1168)

Примечания: Здесь и далее: ИИ – ишемический инсульт, ВМК – внутримозговое кровоизлияние, САК – субарахноидальное кровоизлияние, НИ – недифференцированный инсульт

Был проведен анализ структуры инсульта в каждый год исследования. Установлено, что частота отдельных типов инсульта в 2006, 2007, 2008 г.г. была сопоставимой, различия между подгруппами статистически незначимыми (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение типов инсульта по годам наблюдения

Тип МИ	2006			2007			2008		
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ
ИИ	317	81,9	77,9-85,6	320	81,8	77,9-85,5	308	79,0	74,8-82,9
ВМК	44	11,4	8,4-14,7	43	11,0	8,1-14,3	60	15,4	12,0-19,1
САК	12	3,1	1,6-5,1	11	2,8	1,4-4,7	9	2,3	1,1-4,0
НИ	14	3,6	2,0-5,7	17	4,3	2,5-6,6	13	3,3	1,8-5,3
Всего	387	100		391	100		390	100	

Статистический анализ характера распределения структуры инсультов по годам наблюдения показал отсутствие различий в распределении отдельных типов инсульта в каждый из трех лет наблюдения ($\chi^2=4,962$, $p=0,5487$).

В таблице 10 представлен средний возраст (M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение) больных с различными типами инсульта. Установлено, что все типы инсульта у женщин возникают в более старшем возрасте по сравнению с мужчинами.

Таблица 10 – Средний возраст больных (M $\pm\sigma$) с различными типами инсульта

Группа	1 группа		2 группа		3 группа		4 группа	
	ишемический инсульт		внутричерепное кровоизлияние		субарахноидальное кровоизлияние		Недифференцированный инсульт	
	абс	M $\pm\sigma$	абс	M $\pm\sigma$	абс	M $\pm\sigma$	абс	M $\pm\sigma$
Оба пола	945	68,4 \pm 10,7	147	66,3 \pm 12,5	32	60,5 \pm 14,0	44	70,0 \pm 8,3
Мужчины	485	65,6 \pm 10,4	80	64,5 \pm 10,6	17	56,2 \pm 12,1	20	69,7 \pm 8,1
Женщины	460	71,4 \pm 10,2	67	68,4 \pm 14,1	15	65,3 \pm 14,9	24	70,3 \pm 8,6

Таблица 11 – Результаты сравнительного анализа среднего возраста больных (M $\pm\sigma$) с различными типами инсульта (к таблице 10)

Группа	Сравнение (дисперсионный анализ)		Сравнение (критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони) – попарное сравнение					
	F	P (межгрупповое)	p 1-2 гр	p 1-3 гр	p 1-4 гр	p 2-3 гр	p 2-4 гр	p 3-4 гр
Оба пола	7,204	0,000*	0,174	0,000*	1,000	0,038*	0,291	0,001*
Мужчины	5,8059	0,0006*	1,000	0,002*	0,505	0,016*	0,292	0,001*
Женщины	2,9115	0,0339*	0,194	0,193	1,000	1,000	1,000	0,984

Примечание: 1гр. - ишемический инсульт, 2 гр. – внутричерепное кровоизлияние, 3 гр. – субарахноидальное кровоизлияние, 4 гр. – недифференцированный инсульт, p – уровень достоверности различий, * - статистически значимые различия между подгруппами

Сравнительный статистический анализ групп больных с ИИ (1 группа), ВМК (2 группа), САК (3 группа), НИ (4 группа) показал, что в ряде случаев межгрупповые различия являются статистически значимыми (таблица 10,11).

Например, средний возраст больных с ИИ и ВМК значимо не различается, в то время как средний возраст больных с САК ниже, чем больных с ИИ и ВМК, при этом статистически значимые различия получены за счет подгруппы мужчин.

Для сравнительного анализа было вычислено соотношение возрастных групп с соответствующим типом инсульта (таблица 12, рисунок 4). Для анализа большее значение имеет сравнение групп больных с уточненным типом инсульта (ИИ, ВМК и САК). Это связано с тем, что НИ не является самостоятельным заболеванием, при улучшении диагностики, проведении нейровизуализации структура инсультов перераспределяется в пользу уточненных форм и группа больных с НИ может становиться минимальной или исчезать совсем. В то же время, исключение из анализа группы с НИ привело бы к потере данных.

Таблица 12 – Структура различных типов инсульта в зависимости от возраста

Возрастная группа (годы)	ИИ			ВМК			САК			НИ		
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ
до 25	0	0,0	0,0-0,4	2	1,4	0,1-3,9	0	0,0	0,0-11,1	0	0,0	0,0-8,3
25-34	4	0,4	0,1-0,9	0	0,0	0,0-2,6	0	0,0	0,0-11,1	0	0,0	0,0-8,3
35-44	18	1,9	1,1-2,9	3	2,0	0,4-5,0	5	15,6	5,0-30,6	0	0,0	0,0-8,3
45-54	91	9,6	7,8-11,6	24	16,3	10,8-22,8	7	21,9	9,1-38,3	2	4,5	0,4-12,9
55-64	191	20,2	17,7-22,8	30	20,4	14,3-27,3	9	28,1	11,9-44,3	8	18,2	8,1-31,2
65-74	361	38,2	35,1-41,3	47	32,0	24,4-39,6	3	9,4	1,7-22,3	20	45,5	30,3-60,6
75 и более	280	29,6	26,7-32,5	41	27,9	20,6-35,2	8	25,0	9,4-40,6	14	31,8	17,7-46,0
Всего	945	100		147	100		32	100		44	100	

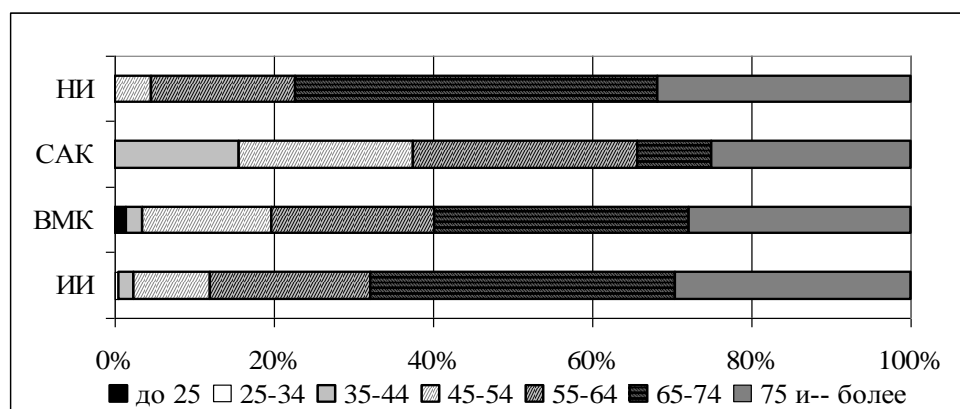


Рисунок 4 – Удельный вес различных возрастных групп при разных типах инсульта

В группе ИИ наиболее многочисленными являются возрастные группы 65-74 и 75 лет и старше, на их долю приходится соответственно 38,2% и 29,6% всех больных с ИИ. Соответственно, удельный вес подвыборок с ишемическим типом инсульта возрастает с увеличением возраста: 25-34 года – 0,4% (95% ДИ 0,1-0,9), 35-44 года – 1,9% (95% ДИ 1,1-2,9), 45-54 года – 9,6% (95% ДИ 7,8-11,6), 55-64 года – 20,2% (95% ДИ 17,7-22,8), 65-74 года – 38,2% (95% ДИ 35,1-41,3), 75 лет и более – 29,6% (95% ДИ 26,7-32,5) (таблица 12, рис. 4). Как следует из этих расчетов, между всеми этими подгруппами (за исключением последних двух) имеются статистически значимые различия.

В группе больных с ВМК наиболее многочисленными также являются возрастные группы 65-74 и 75 лет и старше, на их долю приходится соответственно 32% и 27,9% всех больных с ВМК. Удельный вес подвыборок также возрастает с увеличением возраста: до 25 лет – 1,4% (95% ДИ 0,1-3,9), 35-44 года – 2,0% (95% ДИ 0,4-5,0), 45-54 года – 16,3% (95% ДИ 10,8-22,8), 55-64 года – 20,4% (95% ДИ 14,3-27,3), 65-74 года – 32,0% (95% ДИ 24,4-39,6), 75 лет и более – 27,9% (95% ДИ 20,6-35,2). Однако, в отличие от ИИ, между наиболее многочисленными возрастными подгруппами (после 44 лет) нет статистически значимых различий (таблица 12, рисунок 4).

В группе больных с САК наиболее многочисленной является возрастная группа 55-64 года, составляющая 28,1% всех больных с САК. Удельный вес подвыборок с увеличением возраста возрастает, однако межгрупповые различия не являются статистически значимыми (таблица 12, рисунок 4). Возрастная группа 65-74 года наименьшая – 9,4% (95% ДИ 1,7-22,3).

В группе с НИ наиболее многочисленной является подгруппа больных в возрасте 65-74 года (45,5%) (таблица 12, рисунок 4). При этом межгрупповые различия между возрастными группами являются статистически не значимыми, что отражает случайность попадания больных в эту группу, обусловленную не столько возрастом, сколько недостатками организации медицинской помощи.

Проанализирована структура инсультов в 2014 г.: ИИ выявлен у 408 больных (88,9%; 95% ДИ 85,8-91,6), ВМК – у 36 больных (7,8%, 95% ДИ 5,6-

10,5), САК – у 13 больных (2,8%; 95% ДИ 1,5-4,6), НИ – у 2 (0,4%; 95% ДИ 0,0-1,2). Главной особенностью этой группы является высокий процент нейровизуализации и верификации характера инсульта – 99,6%. Сравнение данных госпитального регистра 2006-2008 г.г. с данными 2014 г. показало, что увеличилось как абсолютное число ИИ, так и их удельный вес в структуре госпитализированных больных, при этом указанные различия являются статистически значимыми (таблица 8, 9). Удельный вес ВМК в 2014 г. несколько снизился по сравнению с 2006-2008 г.г., но различия не достигают уровня статистической значимости. Удельный вес САК в 2014 г. остался практически неизменным, а частота НИ стала минимальной.

3.3 Точность диагностики типа инсульта при первичном осмотре

В ходе проведения госпитального регистра проанализировано, насколько точно может быть установлен диагноз на основании только клинических данных, в ходе первичного осмотра до проведения нейровизуализации.

При первичном осмотре больным с установленным в дальнейшем диагнозом инсульт (n=1168) диагноз ИИ выставлен в 67,3% случаев (n=786), ВМК – в 7,1% (n=83), САК – в 1,9% (n=22), острое неопределенное ЦВЗ – 12% (n=140), ТИА – в 0,6% (n=7), НИ – в 11,1% (n=130). Результаты сравнения предварительного и окончательного диагнозов представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Сравнительный анализ предварительного и окончательного диагноза у больных с различными типами инсульта

Диагноз при поступлении	Окончательный диагноз							
	ИИ		ВМК		САК		НИ	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Ишемический инсульт	728	77,0	33	22,4	1	3,1	24	54,5
Внутричерепное кровоизлияние	7	0,7	69	46,9	4	12,5	3	6,8
Субарахноидальное кровоизлияние	1	0,1	1	0,7	20	62,5	0	0
Острое неопределенное ЦВЗ	116	12,3	15	10,2	6	18,8	3	6,8
Транзиторная ишемическая атака	7	0,7	0	0	0	0	0	0
Неопределенный тип	86	9,1	29	19,7	1	3,1	14	31,8
Всего (n=1168)	945	100	147	100	32	100	44	100

Выявлено, что при ИИ (n=945) точный диагноз установлен в 77% (n=728), в остальных случаях выставлялся диагноз острого неопределенного ЦВЗ (n=116, 12,3%) или НИ (n=86, 9,1%), в единичных случаях – диагноз геморрагической формы инсульта (ВМК и САК суммарно n=8, менее 1%) (таблица 13, рисунок 5) Таким образом, в каждом четвертом случае больным с ИИ первоначально правильный диагноз не был установлен.

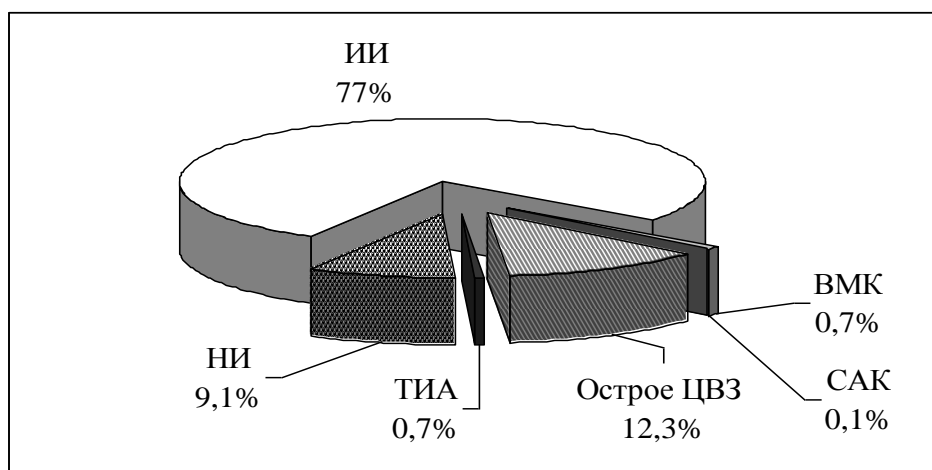


Рисунок 5 – Структура предварительных диагнозов у больных с ИИ

При ВМК правильная диагностика была только в 46,9% случаев (n=69), в 22,4% случаев (n=33) ошибочно установлен диагноз ИИ, в 19,7% – НИ (n=29), в 10,2% – острого ЦВЗ (n=15) (таблица 13, рисунок 6). В единичном случае был установлен диагноз САК (n=1; 0,7%) (рис. 6). Таким образом, при ВМК правильно определен тип инсульта менее, чем в половине случаев.

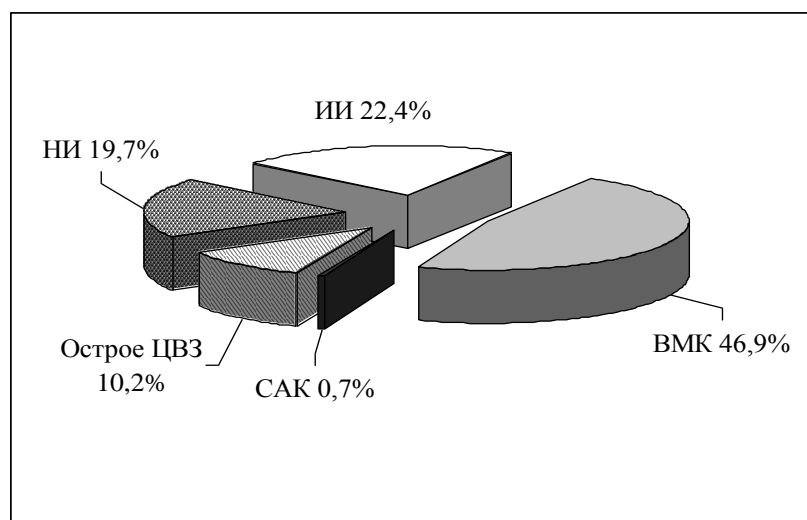


Рисунок 6 – Структура предварительных диагнозов у больных с ВМК

При САК правильный диагноз поставлен в 62,5% (n=20) случаев, еще в 12,5% (n=4) случаев установлен диагноз другого вида геморрагического инсульта – ВМК (таблица 13, рис. 7). Диагноз острого неопределенного ЦВЗ выставлялся каждому пятому больному с САК (n=6, 18,8%), в единичных случаях – диагноз ИИ и НИ (по 3,1%) (рисунок 7).

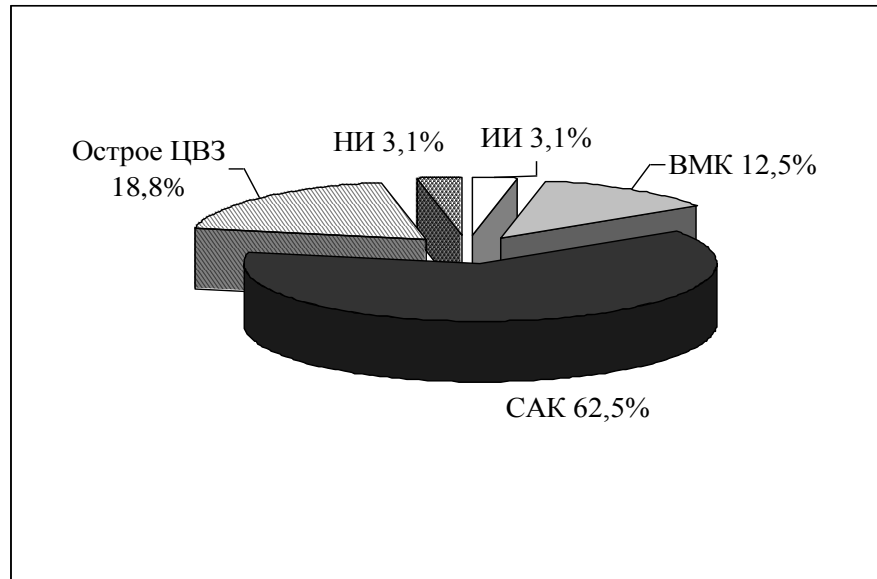


Рисунок 7 – Структура предварительных диагнозов у больных с САК

По всей группе (n=1168) у 817 пациентов предварительный диагноз совпал с окончательным, т.е. точность установления характера инсульта при первичном осмотре составила 69,9%.

Таким образом, на основании только клинических данных каждому третьему больному точный диагноз (тип инсульта) не был установлен, несмотря на то, что все больные в момент госпитализации осматривались дежурными неврологами, имеющими достаточно большой опыт в диагностике и лечении инсультов.

3.4 Летальность при инсульте

Всего за период проведения регистра умерло 304 пациента, мужчины составили 47,4% (144/304). Суммарный показатель летальности по группе составил 26,0% (304/1168). Показатель летальности в группе мужчин равен 23,9%

(95% ДИ 20,5-27,3). В группе женщин умерло 160 пациенток, показатель летальности – 28,3% (95% ДИ 24,6-32,0). Различия показателей летальности между группами мужчин и женщин не достигают уровня статистической значимости.

Проанализированы показатели летальности в зависимости от типа инсульта и года наблюдения. Установлено, что в 2006 г. суммарный показатель летальности составил 25,6% (95% ДИ 21,2-29,9), в 2007 г. – 24,0% (95% ДИ 15,0-23,7), в 2008 г. – 28,5 (95% ДИ 24,0-33,0), при этом различия являются статистически не значимыми (таблица 14).

Таблица 14 – Показатели летальности (в %) в 2006, 2007, 2008 г.г. при различных типах инсульта

Тип инсульта	2006			2007			2008		
	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ	n	%	95% ДИ
ИИ	60	18,9	14,6-23,3	62	19,4	15,0-23,7	63	20,5	15,9-25,0
ВМК	22	50,0	34,8-65,2	19	48,8	33,5-64,2	31	51,7	38,8-64,6
САК	6	50,0	18,2-81,8	7	63,6	31,3-96,0	7	77,8	45,8-100,0
НИ	11	78,6	15,4-100,0	6	35,3	10,7-59,9	10	76,9	51,5-100,0
Всего:	99	25,6	21,2-29,9	94	24,0	19,8-28,3	111	28,5	24,0-33,0

Примечание: n – число умерших в абсолютных цифрах

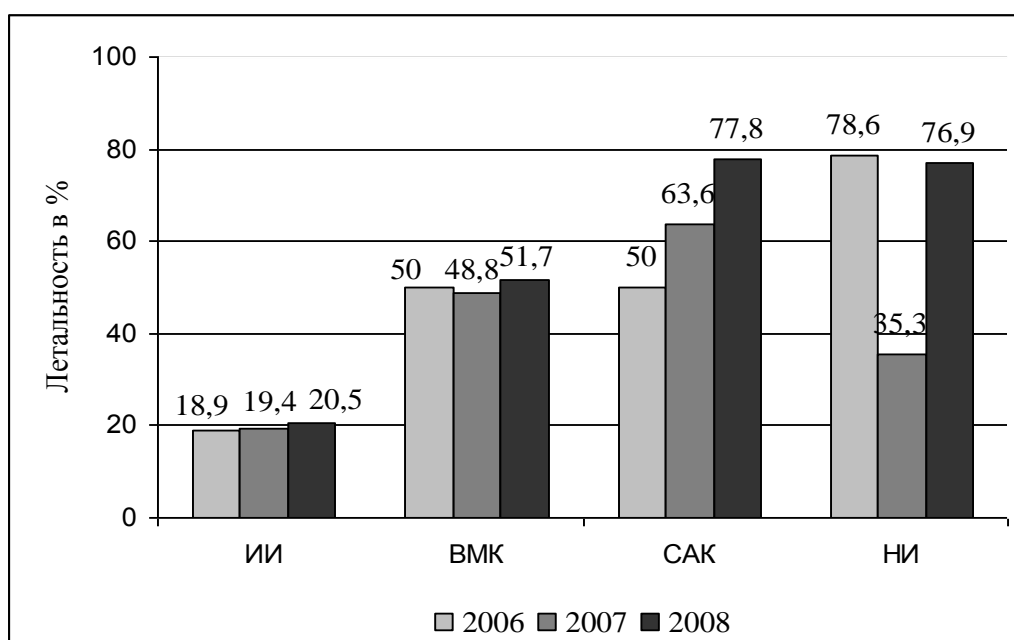


Рисунок 8 – Летальность (в процентах) при различных типах инсультов в зависимости от года исследования

При ИИ показатель летальности в 2006 г. составил 18,9% (95% ДИ 14,6-23,3), в 2007 г. – 19,4% (95% ДИ 19,8-28,3), в 2008 г. – 20,5 (95% ДИ 15,9-25,0) (таблица 14, рисунок 8), различия между подгруппами являются статистически не значимыми, независимо от года наблюдения.

При ВМК показатель летальности в 2006 г. составил 50% (95% ДИ 34,8-65,2), в 2007 г. – 48,8% (95% ДИ 33,5-64,2), в 2008 г. – 51,7 (95% ДИ 38,8-64,6) (таблица 14, рисунок 8), различия между подгруппами также являются статистически не значимыми.

При САК показатель летальности колеблется от 50% в 2006 г. до 77,8% в 2008 г., однако эти различия не являются статистически значимыми (таблица 14, рисунок 8).

Наибольшие колебания показателя летальности получены при НИ (в 2006 г. – 78,6%, в 2007 г. – 35,3%, в 2008 г. – 76,9%). Статистический анализ показал, что и эти различия не являются статистически значимыми и носят, по-видимому, случайный характер.

Установлено, что суммарные показатели летальности не различаются друг от друга в каждый любой год исследования. Показатели летальности при различных типах инсульта в каждый любой год исследования также сопоставимы между собой, различия статистически не значимые. Это позволяет провести анализ летальности при различных типах инсульта за весь период проведения регистра (за 3 года).

Таблица 15 – Показатели летальности (в %) при различных типах инсульта

Тип инсульта	Количество летальных случаев		95% ДИ
	n	%	
ИИ	185	19,6	17,0-22,1
ВМК	72	49,0	40,8-57,1
САК	20	62,5	45,0-80,0
НИ	27	61,4	46,6-76,2

Показатель летальности при ИИ составил 19,6% (таблица 15, рисунок 9). Он ниже соответствующих показателей при ВМК (49%), САК (62,5%) и НИ (61,4%),

различия являются статистически значимыми. Между показателями летальности при ВМК, САК и НИ статистически значимых различий не найдено.

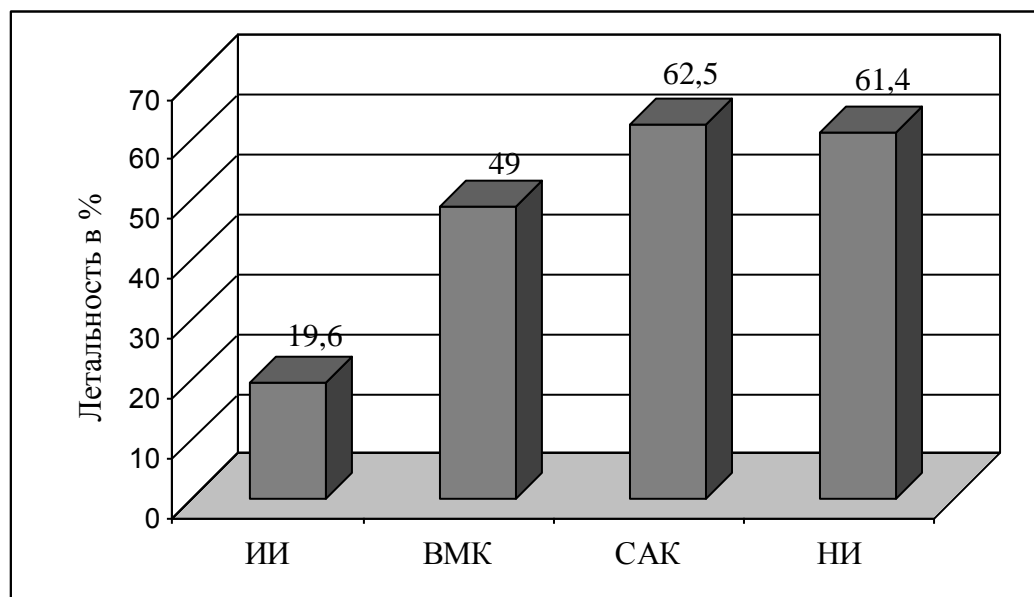


Рисунок 9 – Летальность (в процентах) при различных типах инсультов в 2006-2008 г.г.

Для сравнительного анализа были вычислены показатели летальности в каждой возрастной группе с соответствующим типом инсульта (таблица 16). Анализ летальности в группе больных с НИ имеет меньшее значение по сравнению с группами больных с уточненным типом инсульта (ИИ, ВМК и САК) по причинам, указанным выше, однако исключение из анализа группы с НИ привело бы к утере данных.

Таблица 16 – Показатели летальности (в %) при различных типах инсульта в зависимости от возраста

Возраст (лет)	ИИ			ВМК			САК			НИ		
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ
до 44	3	13,6	0,0-28,9	2	40,0	0,0-100,0	1	20,0	0,0-69,7	-	-	-
45-54	8	8,8	2,9-14,7	6	25,0	6,7-43,3	5	71,4	29,6-100,0	1	50,0	0,0-100,0
55-64	25	13,1	8,3-17,9	18	60,0	41,7-78,3	6	66,7	30,4-100,0	3	37,5	0,0-78,0
65-74	86	23,8	19,4-28,2	24	51,1	36,4-65,7	1	33,3	0,0-100,0	11	55,0	31,7-78,3
75 и более	63	22,5	17,6-27,4	22	53,7	37,9-69,4	7	87,5	59,9-100,0	12	85,7	65,5-100,0

На рисунке 10 представлена динамика показателей летальности при различных типах инсульта в разных возрастных группах.

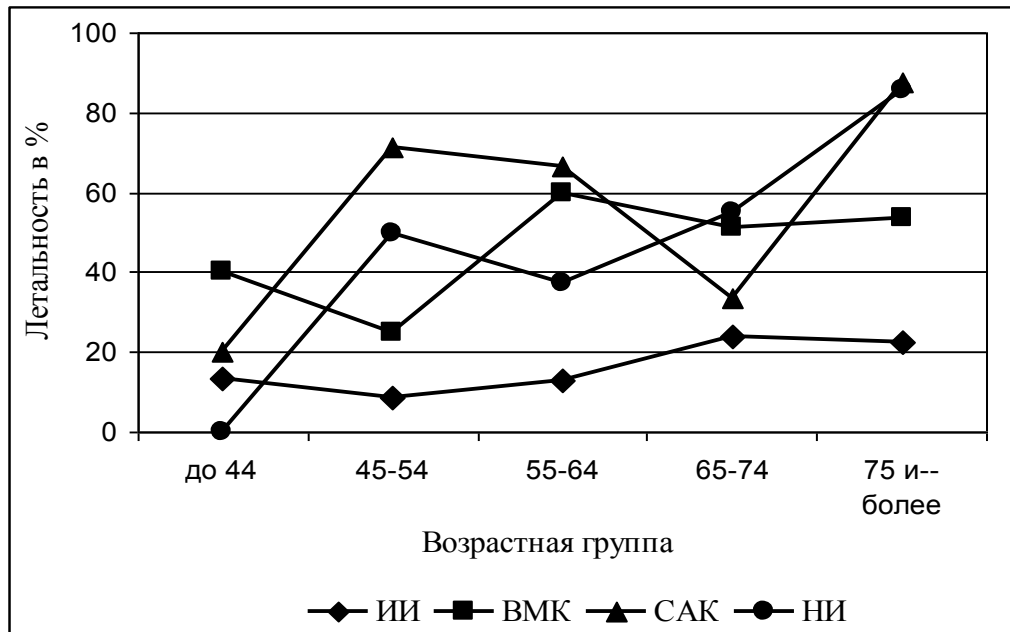


Рисунок 10 – Летальность в % при различных типах инсульта в зависимости от возраста

В группе ИИ наиболее многочисленными являются возрастные группы 65-74 и 75 лет и старше, на их долю приходится 80,5 % всех умерших больных с ИИ (149/185). Соответственно показатель летальности (%) при ИИ возрастает с увеличением возраста: до 44 лет – 13,6 (95% ДИ 0,0-28,9), 45-54 года – 8,8 (95% ДИ 2,9-14,7), 55-64 года – 13,1 (95% ДИ 8,3-17,9), 65-74 года – 23,8 (95% ДИ 19,4-28,2), 75 лет и более – 22,5 (95% ДИ 17,6-27,4) (таблица 16, рис. 10). Статистически значимые различия показателя летальности имеются только между группами 55-64 года и 65-74 года, т.е. летальность у больных в возрасте 65-74 года выше, чем в предыдущей возрастной группе. В остальных случаях межгрупповые различия статистически не значимы.

Среди больных с ВМК наиболее многочисленными также являются возрастные группы 65-74 и 75 лет и старше, на их долю приходится 63,9% (46/72) умерших больных с ВМК. Показатель летальности при ВМК колеблется от 25 до

60%, однако, различия между возрастными группами не являются статистически значимыми (таблица 16, рисунок 10).

Группы умерших с САК малочисленные, поэтому судить о значимом преобладании какой-либо из них затруднительно. Показатель летальности колеблется от 20% до 87,5%, между возрастными подгруппами статистически значимых различий не найдено (таблица 16, рисунок 10).

Показатели летальности при НИ также сопоставимы в разных возрастных группах, различия являются статистически не значимыми (таблица 16, рисунок 10).

Проанализированы показатели летальности в 2014 г. Всего умерло 90 больных, суммарный показатель летальности составил 19,6% (95% ДИ 16,0-23,2), что ниже, чем за период 2006-2008 г.г. – 26,0% (95% ДИ 23,5-28,5), различия статистически значимые. В то же время, показатели летальности при уточненных видах инсульта остались сопоставимыми, а различия между ними – незначимыми. В 2014 г. летальность при ИИ составила 16,7% (95% ДИ 13,2-20,4), при ВМК – 41,7% (95% ДИ 25,0-58,3), при САК – 53,8% (95% ДИ 23,7-84,0), что не отличается от соответствующих показателей, полученных в ходе проведения регистра в 2006-2008 г.г. (таблица 15).

Выживаемость оценивалась по методу Каплана-Майера, графическое представление которого приведено на рисунке 11. Знаками «+» отмечены цензурированные больные. Наблюдения были цензурированными, т.к. интересующая нас зависимая переменная (продолжительность жизни от начала инсульта) представляла собой наступление терминального исхода, а длительность исследования была ограничена по времени (28 дней). Количество больных на начало наблюдения принято за 100%. Каждая ступень на кривой выживаемости отражает смерть пациента, и после каждой смерти процент выживших больных на графике уменьшается.

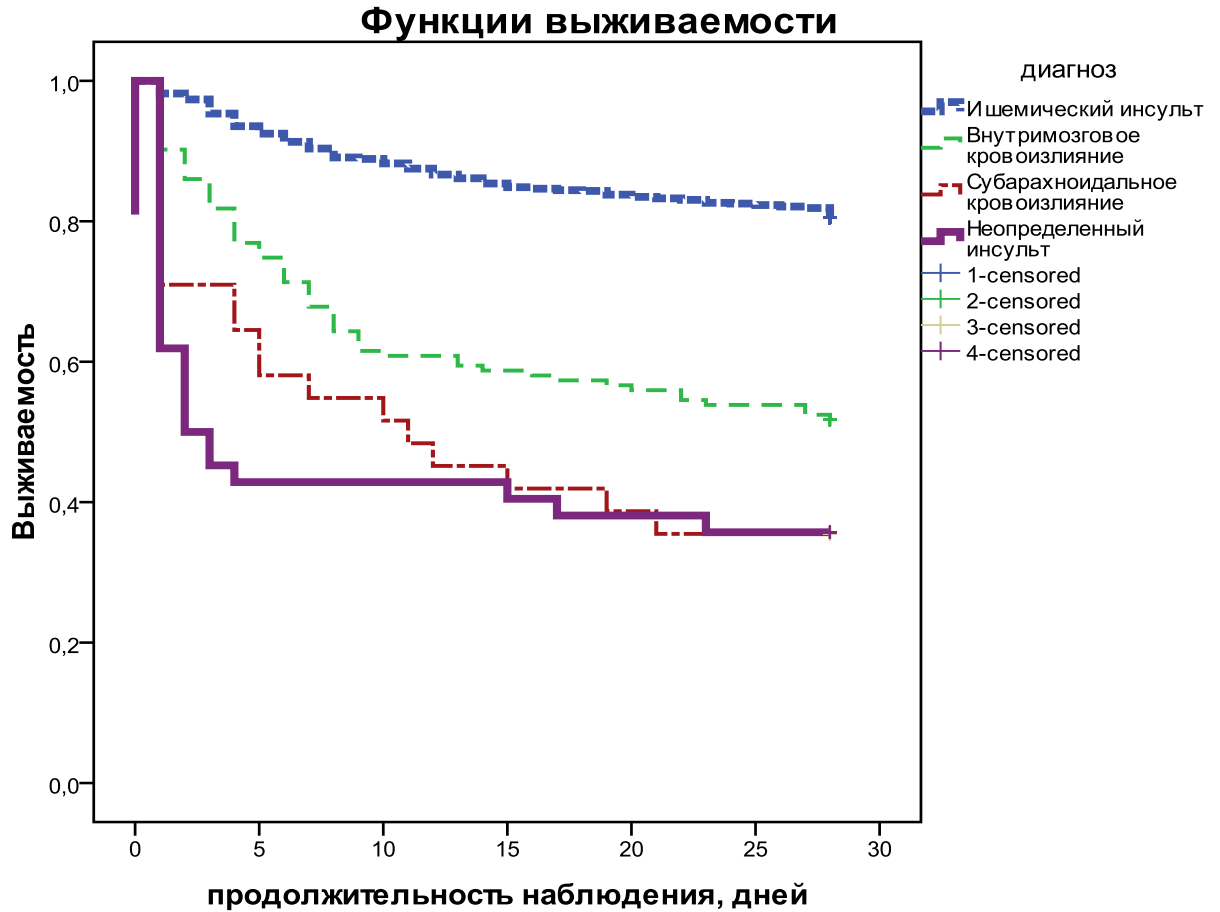


Рисунок 11 – Функция выживаемости (график Каплана Майера) при различных типах инсульта

Среднее время дожития при ВМК и САК в днях короче, чем при ИИ (соответственно $17,6 \pm 0,96$ и $14,2 \pm 2,10$ против $25,9 \pm 0,29$) (таблица 17).

Таблица 17 – Среднее время дожития при различных типах инсульта

Тип инсульта	Число летальных	Цензурированные		Среднее время дожития в днях	95% ДИ
	абс	абс	%	$M \pm \sigma$	
ИИ (n=945)	185	760	80,4	$25,9 \pm 0,29$	25,4-26,5
ВМК (n=147)	72	75	51,0	$17,6 \pm 0,96$	15,8-19,5
САК (n=32)	20	12	37,5	$14,2 \pm 2,10$	10,0-18,3
НИ (n=44)	27	17	38,6	$12,2 \pm 1,92$	8,4-16,0
Всего (N=1168)	304	864	74,0	$24,2 \pm 0,31$	23,6-24,8

Проверка равенства распределений дожития для различных уровней (Log Rank (Mantel-Cox) показала, что критерий $\chi^2=171,2$, $p < 0,0001$, различия являются статистически значимыми. График демонстрирует, что наиболее резкое

выбывание пациентов вследствие наступления летального исхода при ИИ и ВМК происходит в первые 7-10 дней от начала инсульта, далее кривые дожития принимают более пологий характер. При САК выбывание пациентов особенно резкое в течение первых суток, далее наблюдается равномерное убывание пациентов в течение первых трех недель от начала инсульта.

Проанализирована выживаемость при инсульте в зависимости от возраста пациентов – менее 60 лет, 60 лет и старше (рисунок 12).

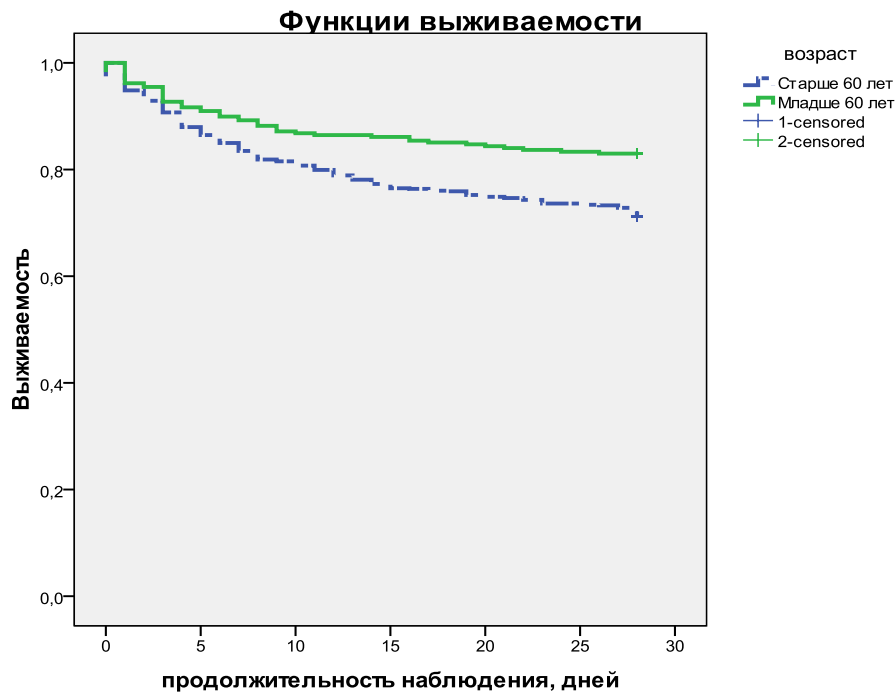


Рисунок 12 – Функция выживаемости при инсульте в зависимости от возраста

Среднее время дожития в более старшей возрастной группе меньше, чем в группе до 60 лет (соответственно $22,5 \pm 0,33$ и $24,5 \pm 0,50$, критерий $\chi^2=14,454$, $p < 0,0001$, различия статистически значимые), а выбывание из группы более интенсивное.

Таким образом, установлено, что в каждый любой год исследования как показатели летальности при различных типах инсульта, так и показатели общей летальности при инсульте статистически не различаются между собой. Показатели летальности при ВМК, САК и НИ выше, чем при ИИ, при этом различия являются статистически значимыми. Наибольший риск смертельного исхода у больных с ИИ и ВМК наблюдается в первые 7-10 дней, у больных с САК

— в течение трех недель от начала заболевания. На сроки дожития влияет как тип инсульта, так и возраст пациентов.

3.5 Повторный инсульт

У 263 пациентов инсульт являлся повторным, что составило 22,5% (263/1168). У мужчин относительная частота (в %) повторного инсульта составила 23,6, 95% ДИ 20,2-27,0 (142/602), у женщин – 21,4, 95% ДИ 18,0-24,8 (121/566). Расчеты показали, что частота повторного инсульта в подгруппах мужчин и женщин сопоставимая, различия между подгруппами статистически не значимые.

Для установления влияния перенесенного ранее инсульта на наступление смертельного исхода вычисляли отношение шансов (ОШ) наступления смертельного исхода в группах больных с повторным и впервые возникшим инсультом (таблица 18).

Таблица 18 – Оценка риска летального исхода при повторном инсульте

Группа больных с повторным инсультом	Выжившие n=864 (муж-458 жен-406)		Умершие n=304 (муж-144 жен-160)		ОШ	95% ДИ	p
	абс	%	абс	%			
Оба пола	188	21,8	75	24,7	1,127	0,90-1,41	>0,05
Мужчины	107	23,4	35	24,3	1,040	0,75-1,45	>0,05
Женщины	81	20,0	40	25,0	1,226	0,91-1,65	>0,05

Примечание: ОШ – отношение шансов

Расчеты показали, что наличие инсульта в анамнезе не влияет на риск смертельного исхода как в целом по группе больных с инсультом, так и в подгруппах мужчин и женщин, межгрупповые различия были статистически не значимыми.

В 2014 г. зарегистрировано 117 повторных инсульта, что составило 28,9% (95% ДИ 24,5-33,3), однако, статистически значимых различий по сравнению с данными 2006-2008 г.г. нет.

3.6 Факторы риска у обследованных больных с инсультом

Были изучены факторы риска инсульта в когорте больных и их влияние на риск возникновения смертельного исхода. Анализировали относительную частоту (в %) встречаемости ФР в подгруппах мужчин и женщин, сравнивали подгруппы выживших и умерших по данному признаку, вычисляли относительный риск – ОР (отношение шансов – ОШ) смертельного исхода и его 95% ДИ (таблица 19).

Таблица 19 – Влияние факторов риска на развитие смертельного исхода инсульта

Наименование ФР	Оба пола		Мужчины		Женщины	
	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ	ОШ	95% ДИ
Фибрилляция предсердий	2,35	1,76-3,13	2,55	1,67-3,90	2,12	1,44-3,15
Сердечно-сосудистые заболевания	2,18	1,67-2,86	1,75	1,20-2,56	2,68	1,82-3,95
Сахарный диабет	1,66	1,20-2,30	1,53	0,88-2,67	1,64	1,09-2,48
Артериальная гипертензия	0,55	0,34-0,91	0,61	0,31-1,18	0,46	0,22-0,99
Дислипидемия	0,60	0,46-0,84	0,47	0,30-0,72	0,66	0,46-0,96
Курение	0,80	0,59-1,09	0,97	0,66-1,41	0,47	0,16-1,39

По данным регистра, частота ФП в когорте больных составила 24,3% (n=284) (таблица 20). В группе преобладали женщины (55,6%). У мужчин частота ФП составила 20,9% (95% ДИ 17,67-24,19), в группе женщин ФП зарегистрирована в 27,9% случаев (95% ДИ 24,21-31,62), при этом различия между группами мужчин и женщин являются статистически значимыми.

Таблица 20 – Фибрилляция предсердий в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168		Выжившие n=864		Умершие n=304		критерий χ^2	p
	Муж-602 Женщ-566		Муж-458 Женщ-406		Муж-144 Женщ-160			
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	284	24,3	172	19,9	112	36,8	35,044	<0,001
Мужчины	126	20,9	77	16,8	49	34,0	19,620	<0,001
Женщины	158	27,9	95	23,4	63	39,4	14,557	<0,001

В группе больных с ФП умерло 39,4% пациентов. Сравнительный анализ групп выживших и умерших пациентов показал, что в группе умерших частота

ФП была выше и составила 36,8%, а в группе выживших – 19,9% ($\chi^2 = 35,044$, $p < 0,001$), различия между группами выживших и умерших больных с ФП являются статистически значимыми. Относительный риск смертельного исхода у больного с инсультом и сопутствующей ФП составляет 2,35 (95% ДИ 1,76-3,13) (таблицы 19, 20).

Частота ФП в группе умерших мужчин составила 34,0%, в группе выживших мужчин – 16,8% ($\chi^2 = 19,620$, $p < 0,001$). Для группы мужчин ОР смертельного исхода при инсульте и сопутствующей ФП составляет 2,55 (95% ДИ 1,67-3,90). У женщин частота ФП в группе умерших составила 39,4%, в группе выживших женщин – 23,4% ($\chi^2 = 14,557$, $p < 0,001$). Для группы женщин ОР смертельного исхода при инсульте и сопутствующей ФП составляет 2,12 (95% ДИ 1,44-3,15) (таблицы 19, 20).

Таким образом, ФП чаще зарегистрирована в группах умерших по сравнению с группами выживших пациентов. Аналогичные статистически значимые различия распространяются на подгруппы мужчин и женщин.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) без ФП составили 48,6% ($n=568$) (таблицы 19, 21), в подгруппах мужчин и женщин встречались с сопоставимой частотой: у мужчин – 46,3% (95% ДИ 42,4-50,3), у женщин – 51,1% (95% ДИ 46,9-55,2), различия между подгруппами мужчин и женщин являются статистически незначимыми.

Таблица 21 – Сердечно-сосудистые заболевания в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168 (муж-602 жен-566)		Выжившие n=864 (муж-458 жен-406)		Умершие n=304 (муж-144 жен-160)		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	568	48,6	377	43,6	191	62,8	33,166	<0,001
Мужчины	279	46,3	197	43,0	82	56,9	8,551	0,002
Женщины	289	51,1	180	44,3	109	68,1	25,994	<0,001

В группе больных с ССЗ умерло 33,6% (191/568) пациентов. Сравнительный анализ групп выживших и умерших пациентов показал, что в группе умерших

частота ССЗ составила 62,8%, а в группе выживших – 43,6% ($\chi^2=33,166$, $p<0,001$), различия между группами выживших и умерших больных являются статистически значимыми (таблица 20). Относительный риск смертельного исхода у больного с инсультом и сопутствующими ССЗ (без ФП) составляет 2,18 (95% ДИ 1,67-2,86) (таблица 19).

Частота ССЗ в группе умерших мужчин составила 56,9%, в группе выживших мужчин – 43,0% ($\chi^2 =8,551$, $p=0,002$) (таблица 21). Для группы мужчин ОР смертельного исхода при инсульте и сопутствующих ССЗ составляет 1,75 (95% ДИ 1,20-2,56) (таблица 19). У женщин частота ССЗ в группе умерших составила 68,1%, в группе выживших женщин – 44,3% ($\chi^2 =25,994$, $p<0,001$). Для группы женщин ОР смертельного исхода при инсульте и сопутствующей кардиальной патологии составляет 2,68 (95% ДИ 1,82-3,95) (таблица 19, 21).

Таким образом, ССЗ чаще зарегистрированы в группах умерших по сравнению с группами выживших пациентов. Аналогичные статистически значимые различия распространяются на подгруппы мужчин и женщин.

По нашим данным, сахарный диабет (СД) зарегистрирован у 17,3% больных с инсультом ($n=202$) (таблица 22), почти в два раза чаще у женщин – 23,9% (95% ДИ 20,3-27,4) по сравнению с мужчинами – 11,1% (95% ДИ 8,6-13,6), различия являются статистически значимыми.

Таблица 22 – Сахарный диабет в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168		Выжившие n=864		Умершие n=304		критерий χ^2	p
	Муж-602 Женщ-566		Муж-458 Женщ-406		Муж-144 Женщ-160			
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	202	17,3	132	15,3	70	23,0	9,439	0,001
Мужчины	67	11,1	46	10,0	21	14,6	2,283	0,038
Женщины	135	23,9	86	21,2	49	30,6	5,634	0,006

В группе больных с СД умерло 34,7% (70/202) пациентов. Сравнительный анализ групп выживших и умерших пациентов показал, что СД чаще наблюдался

в группе умерших, его частота среди умерших составила 23,0%, а в группе выживших – 15,3% ($\chi^2=9,439$, $p=0,001$), различия между группами выживших и умерших больных являются статистически значимыми (таблица 22). Относительный риск смертельного исхода у больного с инсультом и сопутствующим СД составляет 1,66 (95% ДИ 1,20-2,30) (таблица 19).

В группе умерших мужчин частота СД также выше по сравнению с группой выживших пациентов мужского пола: соответственно у умерших – 14,6%, у выживших – 10,0% ($\chi^2=2,283$, $p=0,038$). Для группы мужчин ОР смертельного исхода при инсульте и сопутствующем СД составляет 1,53 (95% ДИ 0,88-2,67) (таблица 19).

В группе умерших женщин наблюдаются аналогичные статистически значимые различия. Частота СД у группе умерших женщин выше по сравнению с выжившими (соответственно умершие – 30,6%, выжившие – 21,2%, $\chi^2=5,634$, $p=0,006$) (таблица 22). Для группы женщин ОР смертельного исхода при инсульте в сочетании с СД составляет 1,64 (95% ДИ 1,09-2,48) (таблица 19).

Таким образом, СД чаще ассоциируется со смертельным исходом как в целом по группе больных с инсультом, так и в подгруппах мужчин и женщин. Наличие СД повышает риск наступления смертельного исхода при инсульте, особенно, в подгруппе женщин.

Артериальная гипертензия является наиболее часто регистрируемым ФР и наблюдается у 93,9% (1097/1168) всех обследованных пациентов, как в подгруппах мужчин – 93% (95% ДИ 91,0-95,1), так и подгруппах женщин – 94,9% (95% ДИ 93,1-96,7) (таблица 23).

Таблица 23– Артериальная гипертензия в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168 Муж-602 Женщ-566		Выжившие n=864 Муж-458 Женщ-406		Умершие n=304 Муж-144 Женщ-160		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	1097	93,9	820	94,9	277	91,1	5,655	0,007
Мужчины	560	93,0	430	93,9	130	90,3	2,198	0,049
Женщины	537	94,9	390	96,1	147	91,9	4,133	0,023

При сравнении групп выживших и умерших установлено, что АГ встречается с высокой и сопоставимой частотой (соответственно 94,9% и 91,1%), как среди мужчин (соответственно выжившие – 93,9%, умершие – 90,3%), так и среди женщин (соответственно выжившие – 96,1%, умершие – 91,9%) (таблица 23). При статистическом анализе установлено, что между группами выживших и умерших пациентов по данному ФР имеющиеся различия являются статистически значимыми, а именно: АГ чаще зарегистрирована в группах выживших пациентов. Такие же статистически значимые различия распространяются на подгруппы как мужчин, так и женщин (таблица 23).

Не установлено влияния АГ на риск смертельного исхода инсульта: ОР=0,55, 95% ДИ 0,34-0,91 (таблица 19).

Таким образом, АГ является самым распространенным ФР у больных с инсультом, однако непосредственного влияния данного ФР на риск развития смертельного исхода не выявлено.

Дислипидемия (ДЛП) является достаточно часто встречающимся ФР при инсульте, особенно, с учетом требований программы НАБИ «Госпитальный регистр инсульта», когда ДЛП устанавливается даже в случае незначительного повышения уровня холестерина сыворотки (ХС), в отличие от зарубежных регистров, в которых диагноз ДЛП устанавливается только при уровне ХС > 6,5 ммоль/л, соответствующего высокому риску развития атеросклероза. В нашем исследовании частота ДЛП составила 40,8% (476/1168), в том числе у мужчин – 33,4% (95% ДИ 29,6-37,2), у женщин – 48,6% (95% ДИ 44,5-52,7) (таблица 24).

Таблица 24 – Дислипидемия в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168 (муж-602 жен-566)		Выжившие n=864 (муж-458 жен-406)		Умершие n=304 (муж-144 жен-160)		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	476	40,8	379	43,9	97	31,9	13,318	<0,001
Мужчины	201	33,4	170	37,1	31	21,5	11,972	<0,001
Женщины	275	48,6	209	51,5	66	41,3	4,806	0,007

При сравнении групп выживших и умерших установлено, что ДЛП встречается чаще в группах выживших (43,9%) по сравнению с умершими (31,9%), как среди мужчин (соответственно выжившие – 37,1%, умершие – 21,5%), так и среди женщин (соответственно выжившие – 51,5%, умершие – 41,3%) (таблица 24).

При статистическом анализе установлено, что между группами выживших и умерших пациентов по наличию ДЛП имеющиеся различия являются статистически значимыми: ДЛП зарегистрирована чаще в группах выживших пациентов по сравнению с умершими ($\chi^2=13,318$, $p<0,001$). Такие же статистически значимые различия распространяются на подгруппы мужчин ($\chi^2=11,972$, $p<0,001$) и женщин ($\chi^2=4,806$, $p=0,007$) (таблица 24).

Не установлено влияния ДЛП на риск возникновения смертельного исхода инсульта: ОР=0,60, 95% ДИ 0,46-0,84 (таблица 19).

Таким образом, ДЛП не оказывает непосредственного влияния на повышение риска смертельного исхода инсульта.

Частота курения в когорте больных с инсультом составила 26,1% (305/1168) (таблица 25). В группе мужчин распространенность курения была почти в 10 раз выше по сравнению с группой женщин (соответственно мужчины 46,5%, 95% ДИ 42,5-50,5; женщины – 4,4%, 95% ДИ 2,7-6,1).

Таблица 25 – Курение в группах выживших и умерших в зависимости от пола

Группа	Всего n=1168 (муж-602 жен-566)		Выжившие n=864 (муж-458 жен-406)		Умершие n=304 (муж-144 жен-160)		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Оба пола	305	26,1	23,5	27,2	70	23,0	2,029	0,022
Мужчины	280	46,5	214	46,7	68	45,8	0,035	0,075
Женщины	25	4,4	21	5,2	4	2,5	1,941	0,073

При сравнении групп выживших и умерших установлено, что курение встречается с сопоставимой частотой в группах выживших и умерших как у

мужчин (соответственно выжившие – 46,7%, умершие – 45,8%), так и у женщин (соответственно выжившие – 5,2%, умершие – 2,5%) (таблица 25).

Статистический анализ показал, что между группами выживших и умерших пациентов по наличию курения имеющиеся различия являются статистически значимыми – курение чаще зарегистрировано в группе выживших пациентов ($\chi^2=2,029$, $p=0,022$) (таблица 25). В то же время, статистически значимых различий между выжившими и умершими в подгруппах мужчин и женщин не найдено (таблица 25).

Курение не оказывает непосредственного влияния на повышение риска смертельного исхода инсульта: ОР=0,80, 95% ДИ 0,59-1,09 (таблица 19).

Таким образом, в ходе статистического анализа установлена распространенность ФР (рис. 13).

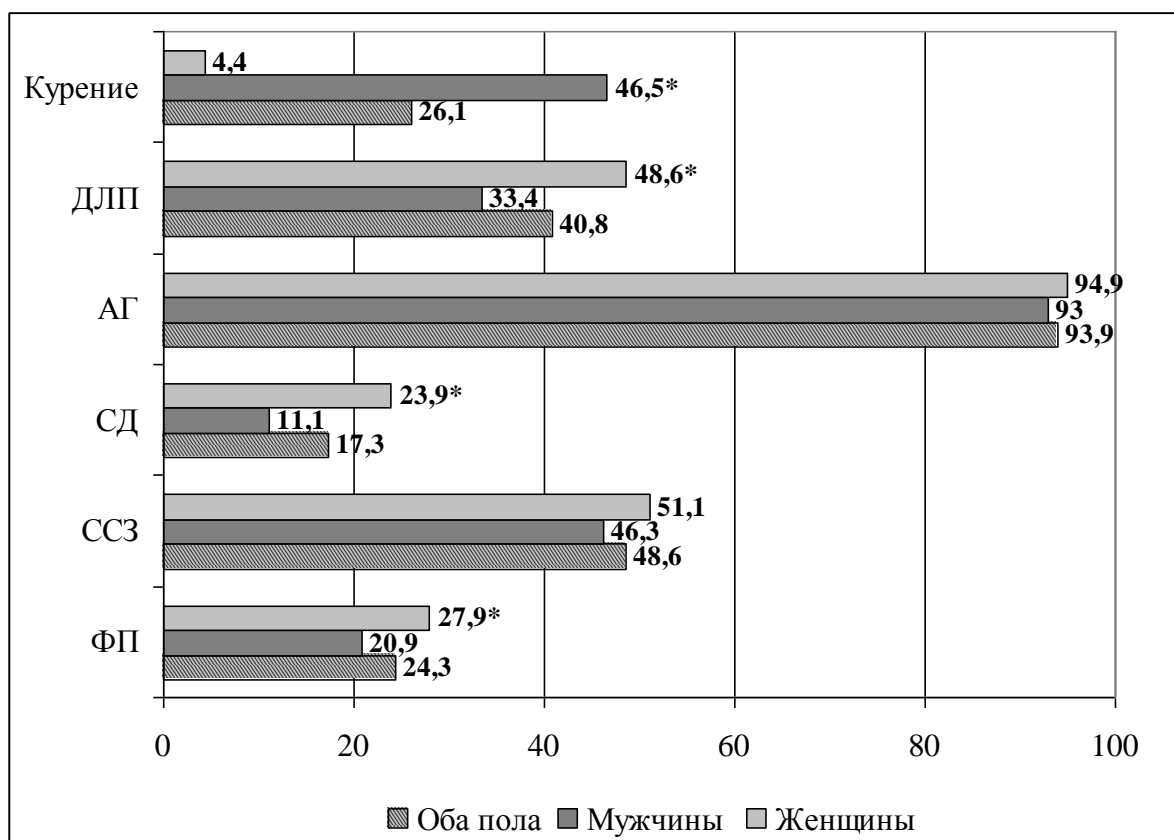


Рисунок 13 – Распространенность факторов риска (%) у больных инсультом в зависимости от пола.

Примечание: Здесь и далее: ФП – фибрилляция предсердий, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ДЛП – дислипидемия, АГ – артериальная гипертензия, (*) – статистически значимые различия между подгруппами мужчин и женщин

Наиболее частым ФР в изученной когорте больных является АГ, регистрируемая у 93,9% (рис. 13) и одинаково распространенная в группах мужчин и женщин. Распространенность ССЗ (без ФП) составила 48,6%, при этом данный ФР встречался с сопоставимой частотой в группах мужчин и женщин, различия частоты были незначительными и статистически не значимыми. Распространенность ДЛП – 40,8%, со статистически значимым преобладанием в группе женщин. Частота курения в когорте составила 26,1% с десятикратным преобладанием в группе мужчин. Распространенность ФП в изученной когорте – 24,3%, со статистически значимым преобладанием в группе женщин. У 17,3% пациентов зарегистрирован СД, при этом данный ФР в группе женщин наблюдался в 2 раза чаще, чем в группе мужчин, различия между группами были статистически значимыми (рисунок 13).

При сравнительном анализе групп выживших и умерших пациентов были выявлены наиболее значимые ФР, оказывающие влияние на риск возникновения смертельного исхода (рисунок 14).

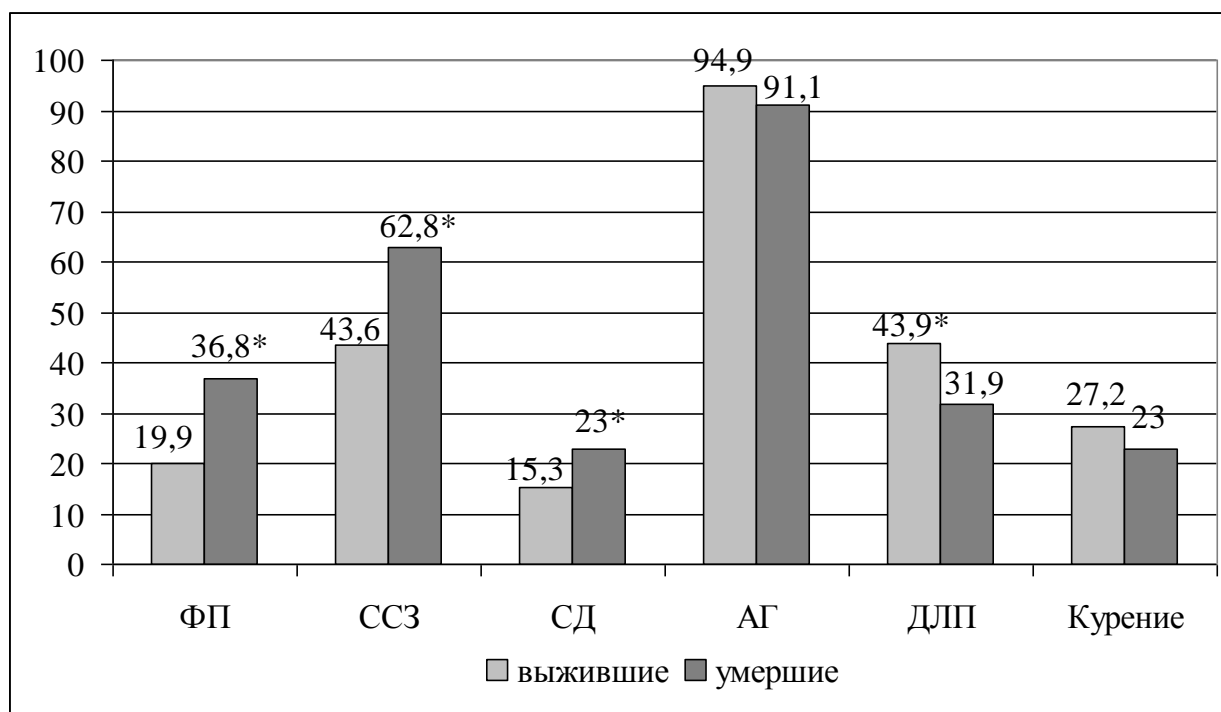


Рисунок 14 – Распространенность факторов риска (%) в группах выживших и умерших больных инсультом.

Установлено, что ФП, ССЗ и СД повышают риск смертельного исхода, различия по распространенности указанных ФР в группах умерших и выживших пациентов были статистически значимыми, а относительный риск был соответственно для ФП – 2,35, для ССЗ – 2,18, для СД – 1,66 (таблица 19, рисунок 14).

По данным 2014 г. частота основных ФР оказалась сопоставимой, хотя имела свои особенности. Установлено, что самым распространенным ФР остается АГ, которая зарегистрирована у 97,2% (95% ДИ 95,6-98,7) больных. ССЗ зарегистрированы у 66,2% (95% ДИ 61,9-70,6) пациентов, ФП – у 30,3% (95% ДИ 26,1-34,5), СД – у 21,1% (95% ДИ 17,4-24,9), ДЛП – у 61% (95% ДИ 56,5-65,5), курение – у 9,8 % (95% ДИ 7,1-12,5). Сравнение частоты встречаемости указанных ФР с данными 2006-2008 г.г. показывает, что статистически значимо увеличилась распространенность АГ, ССЗ, ДЛП, что может быть связано с большим удельным весом лиц старшей возрастной группы. Также установлено, что ССЗ, ФП и СД повышают риск смертельного исхода и чаще зарегистрированы в группе умерших пациентов, различия между подгруппами выживших и умерших были статистически значимыми.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

4.1 Оценка степени инвалидизации до и после инсульта

С помощью функциональной модифицированной шкалы Рэнкин (modified Rankin Scale – mRS) измеряют степень инвалидизации, или зависимости в повседневной жизни. Оценку по mRS до инсульта проводили ретроспективно, на основании опроса самого пациента и/или его родственников (таблица 26).

Таблица 26 – Ретроспективная оценка степени инвалидизации больных до инсульта по шкале Рэнкин (в баллах)

Балл по шкале Рэнкин	2006 (n=387)			2007 (n=391)			2008 (n=390)			Всего (n=1168)		
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ
0	103	26,6	22,2-31,0	161	41,2	36,3-46,1	116	29,7	25,2-34,3	380	32,5	29,8-35,2
1	147	38,0	33,1-42,8	116	29,7	25,1-34,2	127	32,6	27,9-37,2	390	33,4	30,7-36,1
2	81	20,9	16,9-25,0	66	16,9	13,3-20,8	85	21,8	17,8-26,0	232	19,9	17,6-22,2
3	33	8,5	5,7-11,3	34	8,7	6,1-11,7	41	10,5	7,7-13,8	108	9,2	7,6-10,9
4	17	4,4	2,3-6,4	11	2,8	1,4-4,7	18	4,6	2,8-6,9	46	3,9	2,8-5,1
5	6	1,6	0,3-2,8	3	0,8	0,1-1,9	3	0,8	0,1-1,9	12	1,0	0,4-1,7

Анализ распределения пациентов в зависимости от балла по mRS показал, что имеются различия частот встречаемости только по подгруппе больных с нулевым баллом: в 2006 г. – 26,6% (95% ДИ 22,2-31,0), в 2007 г. – 41,2% (95% ДИ 36,3-46,1), в 2008 г. – 32,5% (95% ДИ 29,8-35,2) (таблица 26). В остальных подгруппах различия частот статистически не значимые, независимо от года наблюдения.

Установлено, что до инсульта 32,6% обследованной когорты были здоровы (mRS=0 баллов), 33,4% пациентов, несмотря на наличие отдельных симптомов, не

имели каких-либо нарушений жизнедеятельности и полностью справлялись со своими делами (mRS=1 балл), 19,9% пациентов имели легкие нарушения жизнедеятельности и справлялись с собственными делами, несмотря на некоторые ограничения (mRS=2 балла), 9,2% пациентов испытывали потребность в посторонней помощи, но самостоятельно передвигались (mRS=3 балла), 3,9% пациентов имели выраженные нарушения жизнедеятельности и нуждались в посторонней помощи (mRS=4 балла), 1% были глубокими инвалидами, полностью зависимыми от окружающих, не способными контролировать мочеиспускание и дефекацию (mRS=5 баллов) (таблица 26, рисунок 15).

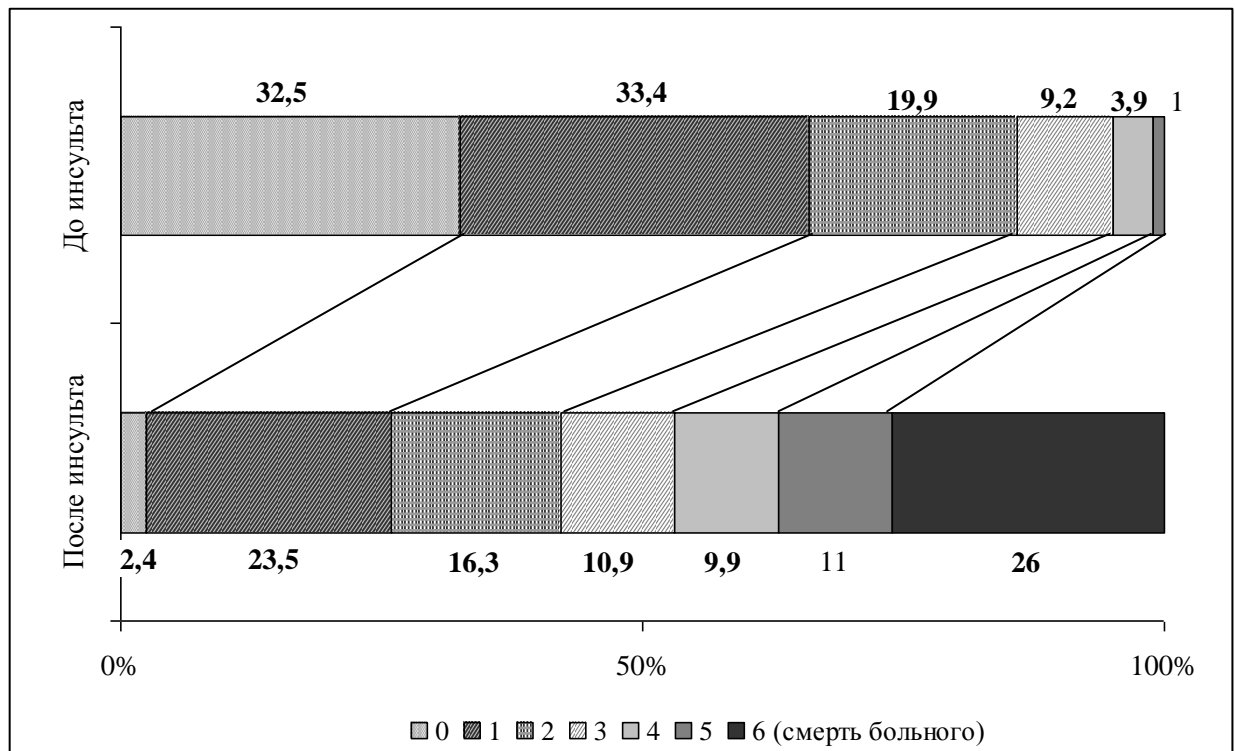


Рисунок 15 – Динамика оценки степени инвалидизации по шкале Рэнкин (в баллах) до и после инсульта в исследованной когорте больных (n=1168)

Повторно оценка по mRS была произведена у выживших больных на 28 день (± 2 дня) от начала инсульта или, в случае летального исхода, ранее. Анализ распределения пациентов в зависимости от балла по mRS после инсульта показал, что в каждый любой год исследования частота встречаемости отдельных подгрупп в зависимости от балла mRS была сопоставимой, различия между подгруппами статистически незначимыми (таблица 27). В ходе статистического анализа установлено, что через 28 дней от начала заболевания не имели каких-

либо симптомов только 2,4% обследованной группы, 23,5% больных имели нарушения, не препятствующие повседневной жизнедеятельности, 16,3% имели легкие и 10,9% – умеренные нарушения жизнедеятельности, 20,9% нуждались в посторонней помощи и уходе (оценка по mRS 4-5 баллов), 26,0% заболевших умерло (таблица 27, рисунок 15).

Таблица 27 – Оценка степени инвалидизации больных после инсульта по шкале Рэнкин (в баллах)

Балл по шкале Рэнкин	2006 (n=387)			2007 (n=391)			2008 (n=390)			Всего (n=1168)		
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ
0	6	1,6	0,3-2,8	7	1,8	0,5-3,1	15	3,8	1,9-5,8	28	2,4	1,5-3,3
1	85	22,0	17,8-26,1	120	30,7	26,1-35,3	70	17,9	14,1-21,8	275	23,5	21,1-26,0
2	69	17,8	14,0-21,7	55	14,1	10,6-17,5	66	16,9	13,2-20,7	190	16,3	14,1-18,4
3	52	13,4	10,0-16,8	32	8,2	5,5-10,9	43	11,0	7,9-14,1	127	10,9	9,1-12,7
4	34	8,8	6,0-11,6	44	11,3	8,1-14,4	38	9,7	6,8-12,7	116	9,9	8,2-11,6
5	42	10,9	7,7-14,0	39	10,0	7,0-13,0	47	12,1	8,8-15,3	128	11,0	9,2-12,8
6 (смерть больного)	99	25,6	21,2-29,9	94	24,0	19,8-28,3	111	28,5	24,0-33,0	304	26,0	23,5-28,5

Среди выживших больных (n=864) симптомы инсульта полностью регрессировали у 3% (28/864) – mRS=0 баллов, 32% (275/864) больных имели нарушения, не препятствующие повседневной жизнедеятельности (mRS=1 балл), 22% (190/864) имели легкие (mRS=2 балла) и 15% (127/864) – умеренные нарушения жизнедеятельности (mRS=3 балла), 13% (116/864) пациентов имели выраженные нарушения жизнедеятельности и нуждались в посторонней помощи (mRS=4 балла), 15% (128/864) были глубокими инвалидами, полностью зависимыми от окружающих, не способными контролировать мочеиспускание и дефекацию (mRS=5 баллов) (рисунок 16).

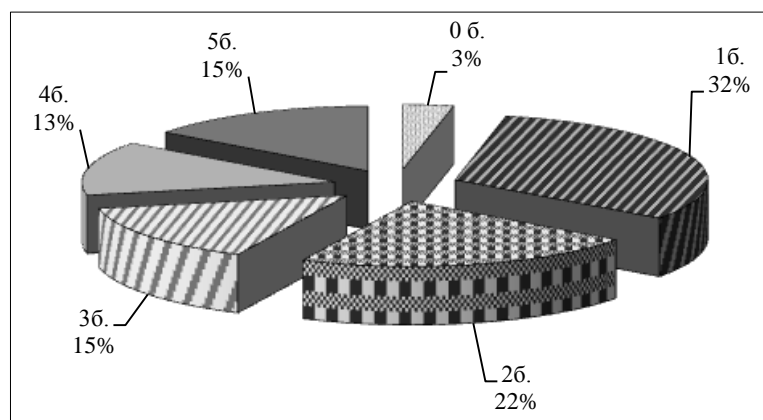


Рисунок 16 – Оценка степени инвалидизации по шкале Рэнкин (в баллах) у выживших больных (n=864)

Оценка повседневной активности по Индексу Бартел проводилась у выживших пациентов также на 28-30 день (таблица 28).

Таблица 28 – Оценка нарушений повседневной активности по Индексу Бартел в зависимости от типа инсульта (в баллах)

Индекс Бартел (в баллах)	Тип инсульта								Всего	
	ИИ		ВМК		САК		НИ			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
100	137	18,0	9	12,0	6	50,0	0	0,0	152	17,6
91-99	113	14,9	6	8,0	0	0,0	0	0,0	119	13,8
61-90	296	38,9	21	28,0	5	41,7	9	52,9	331	38,3
21-60	111	14,6	20	26,7	1	8,3	2	11,8	134	15,5
0-20	103	13,6	19	25,3	0	0,0	6	35,3	128	14,8
Всего	760	100	75	100	12	100	17	100	864	100

Установлено, что по характеру распределения частот между группами имеются статистически значимые различия ($\chi^2=41,662$, $p<0,0001$).

После ИИ не зависимы в повседневной жизни или имеют легкую степень зависимости от окружающих 91-100 баллов 32,9% больных (n=250), умеренную зависимость имеют 38,9% (n=296), выраженную или полную зависимость 0-60 баллов имеют 28,2% (n=214) выживших. После ВМК 20% выживших имеют по Индексу Бартел 91-100 баллов, 28% – умеренную степень зависимости (61-90 баллов), 52% (n=39) имеют выраженную или полную зависимость от окружающих. Группы выживших после САК и НИ малочисленные. После САК половина выживших больных полностью независима в повседневной жизни,

41,7% выживших имеет умеренную зависимость от окружающих. После НИ 52,9% выживших имеет умеренную степень зависимости от окружающих, остальные – выраженную или полную зависимость (0-60 баллов).

В целом, по группе выживших после инсульта к концу острого периода независимы от окружающих 17,6%, легкую степень зависимости (91-99 баллов) имеют 13,8%, умеренную степень зависимости от окружающих (61-90) имеют 38,3%, выраженную степень (21-60 баллов) имеют 15,5%, полную зависимость от окружающих (0-20 баллов) – 14,8% пациентов (рисунок 17).

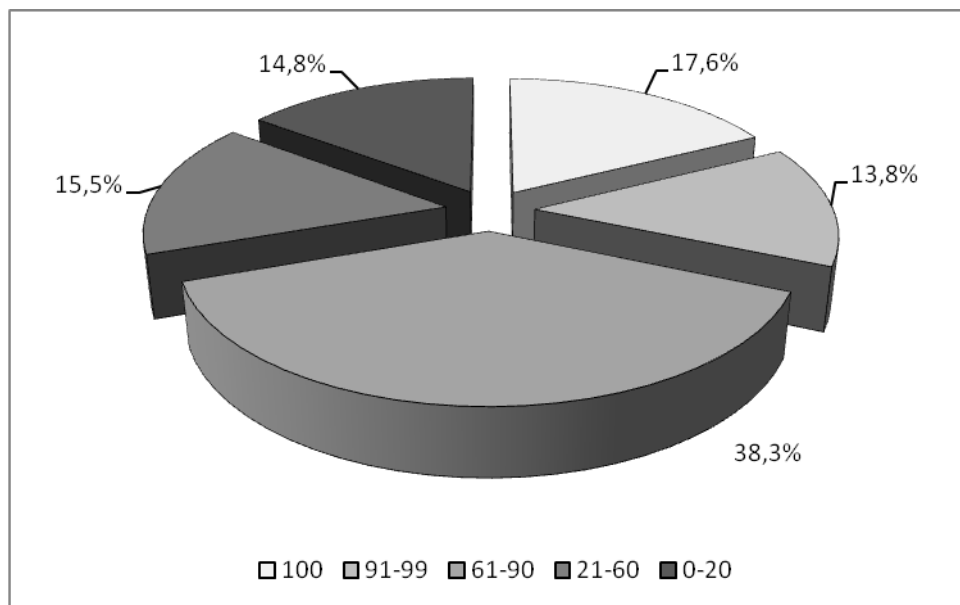


Рисунок 17 – Оценка нарушений повседневной жизнедеятельности по Индексу Бартел в баллах к концу острого периода инсульта в группе выживших больных (n=864)

Таким образом, в изученной когорте больных после инсульта число лиц, не имеющих ограничений в повседневной жизнедеятельности (mRS 0-1 балл), уменьшается в 2,5 раза, а количество нуждающихся в посторонней помощи и уходе вследствие инсульта (mRS 4-5 баллов) увеличивается в 4,2 раза.

Установлено, что каждый второй из заболевших инсультом (n=1168) или умер (n=304), или имеет тяжелую степень инвалидизации (n=244).

При оценке нарушений повседневной жизнедеятельности по Индексу Бартел, проведенной на 28-30 день, получены сходные данные. Установлено, что только 31,4% выживших не имеет нарушений жизнедеятельности или она

выражена в легкой форме. Умеренные нарушения повседневной жизнедеятельности имеют и периодически нуждаются в помощи окружающих 38,3% выживших. Полностью зависимы от окружающих 30,3% выживших после инсульта, т.е. каждый третий пациент нуждается в постороннем уходе.

4.2 Роль нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в прогнозировании исхода инсульта

Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (НЛИ) определяли как отношение количества нейтрофильных лейкоцитов к числу лимфоцитов (по В.М. Угрюмову, 1978). Этот индекс применяется преимущественно в реанимационной практике и носит неспецифический характер. Значение НЛИ в пределах 2-3 рассматривается как норма, а 5-7 – как стресс-норма, более 7 – свидетельство перевозбуждения гипоталамо-надпочечниковой системы, менее 2 – свидетельство истощения адаптационных механизмов [2]. Последние два показателя ассоциируются с высоким риском летального исхода у больных с инсультом и изолированной черепно-мозговой травмой [2]. В то же время отсутствуют данные о прогностически значимом уровне НЛИ.

Для вычисления НЛИ были проанализированы результаты общего анализа крови, исследованного в течение первых суток от момента госпитализации. Принимались во внимание только те случаи инсульта, в которых была полностью представлена лейкоцитарная формула. По полученным результатам была построена характеристическая кривая (receiver operating characteristic, or ROC curve) – график, характеризующий диагностическую точность выбранного нами теста, а именно – уровень НЛИ. На оси ординат откладывалась чувствительность (доля истинно положительных результатов), на оси абсцисс – 1 минус специфичность (доля ложно положительных результатов).

Количественную интерпретацию ROC-кривой даёт показатель AUC (пер с англ. area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) — площадь, ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций (ось абсцисс).

Чем ближе к 1 показатель AUC (площади под кривой), тем лучшей прогностической силой обладает исследуемый тест, в нашем случае – уровень НЛИ. Значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации.

Таким образом, выбор граничного значения НЛИ – это задача поиска оптимального соотношения случаев гипо- и гипердиагностики неблагоприятного (смертельного) исхода инсульта.

В качестве тестовой переменной был выбран НЛИ, в качестве переменной исхода – вероятность наступления смертельного исхода в течение 28 дней. Положительным реальным состоянием выбрано наступление смертельного исхода в наблюдаемый промежуток времени. За нулевую гипотезу принята площадь под ROC-кривой = 0,5.

Было проанализировано 910 случаев ИИ (из них летальные – n=159). В результате статистического анализа данных построена ROC-кривая (рис. 18).

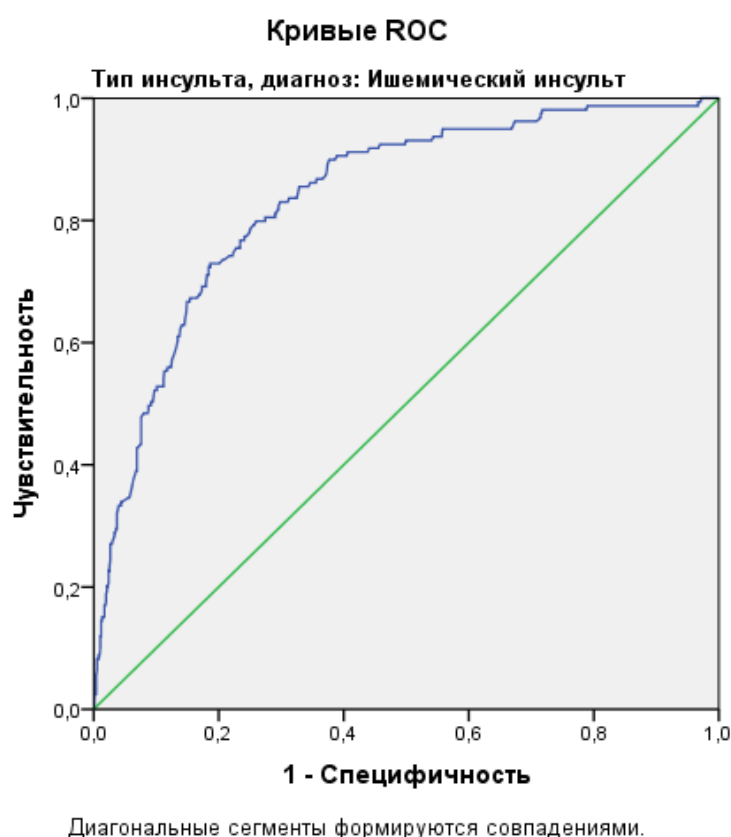


Рисунок 18 – Кривые ROC, отображающие нулевую гипотезу (прямая линия) и значения НЛИ у больных ишемическим инсультом (n=910)

Площадь под ROC-кривой (AUC), равная 0,837 (95% ДИ 0,804-0,871), характеризует НЛИ как диагностически значимый признак для предсказания вероятности неблагоприятного исхода в течение 28 дней от начала ИИ.

На основании статистического анализа для выявления уровня НЛИ, имеющего наибольшее прогностическое значение, были выбраны граничные значения НЛИ, по которому все пациенты были разделены на две группы: «смертельный случай» и «не смертельный случай».

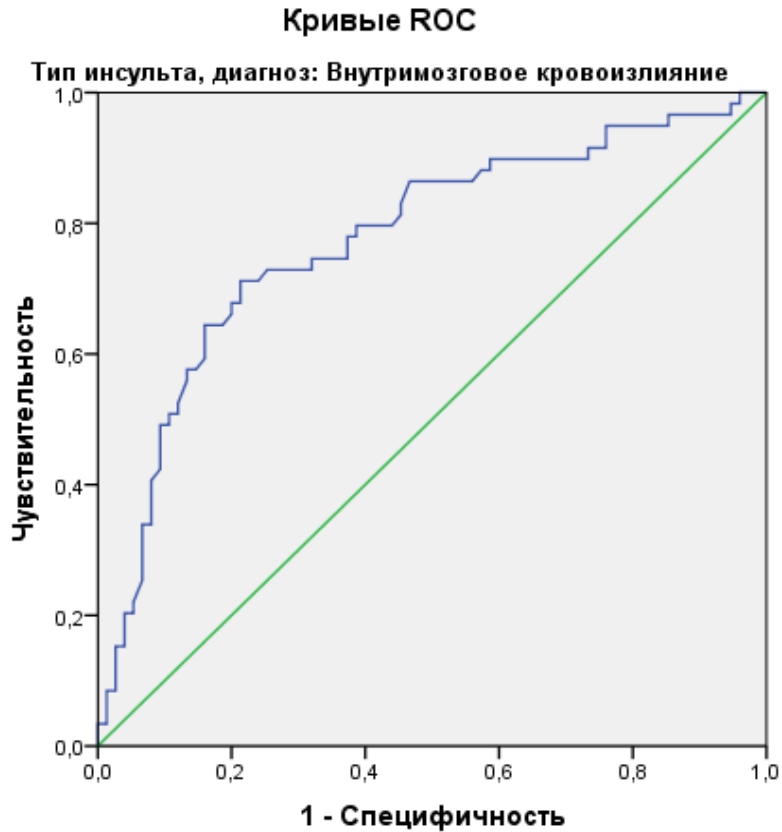
Таблица 29 – Диагностическая чувствительность и специфичность при различных значениях НЛИ при ишемическом инсульте (n=910)

Граничное значение НЛИ	Ближайшее значение НЛИ	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
3,0	3,021	0,836	1-0,325=0,675
3,5	3,488	0,786	1-0,250=0,750
4,0	3,974	0,730	1-0,194=0,806
4,5	4,485	0,673	1-0,162=0,838

При заданном граничном НЛИ=3,5 ближайшее значение НЛИ в группе больных было 3,488 (таблица 29). В этом случае диагностическая чувствительность, показывающая долю истинно положительных результатов у всех лиц, имеющих неблагоприятный исход, составила 0,786. Диагностическая специфичность, показывающая долю выживших лиц, у которых результаты теста оказались отрицательными, составила 1-0,250=0,750. Таким образом, показатели диагностической чувствительности и диагностической специфичности оказались близки друг к другу, а сумма их значений – наибольшей (0,786+0,750=1,536).

При заданном граничном значении НЛИ=4,0 диагностическая чувствительность теста составила 0,730, а диагностическая специфичность – 0,806, сумма их значений также 1,536. Таким образом, значение НЛИ 3,5-4,0 является прогностически значимым для предсказания неблагоприятного исхода ИИ.

Аналогично проанализировано 134 случая ВМК, из них летальные составили n=59. На основании статистического анализа построена ROC-кривая (рис. 19).



Диагональные сегменты формируются совпадениями.

Рисунок 19 – Кривые ROC, отображающие нулевую гипотезу (прямая линия) и значения НЛИ у больных с внутримозговым кровоизлиянием (n=134)

Согласно расчетам, площадь под кривой (AUC) составила 0,774 (95% ДИ 0,692-0,856). Таким образом, НЛИ имеет высокую диагностическую ценность и может использоваться для прогнозирования смертельного исхода у больных с ВМК.

Таблица 30 – Диагностическая чувствительность и специфичность при различных значениях НЛИ при внутримозговом кровоизлиянии (n=134)

Граничное значение НЛИ	Ближайшее значение НЛИ	Диагностическая чувствительность	Диагностическая специфичность
4,5	4,517	0,746	1-0,347=0,653
5,0	5,069	0,729	1-0,253=0,747
5,5	5,552	0,712	1-0,213=0,787
6,0	6,077	0,661	1-0,200=0,800

Как показали расчеты, граничные значения НЛИ 5,0 и 5,5 отражают наиболее оптимальное соотношение диагностической чувствительности и диагностической

специфичности при ВМК (таблица 30). При НЛИ=5,0 диагностическая чувствительность составила 0,729, специфичность – 0,747 (сумма 1,476). При НЛИ=5,5 чувствительность теста чуть ниже (0,712) а специфичность чуть выше (0,787). При этом сумма является наибольшей (1,499). Таким образом, значение НЛИ 5,0-5,5 является прогностически значимым для предсказания неблагоприятного исхода ВМК.

Группа с САК составила 22 случаев (из них летальные n=11). На основании статистического анализа построена ROC-кривая (рис. 20). Согласно расчетам, площадь под кривой (AUC) составила 0,719 (95% ДИ 0,497-0,941). Учитывая малочисленность группы и разброс данных, поиск граничного значения НЛИ провести не представлялось возможным.

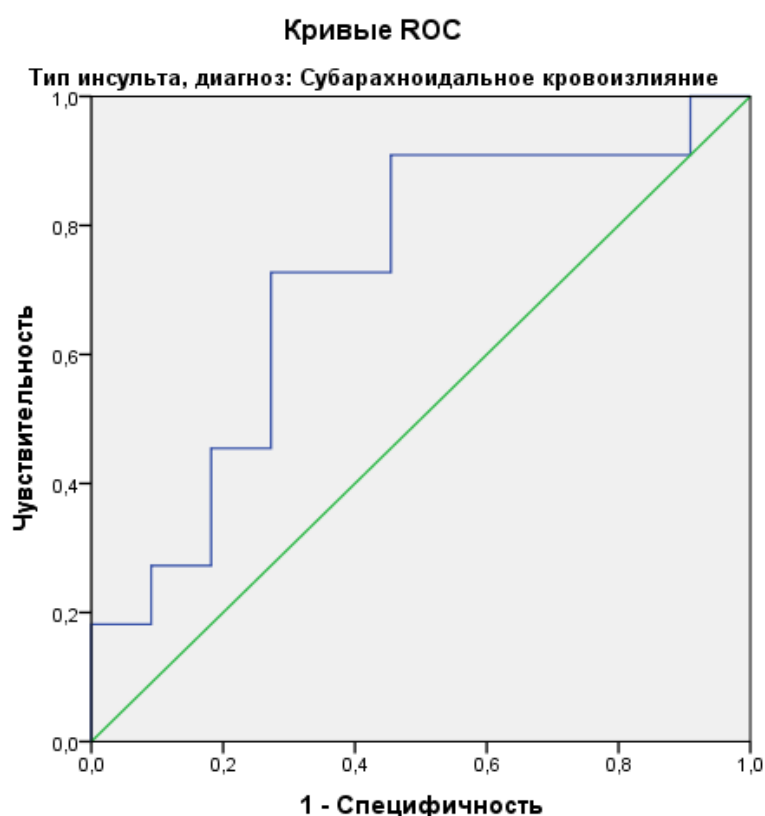


Рисунок 20 – Кривые ROC при САК, отображающие нулевую гипотезу (прямая линия) и значения НЛИ (n=22)

Таким образом, ROC-анализ показал, что НЛИ является диагностически значимым показателем для предсказания смертельного исхода инсульта. Уровень НЛИ, равный 3,5-4,0, оказался наиболее полно отражающим как диагностическую

чувствительность, так и диагностическую специфичность данного теста при ишемическом инсульте. Для предсказания неблагоприятного исхода ВМК прогностически значимым является значение НЛИ 5,0-5,5.

4.3 Оценка клинических проявлений инсультов

Оценка степени нарушений сознания проводилась по Шкале Ком Глазго (ШКГ) в баллах, в соответствии с рангами. Установлено, что при ИИ 56,6% пациентов имеют незначительные расстройства сознания (14-15 б.), около 30% имеют умеренно выраженные и выраженные нарушения сознания (9-13 б.), 13,4% находятся в коматозном состоянии (8 б. и менее) (таблица 31).

Таблица 31 – Оценка нарушений сознания по Шкале Ком Глазго в зависимости от типа инсульта (в баллах)

Балл по ШКГ	Тип инсульта								Всего	
	ИИ		ВМК		САК		НИ			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
14-15	535	56,6	33	22,4	8	25,0	8	18,2	584	50,0
9-13	283	29,9	63	42,9	7	21,9	17	38,6	370	31,7
8 и менее	127	13,4	51	34,7	17	53,1	19	43,2	214	18,3
Всего	945	100	147	100	32	100	44	100	1168	100

При ВМК только 22,4% заболевших имеют легкие расстройства сознания, 42,9% имеют выраженные нарушения, 34,7% доставляются в коме. При САК 25% больных имеют легкие расстройства сознания, 21,9% – выраженные нарушения сознания, 53,1% – коматозное состояние. Для НИ пациенты распределяются в зависимости от степени нарушений сознания соответственно – 18,2%, 38,6% и 43,2%. Различия между подгруппами по характеру распределения пациентов в зависимости от балла по ШКГ являются статистически значимыми ($\chi^2 = 123,3$, $p < 0,0001$).

В целом по группе, 31,7% больных имели умеренно выраженные и выраженные расстройства сознания, 18,3% – коматозное состояние (рисунок 21).

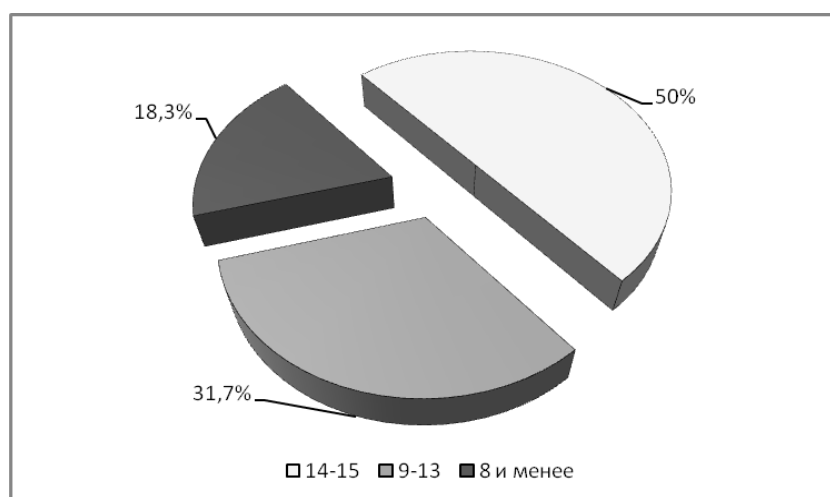


Рисунок 21 – Оценка расстройств сознания по Шкале Ком Глазго в баллах в остром периоде инсульта (n=1168)

Таким образом, каждый второй больной был доставлен в стационар с нарушениями сознания, из них около половины – в коматозном состоянии.

Оценка неврологического статуса проводилась по шкале NIHSS в баллах на момент госпитализации и, в случае не смертельного исхода, по окончании острого периода (на 28-30 день). Установлено, что на момент госпитализации 22,5% заболевших имели легкий инсульт (1-4 б.), 45% – средне-тяжелый инсульт (5-15 б.), 7,6% – тяжелый инсульт, 24,8% – крайне тяжелый инсульт (таблица 32, рисунок 22).

Таблица 32 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших (n=1168)

Оценка по NIHSS (в баллах)	Выжившие			Умершие			Итого	
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%
1 гр. (1-4)	256	29,6	26,6-32,7	7	2,3	0,6-4,0	263	22,5
2 гр. (5-15)	473	54,7	51,4-58,1	53	17,4	13,2-21,7	526	45,0
3 гр. (16-20)	53	6,1	4,5-7,7	36	11,8	8,2-15,5	89	7,6
4 гр. (21 и более)	82	9,5	7,5-11,4	208	68,4	63,2-73,7	290	24,8
Итого	864	100,0		304	100,0		1168	100,0

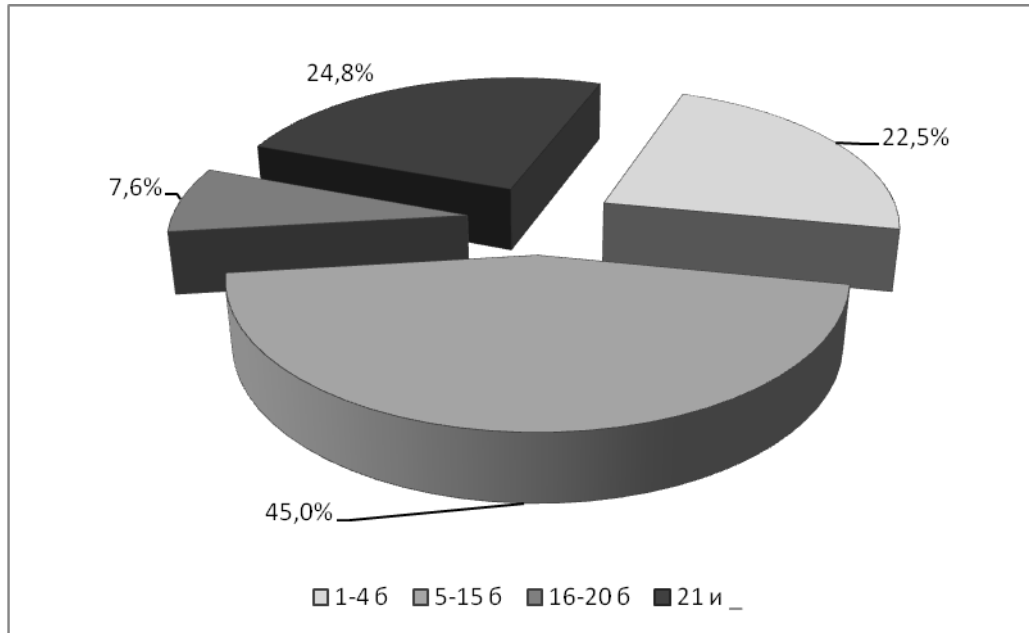


Рисунок 22 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS на момент госпитализации (n=1168)

По характеру распределения частот между группами выживших и умерших имеются статистически значимые различия ($\chi^2=468,242$, $p<0,0001$), которые распространяются на все четыре подгруппы (таблица 32).

В группе выживших больных по сравнению с группой умерших чаще наблюдался легкий (29,6% против 2,3%) и средне-тяжелый инсульт (54,7% против 17,4%), и наоборот, в группе умерших чаще зафиксирован тяжелый (11,8% против 6,1%) и крайне тяжелый инсульт (68,4% против 9,5%), при этом указанные различия являются статистически значимыми. В группе выживших больных чаще отмечены более низкие показатели по баллу NIHSS, соответствующие легкому и средне-тяжелому инсульту (суммарно 84,3%), а в группе умерших преобладают тяжелые и крайне тяжелые инсульты (80,2%).

Таблица 33 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших больных с ишемическим инсультом (n=945)

Оценка по NIHSS (в баллах)	Выжившие (n=760)			Умершие (n=185)			Итого (n=945)	
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%
1 гр. (1-4)	234	30,7	27,5-34,0	5	2,7	0,4-5,1	239	25,3
2 гр. (5-15)	423	55,7	52,1-59,2	30	16,2	10,9-21,6	453	47,9
3 гр. (16-20)	42	5,5	3,9-7,1	27	14,6	9,5-19,7	69	7,3
4 гр. (21 и более)	61	8,0	6,1-9,9	123	66,5	59,6-73,3	184	19,5

Среди больных с ИИ на момент госпитализации 25,3% имели легкий инсульт, 47,9% – средне-тяжелый инсульт, 7,3% – тяжелый инсульт, 19,5% – крайне тяжелый инсульт (таблица 33). Между группами выживших и умерших по характеру распределения частот также имеются статистически значимые различия ($\chi^2=375,789$, $p<0,0001$), которые распространяются на все подгруппы (таблица 33). В группе выживших больных по сравнению с группой умерших чаще имел место легкий (30,7% против 2,7%) и средне-тяжелый инсульт (55,7% против 16,2%). В группе умерших чаще наблюдался тяжелый (14,6% против 5,5%) и крайне тяжелый инсульт (66,5% против 8,0%), при этом указанные различия являются статистически значимыми (таблица 33). Таким образом, при ИИ в группе выживших преобладали легкие и средне-тяжелые инсульты (86,4%), а в группе умерших – тяжелые и крайне тяжелые инсульты (81,1%).

Среди больных с ВМК на момент госпитализации легкий инсульт имели 10,9% пациентов, средне-тяжелый инсульт – 32,7%, тяжелый инсульт – 10,9%, крайне тяжелый инсульт – 45,6% (таблица 34).

Таблица 34 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших больных с внутримозговым кровоизлиянием (n=147)

Оценка по NIHSS (в баллах)	Выжившие (n=75)			Умершие (n=72)			Итого (n=147)	
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%
1 гр. (1-4)	16	21,3	11,9-30,8	0	0,0	0,0-0,0	16	10,9
2 гр. (5-15)	33	44,0	32,6-55,4	15	20,8	11,3-30,4	48	32,7
3 гр. (16-20)	10	13,3	5,5-21,2	6	8,3	1,8-14,8	16	10,9
4 гр. (21 и более)	16	21,3	11,9-30,8	51	70,8	60,2-81,5	67	45,6

Между группами выживших и умерших по характеру распределения частот имеются статистически значимые различия (критерий Фишера 45,567, $p<0,0001$), которые распространяются почти на все подгруппы, за исключением 3 гр. (таблица 34).

В группе выживших больных по сравнению с группой умерших чаще зарегистрирован легкий (21,3% против 0,0%) и средне-тяжелый инсульт (44,0% против 20,8%), в группе умерших значительно чаще зафиксирован крайне

тяжелый инсульт (70,8% против 21,3%), при этом указанные различия являются статистически значимыми (таблица 34).

Тяжелый инсульт (NIHSS от 16 до 20 баллов) наблюдался с сопоставимой частотой в группах выживших и умерших (соответственно 13,3% и 8,3%, различия статистически не значимы). Тем не менее, при объединении для анализа групп с тяжелыми и крайне тяжелыми инсультами установлено, что в группе умерших также статистически значимо преобладают тяжелые и крайне тяжелые инсульты (умершие – 79,2%, 95% ДИ 69,6-88,7%; выжившие 34,7%, 95% ДИ 23,7-45,6%).

У больных с САК на момент госпитализации оценку NIHSS 1-4 балла имели 21,9%, 5-15 баллов – 18,8%, 16-20 баллов – 3,1%, более 20 баллов – 56,3%. Между группами выживших и умерших не выявлено статистически значимых различий, вероятно, вследствие малочисленности подгрупп (таблица 35).

Таблица 35 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших больных с субарахноидальным кровоизлиянием (n=32)

Оценка по NIHSS (в баллах)	Выжившие (n=12)			Умершие (n=20)			Итого (n=32)	
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%
1 гр. (1-4)	5	41,7	10,3-73,0	2	10,0	0,0-24,0	7	21,9
2 гр. (5-15)	3	25,0	0,0-52,5	3	15,0	0,0-31,7	6	18,8
3 гр. (16-20)	0	0,0	0,0-0,0	1	5,0	0,0-15,2	1	3,1
4 гр. (21 и более)	4	33,3	3,4-63,3	14	70,0	48,6-91,4	18	56,3

Среди больных с НИ легкий инсульт имели 2,3%, средне-тяжелый инсульт – 43,2%, тяжелый инсульт – 6,8%, крайне тяжелый инсульт – 47,7% (таблица 36).

Таблица 36 – Оценка неврологического статуса по шкале NIHSS при поступлении в стационар у выживших и умерших больных с недифференцированным инсультом (n=44)

Оценка по NIHSS (в баллах)	Выжившие (n=17)			Умершие (n=27)			Итого (n=44)	
	абс	%	95% ДИ	абс	%	95% ДИ	абс	%
1 гр. (1-4)	1	5,9	0,0-18,0	0	0,0	0,0-0,0	1	2,3
2 гр. (5-15)	14	82,4	62,8-100,0	5	18,5	3,2-33,9	19	43,2
3 гр. (16-20)	1	5,9	0,0-18,0	2	7,4	0,0-17,8	3	6,8
4 гр. (21 и более)	1	5,9	0,0-18,0	20	74,1	56,7-91,4	21	47,7

По характеру распределения частот между группами выживших и умерших не найдено статистически значимых различий, вероятно, вследствие малочисленности подгрупп. Однако, при объединении для анализа групп 1 и 2 (легкие и средне-тяжелые инсульты) и групп 3 и 4 (тяжелые и крайне тяжелые инсульты), было установлено, что легкие и средне-тяжелые инсульты наблюдаются чаще в группе выживших ($n=15$, 88,2%, 95% ДИ 71,7-100,0%) по сравнению с умершими ($n=5$, 18,5%, 95% ДИ 3,2-33,9%). И наоборот, тяжелые и крайне тяжелые инсульты чаще зафиксированы в группе умерших ($n=22$, 81,5%, 95% ДИ 66,1-96,8%) по сравнению с выжившими ($n=2$, 11,8%, 95% ДИ 0,0-28,3%).

Повторная оценка неврологических симптомов по шкале NIHSS проводилась в конце наблюдения (на 28 ± 2 день) (таблица 37).

Таблица 37 – Динамика NIHSS при различных типах инсульта у выживших больных ($n=864$)

Динамика NIHSS	Тип инсульта								Всего $n=864$)	
	ИИ ($n=760$)		ВМК ($n=75$)		САК ($n=12$)		НИ ($n=17$)			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
-1 (снижение)	734	96,6	66	88,0	12	100	16	94,1	828	95,8
0 (нет динамики)	22	2,9	4	5,3	0	0,0	1	5,9	27	3,1
+1 (увеличение)	4	0,5	5	6,7	0	0,0	0	0,0	9	1,0

Установлено, что у подавляющего большинства выживших пациентов отмечалось снижение балла NIHSS при всех типах инсульта: у 96,6% при ИИ, у 88% при ВМК, у 100% при САК, у 94,1% при НИ, при этом выявлены статистически значимые различия в характере распределения частот в группах (критерий Фишера 17,843, $p=0,005$). Отсутствие динамики наблюдалось при ИИ в 2,9%, при ВМК в 5,3%, 5,9% при НИ. В единичных случаях отмечено нарастание неврологических симптомов у выживших больных с ИИ и ВМК.

В группе выживших больных наблюдалось снижение медианы балла по шкале NIHSS при всех типах инсульта (таблица 38). При ИИ средний балл снизился с 9,0 (5,0; 20,0) до 4,0 (2,0; 13,0), при ВМК – с 18,0 (10,5; 24,0) до 12,0 (3,5; 17,0), при САК с 5,0 (3,0; 25,5) до 1,0 (0,0; 3,0), при НИ – с 20,0 (8,0; 25,0) до

13,0 (5,5; 16,5), при этом во всех группах различия между первичной и повторной оценкой были статистически значимыми ($p < 0,05$).

Таблица 38 – Динамика среднего значения NIHSS в баллах при различных типах инсульта у выживших больных (n=864)

Показатель	ИИ			ВМК			САК			НИ			Критерий Краскала-Уоллиса
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3	
NIHSS_1	9,0	5,0	20,0	18,0	10,5	24,0	5,0	3,0	25,5	20,0	8,0	25,0	79,173
NIHSS_2	4,0	2,0	13,0	12,0	3,5	17,0	1,0	0,0	3,0	13,0	5,5	16,5	30,897
NIHSS_delta	-4,0	-7,0	-2,0	-5,0	-8,5	-2,0	-5,0	-21,0	-2,5	-7,0	-9,0	-2,5	4,628
Критерий Вилкоксона	-23,476			-6,348			-2,937			-3,305			
p	,000			,000			,003			,001			

Примечание: NIHSS_1 – оценка при первичном осмотре, NIHSS_2 – оценка на 28±2 день. Здесь и далее: Me – среднее значение, Q1 – нижняя квартиль 25%, Q3 – верхняя квартиль 75%.

Проанализированы сроки госпитализации и их связь с тяжестью инсульта. Установлено, что 83% больных было госпитализировано в первые сутки от начала заболевания (в течение 6-ти часов – 37,9%, n=443), 14,7% – на 2-7 день, 2,3% – позже 7 дней (таблица 39, рис. 23), между группами имеются статистически значимые различия по характеру распределения частот встречаемости (критерий Фишера 62,607, $p < 0,0001$).

Таблица 39 – Сроки госпитализации в зависимости от оценки неврологического статуса по шкале NIHSS в баллах

Оценка по NIHSS (в баллах)	Срок госпитализации (1 – 0-1 д., 2 – 2-7 д., 3 – >7 д.)						Итого	
	1		2		3			
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
1 гр. (1-4)	185	19,1	66	38,4	12	44,4	263	22,5
2 гр. (5-15)	430	44,4	82	47,7	14	51,9	526	45,0
3 гр. (16-20)	81	8,4	8	4,7	0	0,0	89	7,6
4 гр. (21 и более)	273	28,1	16	9,3	1	3,7	290	24,8
Итого	969	83,0	172	14,7	27	2,3	1168	100,0

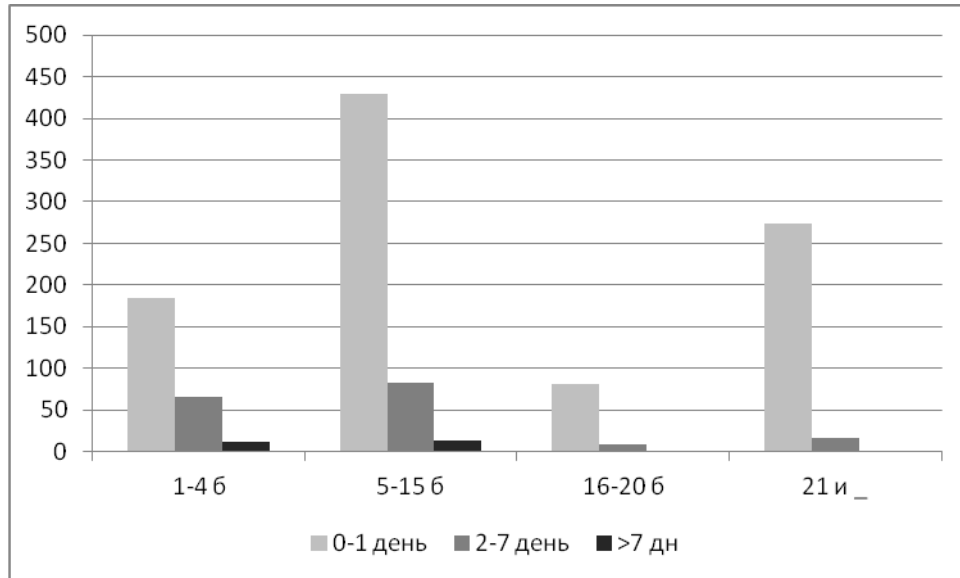


Рисунок 23 – Распределение больных в зависимости от сроков госпитализации и тяжести инсульта по шкале NIHSS в баллах в абсолютных цифрах (n=1168)

Большинство больных с тяжелым и крайне тяжелым инсультом госпитализированы в течение первых суток от начала заболевания (рисунок 23, 24). Одновременно, в группах больных легким и средне-тяжелым инсультом увеличивается удельный вес больных, госпитализированных в более поздние сроки (рисунок 24).

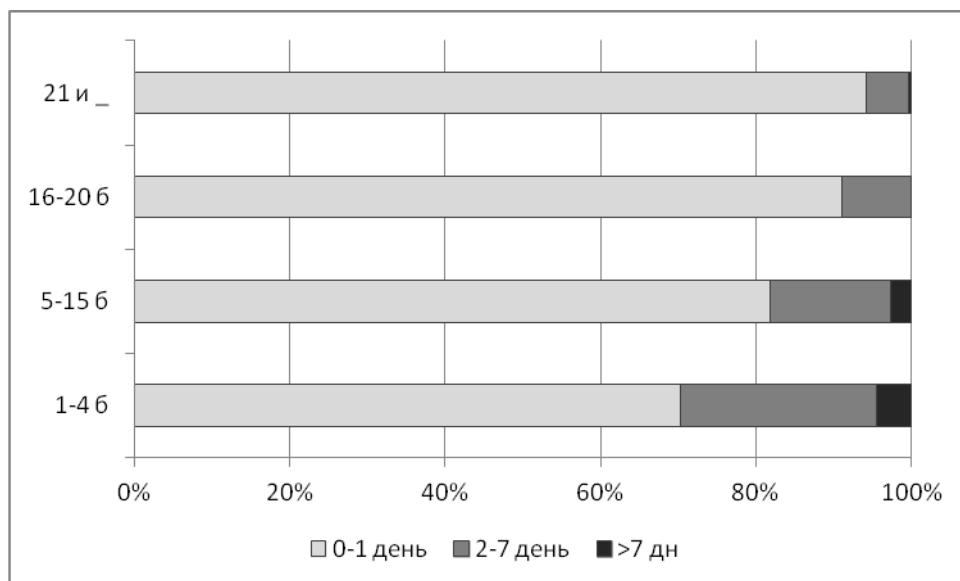


Рисунок 24 – Сроки госпитализации и оценка неврологического статуса по шкале NIHSS (n=1168)

Диапазоны распределения значения балла по шкале NIHSS отдельно для групп наблюдения (больные, госпитализированные в разные сроки) отображены на диаграмме (рисунок 25).

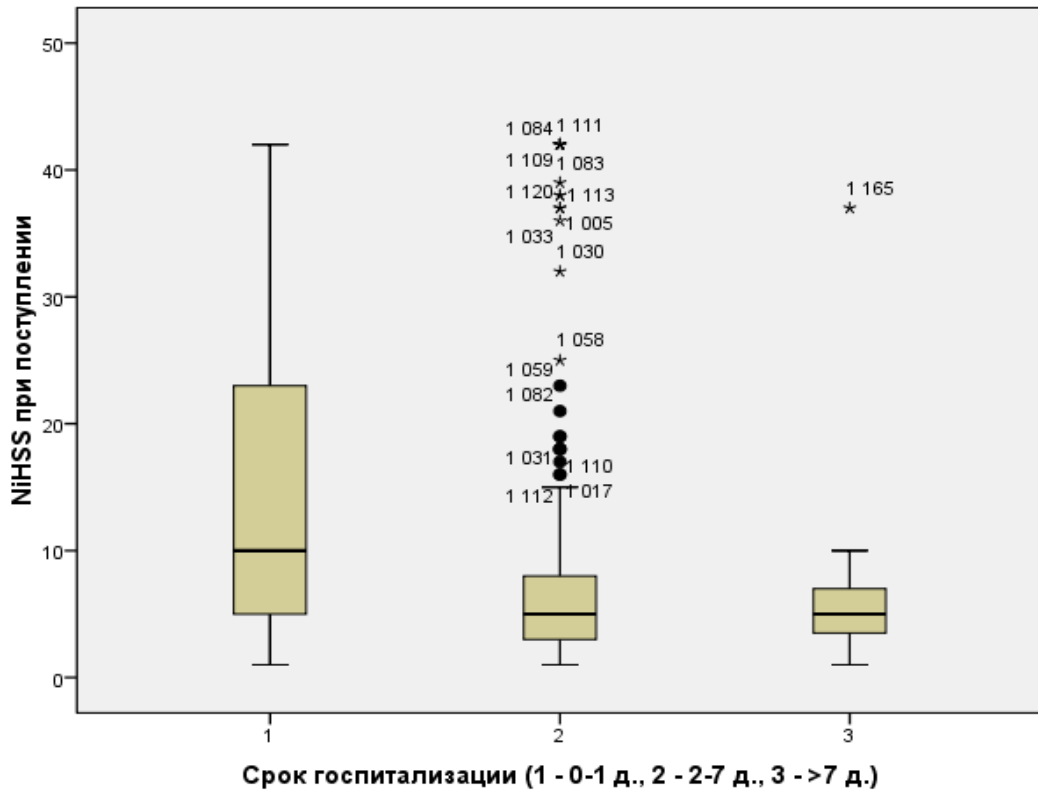


Рисунок 25 – Соотношение срока госпитализации и тяжести инсульта по шкале NIHSS (в баллах)

В группе больных, госпитализированных в 0-1 д. медиана балла по шкале NIHSS составила 10 (5; 23) баллов, с диапазоном от 1 до 42 баллов (рис. 25). При более поздних сроках госпитализации медиана составила соответственно 5 (3; 7) и 5 (3,5; 7). Различия между первой и двумя другими группами статистически значимые ($\chi^2 = 74,0$, $p < 0,0001$).

Сравнительный анализ сроков госпитализации показал, что при всех типах инсульта подавляющее большинство больных госпитализируются в первые сутки: при ИИ – 80,7%, при ВМК – 93,9%, при САК 93,8%, при НИ – 86,4% (таблица 40, рис. 26). По характеру распределения частот между группами по срокам

госпитализации имеются статистически значимые различия (критерий Фишера 20,223, $p=0,002$).

Таблица 40 – Сроки госпитализации при различных типах инсульта

Тип инсульта	Срок госпитализации (1 - 0-1 д., 2 - 2-7 д., 3 - >7 д.)					
	1		2		3	
	абс	%	абс	%	абс	%
Ишемический инсульт (n=945)	763	80,7	157	16,6	25	2,6
Внутричерепное кровоизлияние (n=147)	138	93,9	7	4,8	2	1,4
Субарахноидальное кровоизлияние (n=32)	30	93,8	2	6,3	0	0,0
Недифференцированный инсульт (n=44)	38	86,4	6	13,6	0	0,0
Итого (n=1168)	969	83,0	172	14,7	27	2,3

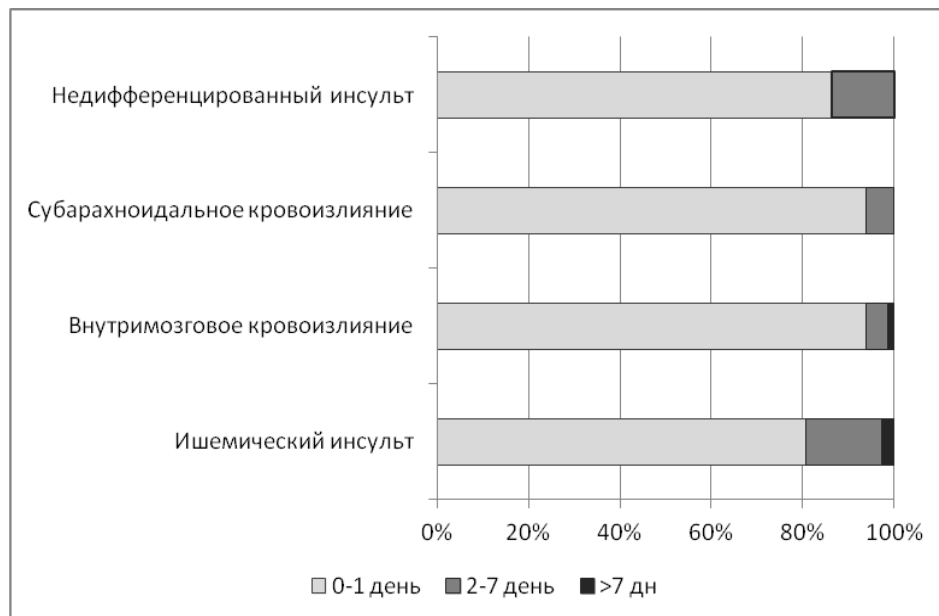


Рисунок 26 – Распределение больных при различных типах инсульта в зависимости от срока госпитализации

Таким образом, большинство больных были госпитализированы в течение 0-1 суток от начала заболевания, среди них преобладали пациенты с тяжелым и крайне-тяжелым инсультом.

4.4 Прогнозирование исхода инсульта

Сравнительный анализ групп выживших и умерших показал, что у умерших больных зафиксирована более высокая оценка по шкале NIHSS по сравнению с выжившими – соответственно 35,5 (18,0; 42,0) против 6,0 (4,0; 12,0) (таблица 41). В группе умерших пациентов также наблюдался более низкий балл по ШКГ в сравнении с выжившими – соответственно 8,0 (3,0; 11,0) против 15,0 (13,0; 15,0).

Таблица 41 – Некоторые клинические показатели в группах выживших и умерших больных (n=1168)

Показатель	Выжившие			Умершие			Статистика U Манна-Уитни	P
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
NIHSS (балл)	6,0	4,0	12,0	35,5	18,0	42,0	27770	,000
Шкала комы Глазго (балл)	15,0	13,0	15,0	8,0	3,0	11,0	29715	,000
Глюкоза (ммоль/л)	5,8	4,8	7,2	7,5	5,8	9,4	82817	,000
АД сист (мм рт.ст.)	160,0	140,0	170,0	160,0	130,0	180,0	129208	,673
АД диаст (мм рт.ст.)	90,0	80,0	100,0	90,0	80,0	100,0	130436	,855
АД среднее (мм рт.ст.)	112,7	100,0	123,3	110,8	96,7	126,7	129095	,658
ЧСС уд/мин.	80,0	73,0	88,0	88,0	76,0	100,0	98287	,000
Лимфоциты (%)	27	19	35	12	8	19	33673	,000
Нейтрофилы (%)	64	56	72	78	71	84	40695	,000
НЛИ	2,4	1,6	3,7	6,8	3,9	11,0	33326	,000
Холестерин (ммоль/л)	5	5	6	6	4	6	71283	,875
Триглицериды (ммоль/л)	1	1	2	1	1	2	66274	,867

Примечание: НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (отношение уровня нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови)

В группе умерших также отмечен более высокий уровень глюкозы в крови, соответственно – 7,5 (5,8; 9,4) против 5,8 (4,8; 7,2). Также наблюдался более высокий уровень нейтрофилов и пониженный уровень лимфоцитов, следствием чего было повышение нейтрофильно-лимфоцитарного индекса в группе умерших – соответственно 6,8 (3,9; 11,0) против 2,4 (1,6; 3,7). Все указанные выше различия были статистически значимыми.

У больных с ИИ в группе умерших также отмечена более высокая оценка по шкале NIHSS по сравнению с выжившими – соответственно 32,5 (18,0; 38,5) против 6,0 (4,0; 10,0) (таблица 42). Аналогично в группе умерших пациентов с ИИ

наблюдался более низкий балл по ШКГ в сравнении с выжившими – соответственно 8,0 (7,0; 11,0) против 15,0 (14,0; 15,0). В группе больных с ИИ у умерших отмечен более высокий уровень глюкозы в крови, соответственно – 7,4 (5,7; 9,5) против 5,7 (4,8; 7,1), а также более частый пульс – соответственно 90,0 (76,0; 106,0) против 80,0 (73,5; 88,0).

Таблица 42 – Некоторые клинические показатели в группах выживших и умерших больных с ишемическим инсультом (n=945)

Показатель	Выжившие			Умершие			Статистика U Манна-Уитни	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
NIHSS (балл)	6,0	4,0	10,0	32,5	18,0	38,5	13549	,000
Шкала комы Глазго (балл)	15,0	14,0	15,0	8,0	7,0	11,0	15660	,000
Глюкоза (ммоль/л)	5,7	4,8	7,1	7,4	5,7	9,5	43824	,000
АД сист (мм рт.ст.)	150,0	140,0	170,0	150,0	130,0	180,0	66686	,314
АД диаст (мм рт.ст.)	90,0	80,0	100,0	90,0	80,0	100,0	66021	,212
АД среднее (мм рт.ст.)	110,0	100,0	123,3	110,0	96,7	126,7	66591	,302
ЧСС уд/мин.	80,0	73,5	88,0	90,0	76,0	106,0	50233	,000

У больных с ВМК (таблица 43) наблюдались такие же статистически значимые различия между группами умерших и выживших по тем же показателям – оценка по шкале NIHSS (умершие 38,0, 18,0-42,0; выжившие 13,0; 6,5-18,0), по ШКГ (умершие 7,0; 3,0-11,0; выжившие 13,0; 9,5-15,0), по уровню глюкозы (умершие 7,1; 5,6-8,7; выжившие 5,8; 4,7-7,8), по ЧСС (умершие 88,0; 72,0-98,0; выжившие 80,0; 71,0-87,5).

Таблица 43 – Некоторые клинические показатели в группах выживших и умерших больных с внутримозговым кровоизлиянием (n=147)

Показатель	Выжившие			Умершие			Статистика U Манна-Уитни	p
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
NIHSS (балл)	13,0	6,5	18,0	38,0	18,0	42,0	925	,000
Шкала комы Глазго (балл)	13,0	9,5	15,0	7,0	3,0	11,0	1014	,000
Глюкоза (ммоль/л)	5,8	4,7	7,8	7,1	5,6	8,7	1944	,003
АД сист (мм рт.ст.)	160,0	140,0	180,0	170,0	150,0	200,0	2334	,154
АД диаст (мм рт.ст.)	100,0	80,0	100,0	100,0	90,0	100,0	2398	,213
АД среднее (мм рт.ст.)	120,0	103,3	126,7	123,3	106,7	133,3	2312	,131
ЧСС уд/мин.	80,0	71,0	87,5	88,0	72,0	98,0	2069	,014

В группе больных с САК (таблица 44) статистически значимые различия между группами умерших и выживших наблюдаются по баллу NIHSS (умершие 42,0; 14,5-42,0; выжившие 5,0; 3,0-39,0) и ШКГ (умершие 3,0; 3,0-11,0; выжившие 13,0; 6,0-14,5).

Таблица 44 – Некоторые клинические показатели в группах выживших и умерших больных с субарахноидальным кровоизлиянием (n=32)

Показатель	Выжившие			Умершие			Статистика U Манна-Уитни	P
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
NIHSS (балл)	5,0	3,0	39,0	42,0	14,5	42,0	66,500	,026
Шкала комы Глазго (балл)	13,0	6,0	14,5	3,0	3,0	11,0	60,500	,014
Глюкоза (ммоль/л)	6,8	5,4	7,7	7,6	5,4	10,6	93,500	,302
АД сист (мм рт.ст.)	170,0	142,5	190,0	140,0	130,0	177,5	79,000	,106
АД диаст (мм рт.ст.)	90,0	80,0	100,0	80,0	75,0	95,0	91,500	,260
АД среднее (мм рт.ст.)	116,7	100,8	130,0	100,0	96,7	122,5	83,000	,147
ЧСС уд/мин.	80,0	68,0	87,0	81,0	72,0	94,5	96,000	,465

У группе с НИ (таблица 45) статистически значимые различия между группами выживших и умерших наблюдаются по следующим показателям: балл по NIHSS и по ШКГ, уровень глюкозы в крови.

Таблица 45 – Некоторые клинические показатели в группах выживших и умерших больных с недифференцированным инсультом (n=44)

Показатель	Выжившие			Умершие			Статистика U Манна-Уитни	P
	Me	Q1	Q3	Me	Q1	Q3		
NIHSS (балл)	7,0	5,0	11,5	38,5	19,5	42,0	39,000	,000
Шкала комы Глазго (балл)	15,0	13,5	15,0	7,0	3,0	10,5	30,000	,000
Глюкоза (ммоль/л)	6,7	5,6	8,6	8,1	6,9	11,4	133,500	,027
АД сист (мм рт.ст.)	140,0	130,0	155,0	145,0	130,0	175,0	186,000	,349
АД диаст (мм рт.ст.)	80,0	80,0	87,5	90,0	80,0	100,0	174,000	,204
АД среднее (мм рт.ст.)	101,7	96,7	108,3	108,3	98,3	123,3	177,000	,250
ЧСС уд/мин.	84,0	77,0	100,0	87,0	80,0	102,0	207,000	,677

Диагноз инсульта верифицирован при КТГ/МРТ у 93,8% (n=1096), при аутопсии у 2,3% (n=28).

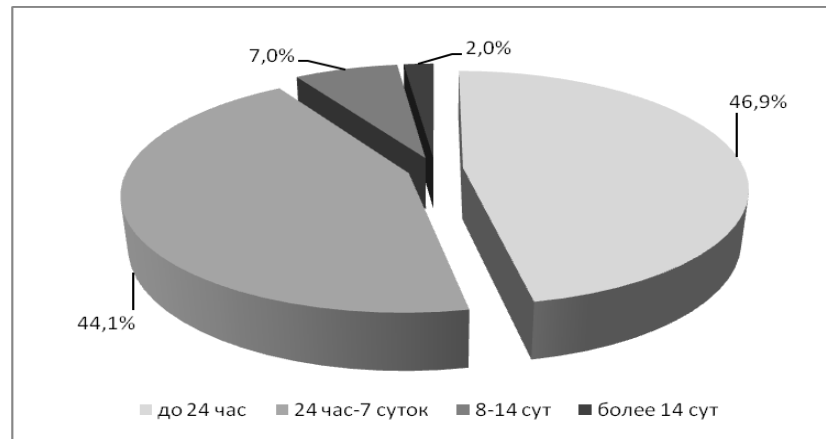


Рисунок 27 – Сроки выполнения КТГ головного мозга (n=1096)

При этом в течение первых суток КТГ выполнена у 46,9% (n=514), в срок 24 час.-7 суток – у 44,1% (n=483), в течение 8-14 сут. – у 7% (n=77), в срок более 14 дней – у 2% (n=22) (рисунок 27).

Ультразвуковое исследование сосудов брахиоцефальной области выполнено у 22,3% пациентов (n=260).

Проанализированы результаты ЭКГ, выполненной в момент госпитализации (n=1168). Изучены следующие признаки: наличие гипертрофии левого желудочка, нарушения сердечного ритма и проводимости, наличие ишемических и рубцовых изменений в миокарде (таблица 46).

Таблица 46 – Изменения ЭКГ в группах выживших и умерших (оба пола)

Исследуемый признак	Всего n=1168		Выжившие n=864		Умершие n=304		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
Гипертрофия левого желудочка	876	75,0	636	73,6	240	78,9	3,415	0,011
Синусовая тахикардия	260	22,3	157	18,2	103	33,9	75,544	<0,001
Синусовая брадикардия	84	7,2	68	7,9	16	5,3	75,544	<0,001
Фибрилляция предсердий	217	18,6	139	16,1	78	25,7	75,544	<0,001
Экстрасистолия	99	8,5	66	7,6	33	10,9	75,544	<0,001
Нарушения проводимости	264	22,6	193	22,3	71	23,4	0,133	0,059
Ишемические, рубцовые изменения миокарда	147	12,6	110	12,7	37	12,2	3,4192	0,064

На основании статистического анализа установлено, что со смертельным исходом ассоциируются следующие ЭКГ – признаки: гипертрофия левого желудочка, а также нарушения сердечного ритма – синусовая тахикардия,

экстрасистолия, фибрилляция предсердий, различия между подгруппами выживших и умерших являются статистически значимыми.

Проанализирована распространенность гипергликемии (уровень глюкозы более 5,5 ммоль/л натощак) и ее влияние на развитие смертельного исхода, результаты статистического анализа представлены в таблице 47.

Таблица 47 – Распространенность гипергликемии в группах выживших и умерших (оба пола)

Группа	Всего n=1168		Выжившие n=864		Умершие n=304		критерий χ^2	p
	абс	%	абс	%	абс	%		
ИИ	472	49,9	342	44,9	130	70,7	39,181	,000
ВМК	82	55,8	34	45,3	48	66,7	6,778	,013
САК	22	68,8	8	66,7	14	70,0	0,039	1,00
НИ	34	77,3	9	56,3	25	89,3	6,327	,022
Все инсульты	610	52,2	393	45,5	217	71,4	60,438	,000

Установлено, что гипергликемия наблюдается у 52,2% пациентов, чаще ассоциируется со смертельным исходом (выжившие – 45,5%, умершие – 71,4%, $\chi^2=60,438$, $p<0,0001$). Такие же статистически значимые различия распространяются на подгруппы больных с ИИ, ВМК и НИ. В группе больных с САК гипергликемия встречается с сопоставимой частотой как у выживших, так и у умерших пациентов.

С целью прогнозирования выживаемости, выявления наиболее значимых факторов, определяющих смертельный исход, проведен бинарный логистический регрессионный анализ методом включения всех переменных в модель. Полученная модель статистически значима (объединенный тест коэффициентов модели $\chi^2 =475,290$, $p<0,001$). Переменные, включенные на шаге 1: возраст на момент инсульта (лет), NIHSS при поступлении (балл), Шкала комы Глазго при поступлении (балл), НЛИ, ССЗ (да/нет), фибрилляция предсердий (да/нет), сахарный диабет (да/нет), гипергликемия (да/нет) (таблица 48).

Таблица 48 - Результаты регрессионного анализа (конечная модель)

Переменная	Коэффициент модели	p	Отношение шансов	95% ДИ
Возраст на момент инсульта (лет)	,004	,665	1,004	0,985-1,025
NIHSS при поступлении (балл)	,075	,001	1,078	1,032-1,127
ШКГ при поступлении (балл)	-,141	,080	,858	0,742-1,017
НЛИ	,093	,000	1,097	1,054-1,142
Сердечно-сосудистые заболевания (да/нет)	,485	,066	1,624	0,968-2,726
Фибрилляция предсердий (да/нет)	,063	,817	1,065	0,327-1,807
Сахарный диабет (да/нет)	,536	,041	1,710	1,022-2,861
Гипергликемия (да/нет)	,614	,006	1,848	1,198-2,852

В результате статистического анализа получена информация об отношении шансов неблагоприятного исхода для каждого предиктора. Например, наличие гипергликемии увеличивает шансы неблагоприятного исхода в 1,85 раз (95% ДИ 1,2-2,9), наличие СД — в 1,7 раз (95% ДИ 1,0-2,9), увеличение НЛИ на 1 повышает шансы неблагоприятного исхода на 9,7% (95% ДИ 1,05-1,14), увеличение NIHSS при поступлении на 1 балл увеличивает шансы неблагоприятного исхода на 7,8% (95% ДИ 1,03-1,13) (таблица 48).

В уравнение модели включены только те признаки, которые оказались статистически значимыми с учетом коэффициентов модели (таблица 48). Уравнение логистической регрессионной модели выглядит следующим образом:

$$\text{Вероятность летального исхода к 28 дню} = 1 / (1 + \exp^{(-z)}),$$

где $z = 0,075 \times \text{NIHSS при поступлении} + 0,093 \times \text{НЛИ} + 0,536 \times \text{СД}$ (код 1-есть, 0-нет) $+ 0,614 \times \text{Гипергликемия}$ (код 1-есть, 0-нет); \exp = число Эйлера ($e = 2,7182\dots$).

Например, если у пациента оценка по шкале NIHSS=10 баллов, НЛИ=1,5, СД – 1, гипергликемия – 1, то вероятность летального исхода составит 0,88. Вероятность события может меняться в пределах от 0 до 1, при этом, чем ближе к 0, тем меньше вероятность события, чем ближе к 1 – тем выше. Точкой деления традиционно считается значение 0,5. Если вероятность события

больше 0,5, то прогноз будет звучать как "вероятно, событие произойдет", если меньше 0,5 – "вероятно, событие не произойдет".

В данном случае прогнозируемым событием является летальный исход. Так как рассчитанная вероятность равна 0,88, прогноз для пациента неблагоприятный - более вероятен летальный исход.

Для проверки достоверности полученной модели выполнен ROC-анализ (рис. 28). Чувствительность модели составила 62% (доля правильно классифицированных неблагоприятных прогнозов), специфичность 94,2% (доля правильно классифицированных благоприятных прогнозов), доля правильно классифицированных наблюдений составила 87,2%.

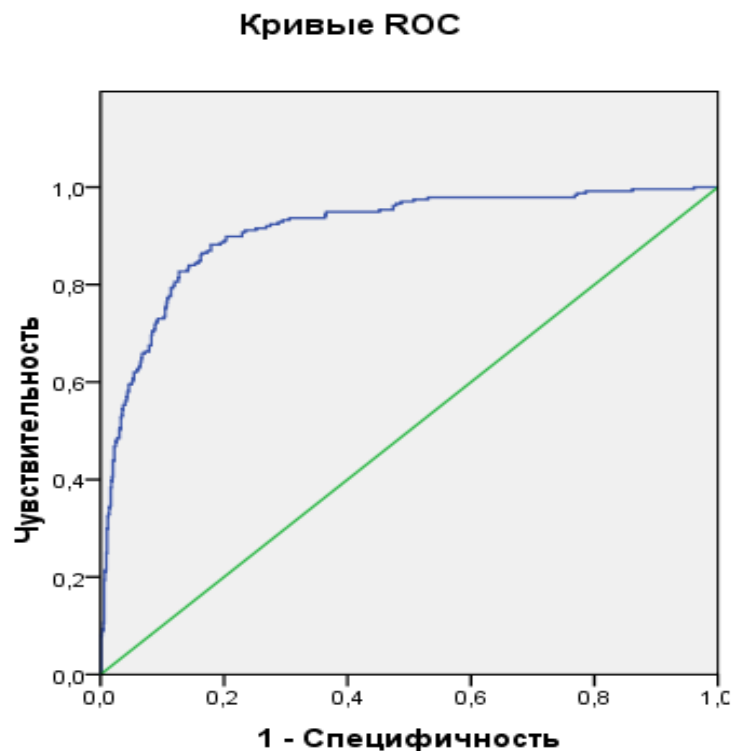


Рисунок 28 – Кривые ROC, отображающие нулевую гипотезу (прямая линия) и значения уравнения логистической регрессионной модели у больных инсультом (n=1168)

Площадь под ROC-кривой (AUC), равная 0,911 (95% ДИ 0,890-0,933), характеризует данное уравнение как диагностически значимое для предсказания вероятности летального исхода в течение 28 дней от начала инсульта. Данное уравнение аналогичным образом можно использовать для предсказания

вероятности исхода как ИИ (AUC=0,911, 95% ДИ 0,890-0,941), так и при ВМК (AUC=0,884, 95% ДИ 0,827-0,940).

Таким образом, проведенный анализ показал, что большинство госпитализированных больных следует отнести к категории тяжелых ввиду выраженности нарушений сознания, неврологического дефицита, отклонений в функционировании сердечно-сосудистой системы и гомеостаза. У каждого второго больного наблюдалось угнетение сознания, из них в половине случаев – кома. По степени выраженности неврологических симптомов только 22,5% заболевших имели легкий инсульт, у каждого третьего больного наблюдался тяжелый или крайне тяжелый инсульт. В группе больных с ВМК и САК тяжелый и крайне тяжелый инсульт наблюдался более, чем в половине случаев.

Летальный исход ассоциировался с более высоким баллом по шкале NIHSS и более низким – по ШКГ. Следовательно, тяжесть инсульта, выраженность неврологических симптомов, количественным выражением которых является балл NIHSS, является определяющим в развитии смертельного исхода в остром периоде. В проведенном нами исследовании был высокий уровень прижизненной верификации диагноза – нейровизуализация проведена в 93,8% случаев, из них почти в половине случаев – в течение первых суток. Установлено также, что подавляющее число больных (83%) было госпитализировано в течение первых суток от начала инсульта, в оптимальные для лечения сроки. С летальным исходом также ассоциировалось наличие гипергликемии и увеличение НЛИ, нарушения сердечного ритма.

По результатам регрессионного анализа установлены основные клинические предикторы неблагоприятного исхода – гипергликемия (ОШ 1,85), СД (ОШ 1,7), уровень НЛИ (увеличение на 1 повышает шансы неблагоприятного исхода на 9,7%), балл по NIHSS (увеличение на 1 балл увеличивает шансы неблагоприятного исхода на 7,8%).

ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Представляет интерес сравнение полученных данных с результатами других исследований по проблеме инсульта, а также выявление признаков, присущих инсультам в нашем регионе. В проведенное исследование включались сведения только о госпитализированных больных, однако, учитывая традиционно высокий уровень госпитализации в Северске, выявленные закономерности могут отражать ситуацию по инсульту во всей популяции.

Регистры, проведенные ранее в различных странах, показали, что заболеваемость инсультом не только не снижается, но и имеет тенденцию к росту. Это объясняется демографическими условиями в большинстве стран мира и высокой распространенностью сосудистых ФР [153, 247].

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что на протяжении трех лет число инсультов и распределение больных по полу и возрасту оставались практически неизменными, а различия между группами статистически не значимыми. Это не является случайным и означает, что при имеющейся демографической ситуации указанные соотношения сохранятся длительное время. Проведенное в 2014 г. дополнительное исследование по методу госпитального регистра продемонстрировало, что абсолютное число больных, госпитализированных по поводу инсульта, увеличилось, и ежегодно в Северске следует ожидать не менее 410-420 инсультов.

Известно, что возраст является независимым ФР инсульта [187, 198]. В проведенном нами исследовании средний возраст заболевших составил 68,0 лет (у мужчин $65,3 \pm 10,53$ лет, у женщин – $70,8 \pm 10,83$ лет), что сопоставимо с данными популяционных и госпитальных регистров в США (69,2 г.), но несколько больше, чем в России (у мужчин – 63,72 и у женщин – 68,57 лет) [49, 81]. Лица 65 лет и старше составили 66,3% всех больных. При дополнительном анализе данных 2014 г. установлено статистически значимое увеличение среднего возраста заболевших до $70,0 \pm 11,9$ лет, что произошло за счет группы заболевших женщин, возраст которых увеличился, а возраст мужчин остался неизменным. Также несколько

увеличился и удельный вес старших возрастных групп до 68,4%, что может косвенно отражать демографические особенности популяции Северска, а именно высокий удельный вес лиц пожилого и старческого возраста.

Структура инсультов за три года также оставалась неизменной, в ней преобладали ИИ (80,9%), меньший удельный вес имели ВМК (12,6%), САК (2,7%), НИ (3,8%). Это согласуется с результатами большинства исследований, касающихся больных европеоидной расы [19] и совпадает с общероссийскими [68] и региональными (Новосибирск, Красноярск) показателями [71]. В то же время, сравнение данных бывает затруднено из-за отсутствия нейровизуализации.

Наши данные 2014 г. позволили более точно судить о структуре инсультов в результате высокого процента нейровизуализации, составившего 99,6%, благодаря круглосуточной работе компьютерного томографа. Увеличилось как абсолютное число ИИ, так и их удельный вес в структуре всех инсультов (88,9%), удельный вес ВМК несколько снизился по сравнению с 2006-2008 г.г. (7,8%), но различия не достигают уровня статистической значимости, удельный вес САК в 2014 г. остался практически неизменным, а частота НИ стала минимальной. Таким образом, произошло перераспределение структуры инсульта в пользу уточненных форм.

В настоящее время проведение КТГ при подозрении на инсульт является общепринятым правилом, без нейровизуализации точная диагностика представляется немислимой. В то же время, это исследование доступно далеко не всем пациентам, госпитализированным в стационар по поводу инсульта. Например, только три четверти из обследованных 886 больниц Евросоюза, принимающих пациентов с инсультом, имели круглосуточную нейровизуализацию [230]. В Иркутске по данным госпитального регистра, КТГ выполнена в 64% случаев [4], в Республике Коми только половине больных, зарегистрированных с ИИ, проводилась нейровизуализация [18].

В проведенном нами исследовании диагноз верифицирован при КТГ/МРТ у 93,8%, при этом у 46,9% – течение первых суток. Нами проанализировано, насколько точной может быть диагностика характера инсульта на основании

только клинических данных. Выявлено, что тип инсульта при первичном осмотре до проведения нейровизуализации правильно был установлен только у 69,9% пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования, проведенного на базе одной из ведущих клиник г. Москвы, где точность установления диагноза типа инсульта до нейровизуализации составила 72,2% [14].

Таким образом, на основании только клинических данных, без проведения нейровизуализации, каждому третьему больному точный диагноз (тип инсульта) не может быть установлен даже в учреждениях, где имеется большой опыт в диагностике инсульта, где больные с инсультом госпитализируются ежедневно и где достаточно высокий уровень верификации диагноза при компьютерной томографии.

Первые итоги работы сосудистых центров выявили ряд проблем в нейровизуализации, а именно – необходимость дублирующей аппаратуры. В Санкт-Петербурге в сосудистых центрах время простоя томографов из-за поломок составило более 12 месяцев в году [52].

Бесперебойная работа аппарата КТГ – залог не только своевременной правильной диагностики характера инсульта для проведения специфического лечения, но и возможности выявления заболеваний, имеющих схожую клиническую картину, в первую очередь – травматического и опухолевого поражения головного мозга.

Показатели летальности при инсультах варьируют в разных странах и зависят как от методики подсчета (летальность в первые 28 дней или летальность в пределах срока госпитализации, стандартизованные показатели или нет), так и от уровня оказания медицинской помощи.

В России по данным национального регистра инсульта общая летальность при инсульте составляет 25,3% [20], а в сосудистых отделениях показатели летальности значительно ниже: в Татарстане в среднем 13,2% [38], в Рязанской области – 19,1% [28]. Еще ниже стандартизованные показатели госпитальной летальности в странах Евросоюза: при ИИ – 4,7%, при ВМК – 18,6% [124].

В проведенном нами исследовании показатель летальности заметно выше и составил 26,0%, в т.ч., при ИИ – 19,6%, при ВМК – 49%, при САК – 62,5% и НИ – 61,4%, различия между группами мужчин и женщин статистически не значимые. При ИИ летальность увеличивается с возрастом, однако только между возрастными группами 55-64 г. и 65-74 г. имеются статистически значимые различия. При ВМК и САК между возрастными группами нет значимых отличий. Тем не менее, среднее время дожития в более старшей возрастной группе меньше, чем в группе до 60 лет ($p < 0,0001$).

Дополнительный анализ показателей летальности в 2014 г. продемонстрировал снижение общей летальности до 19,6%, при этом показатели летальности при уточненных видах инсульта остались сопоставимыми с данными 2006-2008 г.г., а различия между ними – незначимыми (летальность при ИИ – 16,7%, ВМК – 41,7%, при САК – 53,8%).

Наступление смертельного исхода в ранние сроки инсульта (0-7 дней) происходит, как правило, вследствие прямого повреждения мозга, сопутствующего отека и косвенно свидетельствует о тяжести инсульта [19, 245]. По нашим данным, наиболее резкое выбывание пациентов из исследования вследствие летального исхода при ИИ и ВМК зафиксировано в первые 7-10 дней от начала инсульта, что свидетельствует как о преобладании тяжелых инсультов, так и о недостатках оказания помощи в острейшую фазу инсульта.

На основании статистического анализа нами установлено, что в каждый любой год исследования показатели летальности не различаются между собой. Это означает, что при отсутствии радикальных изменений в организации помощи больным в остром периоде инсульта летальность будет оставаться на прежнем высоком уровне.

Повторные инсульты в нашем исследовании составили 22,5%, что соответствует данным ранее проведенных регистров [19]. При этом частота повторного инсульта в подгруппах мужчин и женщин сопоставимая, а наличие инсульта в анамнезе не влияет на риск смертельного исхода.

Распространенность ФР и их влияние на риск смертельного исхода инсульта в обследованной когорте больных сопоставима с опубликованными данными ранее проведенных регистров, хотя и имеет свои особенности.

Полученные данные свидетельствуют о том, что самым важным ФР инсульта является АГ, которая наблюдается у 93,9% больных и одинаково часто распространена в группах мужчин и женщин. В 2014 г. распространенность АГ еще более увеличилась и достигла 97,2%, что вероятно обусловлено увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста.

Это согласуется со всеми проведенными ранее исследованиями, свидетельствующими о тесной взаимосвязи между инсультом и АГ [48, 61, 65, 69, 144, 177, 210, 233].

В исследованной когорте непосредственного влияния АГ на показатель летальности не выявлено, что может быть объяснено очень высокой распространенностью данного ФР.

В нашей стране гипертонией страдает более 40% взрослого населения. В последнее десятилетие борьбе с АГ уделяется пристальное внимание со стороны медицинского сообщества России. Результатом этих усилий стало повышение эффективности лечения гипертонии до 30% (в США он составляет 56% и является наиболее высоким в мире), а также позитивные изменения в показателях смертности населения от болезней системы кровообращения в т.ч., от инсульта [61].

Сердечно-сосудистые заболевания (без ФП) также тесно связаны с инсультом и включают в себя острые и хронические формы ИБС, клапанные пороки сердца ревматической и атеросклеротической этиологии, кардиомиопатии. Они могут быть причиной инсульта или утяжеляют его течение.

В проведенном нами исследовании частота ССЗ составила 48,6% (у мужчин – 46,3%, у женщин – 51,1%), а в 2014 г. наблюдалось дальнейшее увеличение значимости этого ФР – ССЗ зарегистрированы у 66,2% больных с инсультом.

Эти данные согласуются с результатами ранее проведенных исследований, показавших четкую связь ИБС с увеличением риска инсульта. В популяционном

исследовании ФР инсультов, проведенном в Новосибирске, ИБС по значимости занимала третье место после АГ и гипертрофии левого желудочка [71]. Имеются многочисленные данные о тесных функциональных связях кровоснабжения мозга и сердца, ввиду чего инсульт и заболевания сердца взаимно отягощают друг друга [13, 24]. Чаще же клинические проявления ИБС в остром периоде инсульта маскированы тяжестью основного заболевания, что делает особенно важным проведение суточного холтеровского мониторирования и ультразвукового исследования сердца и сосудов [24, 159].

В проведенном нами исследовании частота заболеваний сердца с высокой степенью достоверности преобладала в группе умерших пациентов, как среди мужчин, так и среди женщин, а риск смертельного исхода составил 2,18 (у мужчин $OR=1,75$, у женщин $OR=2,68$). Кардиальная патология в ряде случаев определяет исход инсульта, часто являясь непосредственной причиной смерти.

Распространенность ФП в обследованной когорте больных составила 24,3% со статистически значимым преобладанием в группе женщин (у мужчин – 20,9%, у женщин – 27,9%). Эта частота сопоставима с результатами исследований в России и Великобритании, по данным которых ФП встречается у каждого пятого больного с инсультом [12, 19, 68].

Частота ФП в популяции увеличивается среди лиц пожилого возраста и в будущем, учитывая демографическую ситуацию в Северске, ее роль в возникновении инсульта также будет возрастать. Например, по данным 2014 г. частота ФП у больных с инсультом увеличилась до 30,3%, хотя различия с данными 2006-2008 г.г. статистически не значимые. Во многих случаях ФП протекает бессимптомно, и больные не получают адекватной терапии. При этом доказано, что в остром периоде инсульта при холтеровском мониторировании у каждого двадцатого больного выявляются пароксизмы ФП [174].

По нашим данным, ФП повышает риск смертельного исхода в 2,35 раза (у мужчин $OR=2,55$, у женщин $OR=2,12$). Это согласуется с мнением международных экспертов о более тяжелом течении инсульта с сопутствующей

ФП, двукратном повышении риска смертельного исхода и высоком риске повторного, более тяжелого инсульта [12].

Диабет является одним из важнейших ФР инсульта. Распространенность СД у больных инсультом по разным данным составляет от 14% до 25% [210]. В изученной когорте СД зарегистрирован у 17,3% больных, почти в два раза чаще у женщин по сравнению с мужчинами (соответственно 23,9% и 11,1%). Согласно прогноза экспертов, распространенность СД 2 типа в ближайшее десятилетие будет увеличиваться, а его роль в возникновении инсульта возрастать [72, 145]. Для примера, по данным регистра 2014 г. СД зарегистрирован уже у 21,1% больных, имеется нарастание частоты СД, хотя различия и не являются статистически значимыми. Именно с ростом СД связывают наблюдаемое в ряде популяций омоложение инсульта, когда лица с СД имеют другие ФР, такие как гипертензия, повышенный уровень холестерина, избыточную массу тела [123].

По нашим данным, частота СД в группе умерших была выше (умершие – 23,0%, выжившие – 15,3%). Такие же статистически значимые различия распространяются на подгруппы мужчин и женщин. СД повышает риск смертельного исхода в 1,66 раза (у мужчин ОР=1,53, у женщин ОР=2,68). Эти результаты согласуются с многочисленными исследованиями ФР инсульта, в которых показана роль СД в возникновении неблагоприятного исхода инсульта [115, 210].

В ряде исследований показано, что гипергликемия, наблюдаемая в остром периоде инсульта даже при отсутствии СД с частотой около 60%, тесно связана с более обширными очагами инсульта и с плохим функциональным прогнозом [178]. В проведенном нами исследовании получены сходные данные: гипергликемия выявлена у 52,2% пациентов и ассоциируется с более частым смертельным исходом (выжившие – 45,5%, умершие – 71,4%, $p < 0,0001$) как при ИИ, так и при ВМК. В остром периоде инсульта для снижения летальности необходимы контроль и коррекции гипергликемии, что возможно лишь в условиях палат интенсивной терапии.

Сравнить частоту ДЛП в различных исследованиях затруднительно, т.к. в большинстве международных регистров речь идет об уровне холестерина более 6,5 ммоль/л, соответствующего высокому риску развития атеросклероза [68, 71, 210, 245]. Такой уровень холестерина наблюдается приблизительно у 20% населения России [13].

Наибольшее внимание привлекает повышение уровня не только общего холестерина, но и его фракции – ЛПНП [143]. Именно их снижение, как показали многочисленные рандомизированные контролируемые исследования, способствует уменьшению сердечно-сосудистого риска [45].

В проведенном нами исследовании критерием ДЛП, в соответствии с требованиями программы «Госпитальный регистр инсульта», считался уровень холестерина, превышающий норму (более 5,2 ммоль/л). Частота ДЛП составила 40,8%, в том числе у мужчин – 33,4%, у женщин – 48,6%, различия не значимые. Не установлено непосредственного влияния ДЛП на риск возникновения смертельного исхода инсульта (OR=0,68). Средний уровень холестерина (медиана) в группе выживших составил 5 ммоль/л (5; 6), в группе умерших 6 ммоль/л (4; 6). В исследовании 2014 г. выявлен статистически значимый рост распространенности ДЛП у больных с инсультом – 61%, что может быть связано с улучшением лабораторной диагностики, повышением доступности данного исследования, благодаря внедрению федеральных стандартов.

Коррекция ДЛП должна начинаться в молодом возрасте и предусматривает изменение характера питания и повышение двигательной активности. Особенно это актуально для лиц, имеющих высокий риск ССЗ, когда дополнительно необходима долгосрочная фармакотерапия [106].

Курение является одним из важнейших модифицируемых ФР, распространенность которого среди обследованных нами больных составила 26,1%. В группе мужчин распространенность курения была почти в 10 раз выше по сравнению с группой женщин (соответственно мужчины 46,5%, женщины – 4,4%). Такое соотношение вообще характерно для населения России, где, согласно данным European Society of Cardiology, распространенность курения у

мужчин является наиболее высокой среди европейских стран и составляет 60% [124]. В то же время, учитывая рост курения среди женщин, а также у подростков, значение этого ФР в развитии сосудистых событий, в т.ч., инсульта, будет сохраняться [129]. Для снижения роли этого ФР в риске развития инсульта необходим комплекс мер на популяционном уровне, таких как защита некурящих от табачного дыма, запрет курения в общественных местах, снижение ядовитых свойств табачных изделий, а также медикаментозное лечение и психотерапевтическая поддержка лиц, желающих отказаться от курения [241].

Коррекция указанных ФР способствует снижению риска инсульта и других сосудистых событий, однако, большинство людей мало информированы об их индивидуальном риске, особенно, это касается лиц трудоспособного возраста, не имеющих жалоб на здоровье. Между тем было установлено, что большинство больных, не знающих о существовании у них АГ или СД 2 типа, уже имели поражение органов-мишеней, а ФП у лиц пожилого возраста может длительное время протекать бессимптомно. Поэтому в настоящее время возрастает роль всех медицинских служб, с которыми контактирует население по поводу острых заболеваний и травм, в выявлении сосудистых ФР (скрининг АД, гликемии, пульса), в направлении на лечение гипертензии и диабета, помощи в решении других значимых проблем, таких как курение, злоупотребление алкоголем и ИМТ [134].

В настоящее время признано, что лечение инсульта необходимо проводить в стационаре, куда больной должен быть доставлен в максимально короткие сроки [20]. В проведенном исследовании в первые сутки от начала заболевания было госпитализировано 83% больных, из них около половины – в первые 6 часов, на 2-7 день – 14,7%, позже 7 дней – 2,3%, что свидетельствует о настороженности в отношении симптомов инсульта и населения, и врачей скорой помощи. Сроки госпитализации, а также время от двери до иглы (door-to-needle time) являются индикаторами качества оказания медицинской помощи, однако они имеют смысл при наличии правильно организованного госпитального этапа.

Для планирования объемов медицинской помощи при инсульте необходимо знать, какова тяжесть инсультов в данном регионе. Предполагается, что в снижении смертности при инсульте, наблюдаемом в развитых странах, определенную роль играет уменьшение заболеваемости тяжелым инсультом и возрастание удельного веса лакунарных поражений. В то же время, детализация по частоте патологических типов инсульта, в частности, подтипов ишемического инсульта, часто является недоступной. В литературе имеются отдельные ссылки на тяжесть инсультов с оценкой по стандартизованным шкалам [1, 19].

В изученной когорте на момент госпитализации 31,7% больных имели умеренно выраженные и выраженные расстройства сознания, 18,3% - коматозное состояние. По оценке NIHSS легкий инсульт (1-4 балла) имели 22,5% заболевших, средне-тяжелый инсульт (5-15 баллов) – 45%, тяжелый инсульт (16-20 баллов) – 7,6%, крайне тяжелый инсульт (21 балл и более) – 24,8% пациентов.

Было установлено, что в группе умерших больных чаще зарегистрирован тяжелый и крайне-тяжелый инсульт по сравнению с группой выживших (81,5% против 11,8%), и наоборот, в группе выживших больных чаще зафиксирован средне-тяжелый и легкий инсульт по сравнению с группой умерших (88,2% против 18,5%). Среднее значение балла по шкале NIHSS у выживших составило 6,0 (4,0; 12,0), у умерших 35,5 (18,0; 42,0).

Таким образом, каждый второй больной был доставлен в стационар с нарушениями сознания, из них около половины – в коме. У каждого третьего больного наблюдался крайне-тяжелый и тяжелый инсульт (32,4%), около половины имели средне-тяжелый инсульт (45%) и только у каждого пятого пациента (22,5%) был зафиксирован легкий инсульт.

Это означает, что в регионе среди инсультов тяжелые и крайне тяжелые формы имеют достаточно высокий удельный вес, что сопряжено с высокой летальностью и постинсультной инвалидизацией.

В системе оказания помощи при инсульте на госпитальном этапе, помимо интенсивной терапии и мониторингования основных показателей гомеостаза, огромную роль играет ранняя реабилитация, осуществляемая силами

мультидисциплинарной бригады, и уход. Доказано, что по сравнению с лечением в обычных больницах, лечение в таких инсультных отделениях тесно связано со снижением риска смерти и более благоприятными функциональными исходами [47, 189, 234]. В то же время, реабилитация может быть затруднена тем, что до инсульта часть больных уже имеет признаки инвалидизации, обусловленные другими заболеваниями, например, перенесенным ранее инсультом, болезнями суставов или деменцией [19, 35].

В проведенном нами исследовании при ретроспективном анализе доинсультных нарушений жизнедеятельности по шкале Рэнкин было установлено, что 4,9% заболевших были инвалидами, зависимыми от посторонней помощи (mRS 4-5 баллов), 9,2% испытывали потребность в посторонней помощи, но передвигались самостоятельно (mRS 3 балла), остальные пациенты имели незначительные нарушения жизнедеятельности или не имели их совсем (mRS 0-2 баллов). Повторная оценка, проведенная по окончании острого периода инсульта, показала, что только 2,4% заболевших не имели симптомов инсульта, 23,5% больных имели нарушения, не препятствующие повседневной жизнедеятельности (mRS 1 балл), 16,3% имели легкие и 10,9% – умеренные нарушения жизнедеятельности (соответственно mRS 2 и mRS 3 балла), 20,9% нуждались в посторонней помощи и уходе (оценка по mRS 4-5 баллов), 26,0% заболевших умерло.

Таким образом, в изученной когорте больных после инсульта число лиц, не имеющих ограничений в повседневной жизнедеятельности (mRS 0-1 балл) уменьшается в 2,5 раза, а количество нуждающихся в посторонней помощи и уходе вследствие инсульта (mRS 4-5 баллов) увеличивается в 4,2 раза. Практически каждый второй из заболевших или умер, или был полностью зависим от окружающих и нуждался в повседневном уходе. Частота доинсультных нарушений была сопоставимой в каждый любой год исследования, повторная оценка по mRS в каждый из трех лет наблюдения также значимо не различалась.

Независимость в повседневной жизни после инсульта более точно может быть оценена по Индексу Бартел. Среди выживших больных каждый третий пациент нуждается в постороннем уходе, около 40% имеют умеренные нарушения жизнедеятельности и периодически нуждаются в посторонней помощи и только треть больных не имеет нарушений жизнедеятельности или она выражена в легкой форме.

В связи с этим можно констатировать, что при отсутствии изменений в организации помощи при инсульте в Северске указанные соотношения будут сохраняться в будущем.

Выявление факторов, связанных с повышенным риском летального исхода инсульта, позволяет сосредоточить внимание на их коррекции. При этом внедрение новых методик лечения и реабилитации в повседневную практику, вероятно, приведет к тому, что значимость известных ранее факторов неблагоприятного исхода изменится.

В ходе нашего исследования методом логистического регрессионного анализа была установлена роль изученных факторов в развитии летального исхода. Например, наличие гипергликемии увеличивает шансы неблагоприятного исхода в 1,85 раз, увеличение НЛИ на 1 повышает шансы неблагоприятного исхода на 9,7%, каждый балл по шкале NIHSS при поступлении увеличивает шансы летального исхода на 7,8%.

Измерение исхода инсульта является сложной задачей, включающей в себя много составляющих, таких как оценка функционального, физического, когнитивного, эмоционального статуса пациента. Улучшение исхода для больного и его семьи является важнейшим критерием, по которому можно судить о результативности инсультной службы в регионе [19].

Для снижения смертности и постинсультной инвалидизации необходима действенная профилактика, реорганизация инсультной помощи и внедрение современных методов лечения и реабилитации на основе мультидисциплинарного подхода. Работа отделения, принимающего больных с острым инсультом, должна

быть гибкой и соответствовать потребностям населения с учетом региональных особенностей.

Проведенное нами исследование аккумулировало сведения о всех лицах, госпитализированных в течение трех лет в стационар по поводу инсульта, в городе с населением около 110 тыс. человек. При этом уровень госпитализации больных с инсультом и степень верификации диагноза на протяжении многих лет остается высоким. Таким образом, были получены репрезентативные и точные данные, которые могут быть использованы для организации инсультной службы в соответствии с региональными особенностями (рис. 29), обоснования финансовых вложений с учетом высокой смертности, преобладания тяжелых форм заболевания, высокой инвалидизации, последующей оценки эффективности проведенных мероприятий, для оказания помощи больным и их семьям наиболее эффективным и гуманным способом.

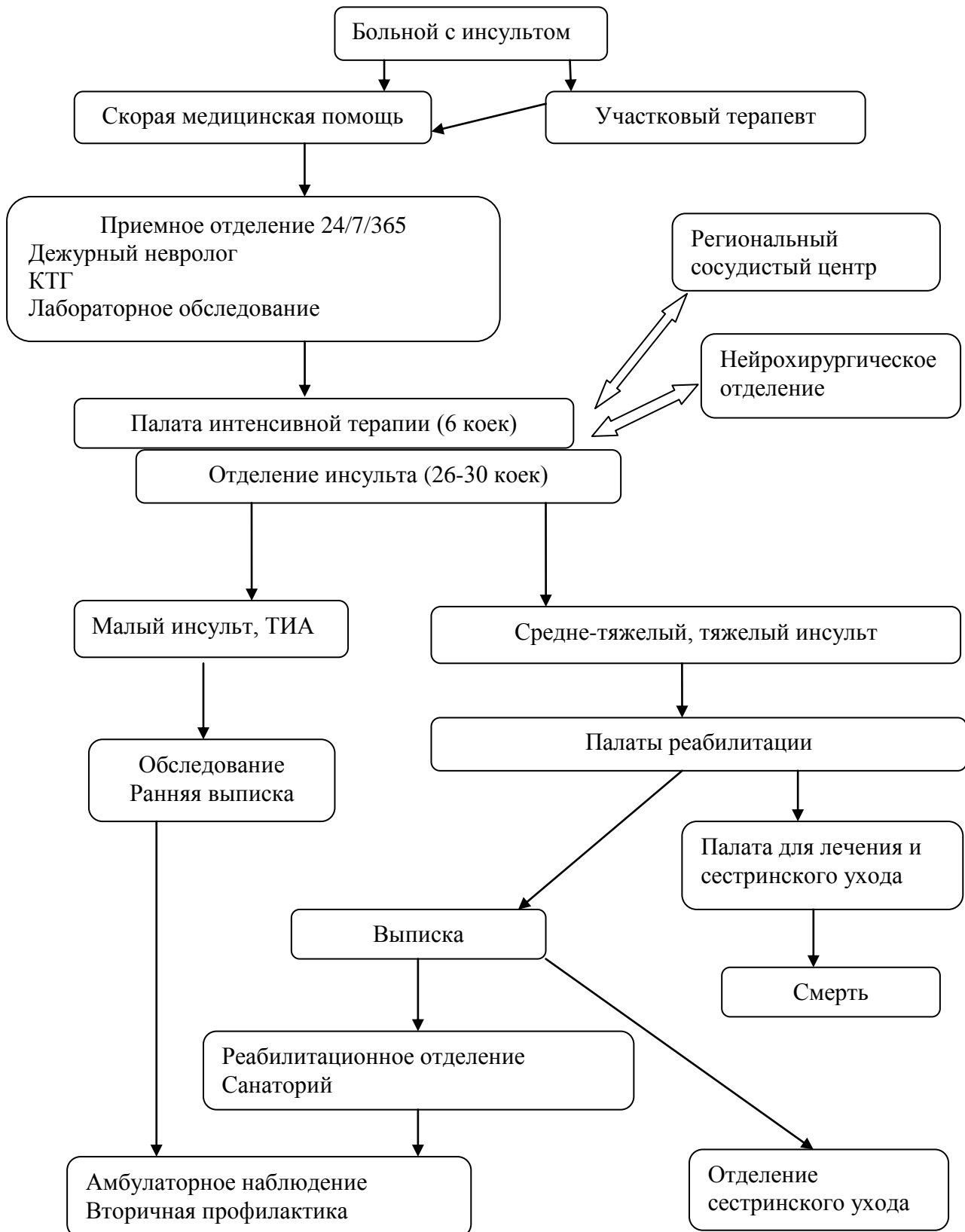


Рисунок 29 – Система инсультной службы с учетом региональных особенностей

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выводы

1. Количество и структура инсультов, распределение больных по полу и возрасту в каждый любой год исследования оставались практически идентичными, что не является случайным и означает, что при имеющейся демографической ситуации эти соотношения сохранятся длительное время. Средний возраст заболевших мужчин – $65,3 \pm 10,53$ года, женщин – $70,8 \pm 10,83$ года. В структуре инсультов преобладают ИИ – 80,9% заболевших, ВМК составили 12,6%, САК – 2,7%, НИ – 3,8%. Большинство больных (83%) было госпитализировано в первые сутки от начала заболевания, в т.ч., в течение 6-ти часов – 37,9%. Диагноз верифицирован при КТГ/МРТ у 93,8% заболевших, в т.ч., у 46,9% – в течение первых суток.

2. Суммарный показатель летальности составил 26,0%, в группе мужчин – 23,9%, в группе женщин – 28,3%. При ИИ показатель летальности – 19,6%, при ВМК – 49%, САК – 62,5%, при НИ – 61,4%. Показатели летальности при ВМК, САК и НИ выше, чем при ИИ, при этом различия являются статистически значимыми. Наибольший риск смертельного исхода у больных с ИИ и ВМК наблюдается в первые 7-10 дней, у больных с САК — в течение трех недель от начала заболевания. На сроки дожития влияет как тип инсульта, так и возраст пациентов. В каждый любой год исследования как показатели летальности при различных типах инсульта, так и показатели общей летальности при инсульте статистически не различаются между собой.

3. Наиболее значимым ФР инсульта в изученной группе больных являлась АГ – 93,9% (мужчины – 93%, женщины – 94,9%), ССЗ – 48,6% (мужчины – 46,3%, женщины – 51,1%), ДЛП – 40,8% (мужчины – 33,4%, женщины – 48,6%), курение – 26,1% (мужчины – 46,5%, женщины – 4,4%, $p < 0,05$), ФП – 24,3% (мужчины – 20,9%, женщины – 27,9%, $p < 0,05$), СД – 17,3% (мужчины – 11,1%, женщины – 23,9%, $p < 0,05$). Установлено, что риск

смертельного исхода у больного с инсультом повышается при наличии ФП в 2,35 раза, при сопутствующих ССЗ – в 2,18 раза, при сопутствующем СД – в 1,66 раза, как у мужчин, так и у женщин.

4. Установлено, что большинство госпитализированных больных следует отнести к категории тяжелых ввиду выраженности нарушений сознания, неврологического дефицита, отклонений в функционировании сердечно-сосудистой системы и гомеостаза. У каждого второго больного наблюдалось угнетение сознания, из них в половине случаев – кома. Только 22,5% заболевших имели легкий инсульт, 45% – средне-тяжелый инсульт. У каждого третьего больного наблюдался тяжелый (7,6%) или крайне тяжелый инсульт (24,8%), ассоциированные с более частым смертельным исходом. В группе больных с ВМК и САК тяжелый и крайне тяжелый инсульт наблюдался более, чем в половине случаев. Основными клиническими предикторами неблагоприятного исхода являются гипергликемия (ОШ=1,85), СД (ОШ=1,7), уровень НЛИ (увеличение на 1 повышает шансы неблагоприятного исхода на 9,7%), балл по NIHSS (увеличение на 1 балл повышает шанс неблагоприятного исхода на 7,8%).

5. Оценка степени инвалидизации по шкале Рэнкин показала, что после инсульта число лиц, не имеющих ограничений в повседневной жизнедеятельности (mRS 0-1 балл) уменьшается в 2,5 раза, а количество нуждающихся в посторонней помощи и уходе вследствие инсульта (mRS 4-5 баллов) увеличивается в 4,2 раза. Каждый второй из заболевших или умер, или был полностью зависим от окружающих и нуждался в повседневном уходе. Частота доинсультных нарушений была сопоставимой в каждый любой год исследования, повторная оценка по mRS в каждый из трех лет наблюдения также значимо не различалась. При исследовании двигательной активности по шкале Бартел установлено, что к концу острого периода инсульта среди выживших больных каждый третий пациент нуждается в постороннем уходе, около 40% имеют умеренные нарушения жизнедеятельности и нуждаются в посторонней помощи периодически и только треть больных не имеет нарушений жизнедеятельности или они выражены в легкой форме.

6. Установлено, что нейтрофильно-лимфоцитарный индекс является диагностически значимым показателем для предсказания неблагоприятного исхода в остром периоде инсульта. На высокий риск летального исхода при ишемическом инсульте указывает уровень НЛИ, равный 3,5 и выше, при внутримозговом кровоизлиянии прогностически значимым является значение НЛИ 5,0 и выше.

7. При отсутствии радикальных изменений в организации помощи больным в остром периоде инсульта показатели летальности и постинсультной инвалидизации в Северске будут оставаться на прежнем высоком уровне.

Практические рекомендации

1. Учитывая, что количество инсультов и их характеристики на протяжении трех лет оставались неизменными, показатели летальности и постинсультной инвалидизации высокими, реорганизация инсультной службы в соответствии с современными знаниями о методах эффективного лечения этого заболевания является обоснованной.

2. Профилактику инсульта необходимо проводить в рамках общей стратегии профилактики всех форм дегенеративных поражений сосудов, объединяя усилия семейных врачей, терапевтов, кардиологов, неврологов, сосудистых хирургов на междисциплинарном уровне. В системе профилактических мероприятий особые усилия должны быть направлены на выявление ССЗ, особенно, сочетающихся с ФП и диабетом, и последующее эффективное их лечение.

3. Для повышения качества и эффективности медицинской помощи на госпитальном этапе на базе отделений, принимающих больных с острым инсультом, необходимо организовывать блок интенсивной терапии с соответствующим материально-техническим и штатным обеспечением, что позволит проводить более активное лечение в остром периоде заболевания с

применением современных технологий, в том числе системного тромболизиса и нейрохирургического лечения.

4. Для снижения степени инвалидизации и повышения реабилитационного потенциала больных, перенесших инсульт, необходима разработка критериев эффективности реабилитационных программ и внедрение наиболее результативных методик нейрореабилитации в повседневную клиническую практику.

5. Необходима организация местной постоянно действующей реабилитационной службы, объединяющей усилия специалистов по лечению и реабилитации инсульта и социальных работников, занимающихся организацией помощи инвалидизированным пациентам, что позволит проводить продолженную реабилитацию, оказывать информационную поддержку и консультирование пациента и его семьи и улучшить качество жизни.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Дальнейшие исследования в этом направлении могут включать оценку взаимосвязей факторов, определяющих прогноз заболевания, разработку алгоритмов лечения и ранней нейрореабилитации в зависимости от модели пациента, определение реабилитационного прогноза, выработку критериев эффективности реабилитационных мероприятий.

Важным аспектом может стать проспективное наблюдение за пациентами после инсульта с комплексной оценкой качества жизни, включающей двигательную, когнитивную, эмоциональную сферу, мониторингом сосудистых ФР.

Актуальным может быть сравнение полученных данных с результатами отечественных и зарубежных исследований, проводимых по программе госпитального регистра инсульта.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ - артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ВСА – внутренняя сонная артерия

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

ДЛП – дислипидемия

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИИ - ишемический инсульт

ИМТ – избыточная масса тела

КТГ – компьютерная томография

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

МКБ–10 – Международная классификация болезней 10-ого пересмотра

МРТ - магнитно–резонансная томография

НАБИ – Национальная Ассоциация по Борьбе с Инсультом

НИ – недифференцированный инсульт

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОР - относительный риск

ОШ – относительный шанс

САД – систолическое артериальное давление

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СД – сахарный диабет

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ТГ – триглицериды

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ФП – фибрилляция предсердий

ФР – фактор риска

ЭКГ – электрокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антухова, О.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика инсультов в городе Северске Томской области : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.М.Антухова. - Новосибирск, 2005. - 23 с.
2. Астраков, В.И. Неспецифические синдромы у больных с тяжелыми повреждениями головного мозга на нейрореанимационном этапе : автореф. дисс. ... докт. мед наук / В.И.Астраков. – Санкт-Петербург, 2007. – 48 с.
3. Белова, А.Н. Нейрореабилитация: рук. для врачей / А.Н. Белова. – Москва: Антидор, 2002. - 736 с.
4. Биденко, М.А. Оценка качества оказания медицинской помощи больным мозговым инсультом по данным госпитального регистра в г. Иркутске / М.А. Биденко, В.В. Шпрах // Сибирский медицинский журнал. – 2009. - № 2. – С. 68-70.
5. Воропай, Н.Г. Летальные исходы ишемических инсультов в метеорологических условиях Новосибирска / Н.Г. Воропай, Б.М. Доронин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2003. – Вып. 9. Инсульт. – С. 113.
6. Гемовазальные взаимодействия у больных с метаболическим синдромом / М.М. Танашян [и др.] // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н.Новгород, 2011. – С. 163.
7. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. – Москва : Практика, 1998. – 459 с.
8. Госпитальный регистр инсульта : метод. рекомендации по проведению исследования / В.И. Скворцова [и др.]. – М., 2006. - 24 с.
9. Гротта, Д. Успехи в лечении инсульта, достигнутые при внедрении мобильного инсультного отделения, по сравнению со стандартной неотложной медицинской помощью / Д. Гротта // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. – С.368-370.

10. Гуськова, А.К. Состояние здоровья персонала предприятий атомной промышленности и энергетики: основные итоги и задачи на будущее / А.К. Гуськова, Г.Д. Селидовкин // Актуальные вопросы клинической медицины : тез. докл. VI науч.-практ. конф. терапевтов учреждений фед. упр. «МЕДБИОЭКСТРЕМ». – Саратов : Изд-во Сарат. ун-та, 2000. – С. 40-47.

11. Депрессия в неврологической практике / А.М. Вейн [и др.]. - Москва: МИА, 2007. - 197 с.

12. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий : рекомендации РКО, ВНОА, АССХ / Сулимов В.А. [и др.]. – М., 2012. – 112 с.

13. Дудко, В.А. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга / В.А. Дудко, Р.С. Карпов. – Томск : СТТ, 2002. – 416 с.

14. Ермошкина, Н.Ю. Влияние сроков госпитализации и начала лечения на исходы инсульта : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Ю. Ермошкина. – М., 2007. – 18 с.

15. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта среди населения Москвы / Р.Г. Оганов [и др.] // Терапевтический архив. – 1989. – Т. 61, № 9. – С. 29-32.

16. Заболеваемость инсультом в Российской Федерации по данным территориально-популяционного регистра 2009-2012 г.г. / Е.В. Праздникова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. – С.396-397.

17. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.М. Зайцев, В.Г. Лифляндский, В.И. Маринкин. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2003. – 432 с.

18. Заславский, А.С. Ишемический инсульт — опыт шестилетнего использования территориально-популяционного регистра инсульта Республики Коми / А.С. Заславский, Г.О. Пенина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. - С.372-373.

19. Инсульт : практич. рук-во для ведения больных / Ч.П. Ворлоу [и др.]; пер. с англ. А.В. Борисова [и др.]; под ред. А.А. Скоромца, В.А. Сорокоумова. – Санкт-Петербург: Политехника, 1998. – 629 с.
20. Инсульт : рук. для врачей / под ред. Л.В.Стаховской, С.В.Котова. – Москва: Медицинское информационное агентство, 2014. - 400 с.
21. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова. – 2-е изд. – Москва: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
22. Калашникова, Л.А. Неврология антифосфолипидного синдрома / Л.А. Калашникова. – Москва : Медицина, 2003. – 256 с.
23. Кардиогенная энцефалопатия. Факторы риска и подходы к терапии / А.В. Фонякин [и др.]// CONSILIUM MEDICUM. – 2012 – Т. 14, № 2. – С. 5-9.
24. Кардионеврология: справочное рук. с обзором клинических исследований / З.А. Суслина [и др.] / под ред. З.А. Суслиной, А.В. Фонякина. – Москва: ИМА-ПРЕСС, 2011. – 264 с.
25. Кардиоэмболический инсульт / Ю.Л. Шевченко [и др.] // Клиническая медицина. – 1998. – Т. 76, № 12. – С. 13-18.
26. Касте, М. Как улучшить качество помощи больным с инсультом в общенациональном масштабе? Опыт Финляндии / М. Касте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – Вып. 9. Инсульт. – С. 65-71.
27. Касте, М. Правильно организованная служба медицинской помощи улучшает результат лечения пациентов с инсультом / М. Касте // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. – С. 122-128.
28. Кирюхина, Н.Н. Итоги реализации медицинской помощи больным с инсультом в рамках программы «Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга и инфаркта миокарда на 2010-2014 г.г.» в Рязанской области / Н.Н. Кирюхина, Л.М. Михеева, Н.А. Рондолева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – Т. 114. – № 8. Вып. 2. Инсульт. – С. 80-81.

29. Ключихина, О.А. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009-2012 / О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – Т.114, № 6. – С.63-69.

30. Ключихина, О.А. Эпидемиология инсульта в различных регионах Российской Федерации / О.А. Ключихина, Л.В. Стаховская, В.И. Скворцова // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н. Новгород, 2012. – С. 86.

31. Кривонос, О.В. Эпидемиологический анализ системы оказания неврологической помощи в Российской Федерации, от прошлого к настоящему / О.В. Кривонос; под ред. В.В. Уйба. – Москва: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2013. – 127 с.

32. Кулебрас, А. Инсульт – острое заболевание, которое можно предотвратить / А. Кулебрас // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Спецвып. Инсульт. – С. 74-76.

33. Литвиненко, Т.М. Основные факторы риска и заболеваемость острым инфарктом миокарда среди персонала радиационно-опасных производств и населения, проживающего в зоне их расположения : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.М. Литвиненко. – Томск, 2004. – 23 с.

34. Маслюк, А.И. История развития санитарно – гигиенической службы г. Северска / А.И. Маслюк // Актуальные вопросы клинической медицины: материалы научно – практической конференции. - ЗАТО Северск, 2001. – С. 15-17.

35. Медицинские и организационные проблемы до- и постинсультной инвалидизации / С.А. Румянцева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. - 2013. - Т. 113. – № 9. – Вып. 2. Инсульт. – С. 43-49.

36. Микулик, Р. Каким образом регистр SITS способствует улучшению качества ведения больных с инсультом / Р. Микулик // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: материалы III Российского международного

конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. – С.387-388.

37. Олейниченко, В.Ф. Демографические процессы и здоровье населения ЗАТО Северск, г. Томска и Томской области в последнее десятилетие (анализ ситуации, тенденции, сравнение показателей по Томской области, Российской Федерации, Западно-Сибирскому региону) / В.Ф. Олейниченко, Р.М. Тахауов, А.Б. Карпов // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – Т. 4, № 2. – С. 45-51.

38. Опыт внедрения многоуровневой системы оказания медицинской помощи больным с инсультом в Республике Татарстан / Д.Р. Хасанова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2014. – Т. 114, № 8. Вып. 2. Инсульт. – С. 74-79.

39. Основные задачи отделения по лечению инсульта / Д. Лейс [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. – С. 139-144.

40. Пизова, Н.В. Первичные системные васкулиты и поражение центральной нервной системы / Н.В. Пизова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2014. – Т. 114. – № 3. – С. 98-102.

41. Приказ МЗ РФ № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» от 15.11.2012 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?base=LAW;n=143427;req=doc>.

42. Рабочая группа ЕОК и ЕОА по лечению дислипидемий: рекомендации Европейского Общества Кардиологов и Европейского Общества Атеросклероза по лечению дислипидемий / Z. Reiner [et al.] // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Прил. 1. – С. 2-63.

43. Радд, Э.Г. Национальная стратегия улучшения госпитальной помощи пациентам с острым инсультом на примере Великобритании / Э.Г. Радд // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – Спецвыпуск. Инсульт. – 2007. – С. 147-150.

44. Результаты эпидемиологического мониторинга сердечно – сосудистых заболеваний в Сибири / С.В. Шишкин [и др.] // Материалы Российского национального конгресса кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам». – Томск, 2004. – С. 544-545.

45. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов и Европейского Общества Атеросклероза по лечению дислипидемий / Рабочая группа ЕОК и ЕОА по лечению дислипидемий // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. – 2012. – Прил. 1. – С. 2-63.

46. Рекомендации по Артериальной гипертонии 2007 / Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии (ESH), Европейское Общество Кардиологов (ESC) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. – Прил. к № 1-2. – 76 с.

47. Рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками / Европейская организация по борьбе с инсультом; пер. с англ. В.И. Скворцовой, Н.А. Шамалова. – Москва: Бионика, 2008. – 104 с.

48. Рекомендации по лечению артериальной гипертонии. ESH/ESC 2013 / Рабочая группа по лечению артериальной гипертонии Европейского Общества Гипертонии (European Society of Hypertension, ESH), Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 1 (105). – С.7-94

49. Рожкова, Т.И. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Рожкова. – М., 2010. – 24 с.

50. Рябова, Т.И. Эпидемиология инсульта и его факторов риска в открытой популяции г. Читы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Т.И. Рябова. – Чита, 2003. – 26 с.

51. Сальникова, Г.Б. Эпидемиология инсультов у жителей Крайнего Севера : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Г.Б. Сальникова. – Новосибирск, 2004. – 19 с.

52. Система помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Санкт-Петербурге / А.А. Скоромец [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова : материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. – С.400-404.

53. Скворцова, В.И. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации / В.И. Скворцова, Л.В. Стаховская, Н.Ю. Айриян // Системные гипертензии: прил. к журналу «Consilium medicum». – 2005. – Т. 7, № 1. – С.3-10.

54. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации / под ред. В.И.Скворцовой – Москва: ЛитТерра, 2007. – 192 с.

55. Суслина, З.А. Кардионеврология: современное состояние и перспективные направления / З.А. Суслина, А.В. Фонякин, Л.А. Гераскина // Вестник РАМН. – 2012. - № 2. – С. 4-9

56. Суслина, З.А. Ишемический инсульт: сосуды сердце, кровь // Инсульт : прил. к «Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 36-38.

57. Федеральная программа «Комплекс мероприятий по профилактике, диагностике и лечению больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. – С. 7-24.

58. Флетчер, Р. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: пер. с англ. / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер.– Москва: Медиа-Сфера, 1998. – 352 с.

59. Хахим, А.М. Перемены в системе помощи при инсульте: канадский опыт А.М. Хахим // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – Спецвыпуск. Инсульт. – 2007. – С. 129-132.

60. Хачински, В. Роль невролога в решении проблемы инсульта: прошлое, настоящее и будущее / В. Хачински // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2003. – Вып. 9. Инсульт. – С. 30-35.

61. Чазова, И.Е. Итоги реализации Федеральной целевой программы по профилактике и лечению артериальной гипертензии в России в 2002-2012 г.г. / И.Е. Чазова, Е.В. Ощепкова // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2013. – № 2. – С. 4-11.

62. Чазова, И.Е. Лечение артериальной гипертензии как профилактика инсульта / И.Е. Чазова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – Вып. 3. Инсульт. – С. 3-7.

63. Шлонковска, А. Атеротромбоз в трех основных сосудистых бассейнах – сходства и различия / А. Шлонковска // Инсульт : прил. к «Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2007. – Спецвыпуск. – С. 166-169.

64. Шлонковска, А. Фармакотерапия в постинсультной реабилитации / А. Шлонковска // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова: материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт» 6-10 октября 2014г., Казань. – 2014. – Т.114, № 8. – С. 360-361.

65. Шмидт, Е.В. Мозговой инсульт. Социальные последствия / Е.В. Шмидт, Т.А. Макинский // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1979. – Т. 79, № 9. – С. 1288-1295.

66. Шпрах, В.В. Прогнозирование повторного ишемического инсульта / В.В. Шпрах, В.В. Тушемилов, И.М. Михалевич // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. – С. 327.

67. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – Спецвыпуск. Неврология. – 2003. – С. 5-7.

68. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2003. – Вып. 9. Инсульт. – С. 114.

69. Эпидемиология инсульта в России по результатам территориально-популяционного регистра (2009-2010) / Л.В. Стаховская [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – № 5. – С. 4-10.

70. Эпидемиология инсультов в Якутии / Н.Н. Третьякова [и др.] // Инсульт : прил. к «Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова». – 2003. – Вып. 9. – С. 124.

71. Эпидемиология мозгового инсульта в Сибири / В.Л. Фейгин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2001. – Т. 101, № 1. – С. 52-57.

72. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации / Ю.И. Сунцов [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 15-18.

73. Яхно, Н.Н. Сосудистые когнитивные расстройства / Н.Н. Яхно // Журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Спецвыпуск. Инсульт. – С. 44-45.

74. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / E.M. Antman [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2008. – V. 51. – P. 210–247.

75. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States / P. Jha [et al.] // N Engl J Med. – 2013. – V. 368. – P. 341–350.

76. A national survey of acute cerebrovascular disease in Israel: burden, management, outcome and adherence to guidelines / D. Tanne [et al.] // Isr Med Assoc J. – 2006. – V. 8. – P 3-7.

77. A Population-based study of first-ever and total stroke rates in Rochester, Minnesota: 1990-1994 / R.B. Brown [et al.] // Stroke. – 2000. – N 31. – Abstr: 279.

78. A randomised controlled trial of warfarin vs. aspirin for stroke prevention in octogenarians with atrial fibrillation (WASPO) / A. Rash [et al] // Age Ageing. – 2007. – V. – 36. – P. 151–156.

79. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology ; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery

Bypass Graft Surgery) / K.A. Eagle [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V. 110. – P. 340–437.

80. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation— executive summary: a report of the American College of Cardiology ; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation) / V. Fuster [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2006. – V. 48. – P. 854–906.

81. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population / B.M. Kissela [et al.] // *Neurology*. – 2012. – V. 79, № 17. – P. 1781-1787.

82. AHA Heart Disease and Stroke Statistics 2011 update: a report from the American Heart Association / V.L. Roger [et al.] // *Circulation*. – 2011. – V. 123. – P. 18-209.

83. Ahrens, I. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease / I. Ahrens, G.Y. Lip, K. Peter // *Thromb Haemost*. – 2010. – V. 104. – P. 49–60.

84. Amarenco, P. High-density lipoprotein-cholesterol and risk of stroke and carotid atherosclerosis: a systematic review / P. Amarenco, J. Labreuche, P.J. Touboul // *Atherosclerosis*. – 2008. – V. 196. – P. 489–496.

85. Amarenco, P. Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention / P. Amarenco, J. Labreuche // *Lancet Neurol*. – 2009. – V. 8. – P. 453–463.

86. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / D. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2009. – V. 119. – P. 480–486.

87. Apixaban in patients with atrial ibrillation / S.J. Connolly [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 364. – P. 806–817.

88. Apixaban versus warfarin in atients with atrial fibrillation / C.B. Granger [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 365. – P. 981-992.

89. Argentine, C. The burden of stroke: a need for prevention / C. Argentine, M. Prencipe // *Prevention of Ischemic Stroke* / Eds. C. Fieschi, M. Fisher. – London: Martin Dunitz, 2000. – P. 1-5.

90. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis / J.P. Baillargeon [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2005. – V. 90. – P. 3863–3870.

91. Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy / S. Knecht [et al.] // *Eur Heart J.* – 2008. – V. – 29. – P. 2125–2132.

92. Bangalore, S. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus / S. Bangalore, S. Parkar, E. Grossman, F.H. Messerli // *Am J Cardiol.* – 2007. – V. 100. – P. 1254 – 1262.

93. Banks, J.L. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: implications for stroke clinical trials: a literature review and synthesis / J.L. Banks, C.A. Marotta // *Stroke.* – 1999. – V. 30, Is. 8. – P. 1538-154.

94. Barker, D.J. Prenatal influences on stroke mortality in England and Wales / D.J. Barker, D.T. Lackland // *Stroke.* – 2003. – V. 34. - P. 1598 – 1602.

95. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients / K. Jamerson [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – V. 359. – P. 2417–2428.

96. Better acute treatment induces more investments in chronic care for stroke patients / J.M.A. Visser-Meily [et al.] // *Int J Stroke.* – 2009. – V. 4, Is. 5. – P. 352-353.

97. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies / Prospective Studies Collaboration [et al.] // *Lancet.* – 2009. – V. 373. – P. 1083–1096.

98. Bonita, R. Epidemiology of stroke / R. Bonita // *Lancet.* – 1992. – N 339. – P. 342-344.

99. Bonita, R. Increased treatment of hypertension does not explain the decline in stroke mortality in the United States, 1970-1980 / R. Bonita, R. Beaglehole // *Hypertension.* – 1989. – N 13, suppl. 1. – P. 169-173.

100. Bonita, R. Stroke prevention in poor countries. Time for action / R. Bonita, R. Beaglehole // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 2871-2872.
101. Brainin, M. Stroke services / M. Brainin // *Cerebrovasc Dis*. – 2003. – V. 15, Suppl 2. – P. 63-69.
102. Braun, J.S. Stroke therapy strategy change: how to achieve neuroprotection / J.S. Braun // *Int J Stroke*. – 2010. – V. 5, Iss. 3. – P. 234.
103. Bullen, C. Impact of tobacco smoking and smoking cessation on cardiovascular risk and disease / C. Bullen // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. – 2008. – V. 6. - № 6. – P. 883-895.
104. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof [et al.] // *Lancet*. – 2002. – V. 359. – P. 995–1003.
105. Cholesterol and the risk of ischemic stroke / T.S. Bowman [et al.] // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 2930–2934
106. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P. 1670–1681.
107. Cholesterol, coronary heart disease, and stroke in the Asia Pacific region / X. Zhang [et al.] // *Int J Epidemiol*. – 2003. – V. 32. – P. 563–572.
108. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial / S.J. Connolly [et al.] // *Lancet*. – 2006. – V. 367. – P. 1903–1912.
109. Costs of acute stroke care on regular neurological wards: A comparison with stroke unit setting / Y. Epifanov [et al.] // *Health Policy*. – 2007. – V. 81. – P. 339-349.
110. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands / L. Bergman [et al.] // *Stroke*. – 1995. – N 26. – P. 1830-1836.
111. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / S.J. Connolly [et al.] // *N Engl J Med*. – 2009. – V. 361. – P. 1139–1151.

112. Di Carlo, A. Human and economic burden of stroke / A. Di Carlo // *Age Ageing*. – 2009. – V. 38, Issue 1. – P. 4-5.
113. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA Project / K. Asplund [et al.] // *Acta. Med. Scand. Suppl.* – 1988. – N 728. – P. 26-39.
114. Doufekias, E. Cardiogenic and aortogenic brain embolism / E. Doufekias, A.Z. Segal, J.R. Kizer // *J Am Coll Cardiol.* – 2008. – V. 51. – P. 1049–1059
115. Duration of diabetes and risk of ischemic stroke: the Northern Manhattan Study / C. Banerjee [et al.] // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – P. 1212–1217
116. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study / J. Shepherd [et al.] // *Diabetes Care*. – 2006. – V. 29. – P. 1220–1226.
117. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel [et al.] // *Lancet*. – 2007. – V. 370. – P. 829–840.
118. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials / Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration // *BMJ*. – 2008. – V. 336. – P. 1121-1123.
119. Effects of high-dose modified-release nicotinic acid on atherosclerosis and vascular function: a randomized, placebo-controlled, magnetic resonance imaging study / J. Lee [et al.] // *J Am Coll Cardio.* – 2009. – V. 54. – P. 1787–1794.
120. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus / ACCORD Study Group [et al.] // *N Engl J Med*. – 2010. – V. 362. – P. 1575–1585.
121. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy / Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. – 2000. – V. 355. – P. 253–259.

122. Efficacy and Safety of Dabigatran compared with Warfarin at different levels of INR control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial / L. Wallentin [et al] // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P. 975-983.

123. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the Greater Cincinnati / Northern Kentucky Stroke Study / B.M. Kissela [et al.] // *Diabetes Care*. – 2005. – V. 28. – P. 355–359.

124. European Cardiovascular Disease Statistics 2012 edition [Electronic resource] / European Heart Network, European Society of Cardiology. – Electronic data. – Brussels, 2012. – 129 p. – Mode of access : www.escardio.org/about/.../eu-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf.

125. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoaGulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48) / C.T. Ruff [et al.] // *Am Heart J*. – 2010. – V. 160. – P. 635–641.

126. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) / J.I. Barzilay [et al.] // *Arch Intern Med*. – 2006. – V. 166. – P. 2191–2201.

127. Flossmann, E. Systematic review of methods and results of studies of the genetic epidemiology of ischemic stroke / E. Flossmann, U.G. Schulz, P.M. Rothwell // *Stroke*. – 2004. – V. 35. – P. 212–227.

128. Friberg, L. Stroke in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort of Atrial Fibrillation / L. Friberg, N. Hammar, M. Rosenqvist // *Eur Heart J*. – 2010. – V. 31. – P. 967–975.

129. Gender and tobacco control: a policy brief . Report by Department of Gender, Women and Health (GWH) [Electronic resource] / World Health Organization. – Electronic data. – Geneva, Switzerland, 2007. – 20 p.– Mode of access : who.int/.../9789241595773_eng.pdf.

130. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990—2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 / R.V. Krishnamurthi [et al] // *The Lancet Global Health*. – 2013. – V. 1, Issue 5. – P. 259-281.
131. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001 / C.M.M. Lawes [et al.] // *Lancet*. – 2008. – V. 371. – P. 1513-1518.
132. Govan, L. Organized inpatient (stroke unit) care for stroke / L. Govan, C.J. Weir, P. Langhorne // *Stroke*. – 2008. - V 39, N 8. - P. 2402-2403.
133. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association ; American Stroke Association / L.B. Goldstein [et al.] // *Stroke*. – 2011. – V.42. – P. 517-584.
134. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association; American Stroke Association / F. Meschia [et al.] // *Stroke*. – 2014. – V. 45. – P. 3754-3832.
135. Haemorrhagic stroke, overall stroke risk, and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study / WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet*. – 1996. – V. 348. – P. 505–510.
136. Hankey, G.J. The global and regional burden of stroke / G.J. Hankey // *The Lancet Global Health*. – 2013. – V. 1, Issue 5. – P. 239 – 240.
137. Hart, R. Mechanisms of intracranial hemorrhage in infectious endocarditis / R. Hart, K. Kagen-Hallet, S. Joerns // *Stroke*. – 1987. – N 18. – P. 1048-1056.
138. Hart, R.G. Metaanalysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation / R.G. Hart, L.A. Pearce, M.I. Aguilar // *Ann Intern Med*. – 2007. – V. 146. – P. 857–867.
139. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis / B.M. Psaty [et al.] // *JAMA*. – 2003. – V. 289. – P. 2534 –2544.

140. Heart disease and stroke statistics—2008 update: a report from the American Heart Association / W. Rosamond [et al.] // *Circulation*. – 2008. – V.117. – P. 25-146.

141. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones [et al.] // *Circulation*. – 2010. – V.121. – P. 46–215.

142. Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association / A.S. Go [et al.] // *Circulation*. – 2013. – V. 127. – P. 6-245.

143. How much does HDL cholesterol add to risk estimation? A report from the SCORE investigators / M. Cooney [et al.] // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. – 2009. – V. 16. – P. 304–314.

144. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada and the United States / K. Wolf-Maier [et al.] // *JAMA*. – 2003. – V.289. – P. 2363–2369.

145. IDF Diabetes Atlas : Sixth Edition [Electronic resource] / International Diabetes Federation, 2013. – Mode of access : <http://www.idf.org/diabetesatlas/introduction>.

146. Incidence of Stroke in Europe at the Beginning of the 21st Century: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators / P.U. Heuschmann [et al.] // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – P. 1557- 1563.

147. Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States / G.V. Naccarelli [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2009. – V. 104. – P. 1534–1539.

148. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes / Nathan D.M. [et al.] // *N Engl J Med*. – 2005. – V. 353. – P. 2643–2653.

149. IOTF Global Prevalence of Adult Obesity [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.iaso.org/site_media/uploads/Prevalence_of_Adult_Obesity_19th_January_2012.pdf.

150. Is stroke unit care portable? A systematic review of the clinical trials / P. Langhorne [et al.] // *Age Ageing*. – 2005. – V. 34. – P. 324-230.
151. Isard, P.A. The cost of stroke to the National Health Service in Scotland / P.A. Isard, J.F. Forbes // *Cerebrovasc. Dis.* – 1992. – N 2. – P. 47-50.
152. Ischaemic stroke and combined oral contraceptives: results of an international, multicentre, case-control study / WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception // *Lancet*. – 1996. – V. 348. – P. 498–505.
153. Johnston, S.C. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling / S.C. Johnston, S. Mendis, C.D. Mathers // *Lancet Neurol.* – 2009. – Apr; 8 (4). – P. 345-354.
154. Kannel, W.B. Status of the epidemiology of atrial fibrillation / W.B. Kannel, E.J. Benjamin // *Med Clin North Am.* – 2008. – V. 92. – P. 17– 40.
155. Kim, A.S. Global Variation in the Relative Burden of Stroke and Ischemic Heart Disease / A.S. Kim, S.C. Johnston // *Circulation*. – 2011. – V. 124. – P. 314-323.
156. Lackland, D.T. Low birth weight as a risk factor for hypertension / D.T. Lackland, B.M. Egan, P.L. Ferguson // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2003. – V. 5. – P. 133–136.
157. Langhorn, P. The Stroke Unit Trialists' Collaboration: what are the components of effective stroke unit care? / P. Langhorn, A. Pollock // *Age Ageing*. – 2002. – V. 31. – P. 365-371.
158. Legg, L. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: Systematic review of randomised trials / L. Legg, P. Langhorne // *Lancet*. – 2004. – V. 363. – P. 352-356
159. Lerakis, S. Part 1: Use of echocardiography in the evaluation of patients with suspected cardioembolic stroke / S. Lerakis, W.J. Nicholson // *Am J Med Sci*. – 2005. – V. 329. – P. 310-316.
160. Lip, G.Y. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation / G.Y. Lip, L. Frison, M. Grind // *Eur Heart J*. – 2007. – V. 28. – P. 752–759.

161. Lipid levels and the risk of ischemic stroke in women / T. Kurth [et al] // *Neurology*. – 2007. – V. 68. - P. 556–562.
162. Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes / R.R. Holman [et al.] // *N Engl J Med*. – 2008. – V. 359. – P. 1565–1576.
163. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study / I. Suh [et al.] // *Lancet*. – 2001. – V. 357. – P. 922–925.
164. Low-density lipoprotein cholesterol concentrations and death due to intraparenchymal hemorrhage: the Ibaraki Prefectural Health Study / H. Noda [et al.] // *Circulation*. – 2009. – V. 119. P. 2136–2145.
165. Mendis, S. Prevention and care of stroke in low- and middle-income countries: The need for a public health perspective / S. Mendis // *Int J Stroke*. – 2010. – Apr. – V. 5, № 2. – P. 86-91.
166. Modeling the future burden of stroke in the Netherlands: impact of aging, smoking, and hypertension / J.N. Struijs [et al.] // *Stroke*. – 2005. – V. 36. – P. 1648-1655.
167. Mukherjee, D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosur*. – 2011. – V. 76 (6 Suppl). – P. 85-90).
168. Murray, C.J. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study / C.J. Murray, A.D. Lopez // *Lancet*. – 1997. – N 349. – P. 1269-1276.
169. *Neurology in clinical practice, principles of diagnosis and management* / W. G. Bradley [et al.]. – Fourth Edition. – Philadelphia Elsevier, 2004. – 328 p.
170. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population / J.J. Freiberg [et al.] // *JAMA*. – 2008. – V. 300. – P. 2142–2152.
171. Norrving, B. The burden of post-stroke disabilities / B. Norrving // *International Journal of Stroke*. – 2010. – V. 5, Suppl. 2. – Abstracts 25.
172. Norrving, B. The global burden of stroke and need for a continuum of care / B. Norrving, B. Kissela // *Neurology*. – 2013. – V. 80, N 3, Suppl. 2. – P. 5-12.
173. Oral Antithrombotic Agents for the Prevention of Stroke in Nonvalvular Atrial Fibrillation / K.L. Furie [et al] // *Stroke*. – 2012. – V. 43. – P. 3442-3453.

174. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary: Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork (AFNET) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) / P. Kirchhof [et al.] // *Eur Heart J.* – 2007. – V. 28. – P. 2803–2817.

175. Ovbiagele, B. Forecasting the Future of Stroke in the United States / B. Ovbiagele, L.B. Goldstein, R.T. Higashida // *Stroke.* – 2013. – V. 44. – P. 2361-2375.

176. Overell, J.R. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies / J.R. Overell, I. Bone, K.R. Lees // *Neurology.* – 2000. – V. 55. – P. 1172–1179.

177. Pedelty, L. Stroke risk factor: impact and management / L. Pedelty, P.B. Gorelick; eds. M.T. Torhey, M. Selim. – New York: Cambridge Press, 2007. – P. 304-318.

178. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome / T.A. Baird [et al.] // *Stroke.* – 2003. – V. 34. – P. 2208-2214.

179. Plasma lipid profile and incident ischemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study / E. Shahar [et al.] // *Stroke.* – 2003. – V. 34. – P. 623–631.

180. Pleis, J.R. Summary health statistics for U.S. adults: National Health Interview Survey, 2006 / J.R. Pleis, M. Lethbridge-Cejku // *Vital Health Stat.* – 2007. – V. 10. – P. 1–153.

181. Population-based study of the relationship between patent foramen ovale and cerebrovascular ischemic events / G.W. Petty [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2006. – V. 81. – P. 602–608.

182. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004 / C.L. Ogden [et al.] // *JAMA.* – 2006. – V. 295. – P. 1549 –1555.

183. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre

randomised placebo-controlled trial / H.M. Colhoun [et al.] // *Lancet*. – 2004. – V. 364. – P. 685– 696.

184. Primary prevention of ischemic stroke. A guideline from the American Heart Association / American Stroke Association Stroke Council / L.B. Goldstein [et al.] // *Stroke*. – 2006. – V. 37. – P. 1583-1633.

185. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study / P.A. Wolf [et al.] // *Stroke*. – 1991. – V. 22. – P. 312–318.

186. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on atrial fibrillation / G.Y. Lip [et al.] // *Chest*. – 2010. – V. 137. – P. 263–272.

187. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project / K. Asplund [et al.] // *Stroke*. – 2009. – V. 40. – P. 2319–2326.

188. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study / R.S. Vasan [et al.] // *JAMA*. – 2002. – V. 287. – P. 1003–1010.

189. Ringelstein, E. European Stroke Organization recommendations to establish a stroke unit and stroke center / E. Ringelstein // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 828-840.

190. Risk factors for intracerebral hemorrhage in a pooled prospective study / J.D. Sturgeon [et al.] // *Stroke*. – 2007. – V. 38. – P. 2718 –2725.

191. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review/ M.J. Ariesen [et al.] // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 2060 –2065.

192. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study / M.J. O'Donnell [et al.] // *Lancet*. – 2010. – V. 376. – P.112–123.

193. Risk factors for stroke in middle – aged British men / A.G. Shaper // *Br. Med. J*. – 1991. – N 302. – P.1111-1115.

194. Risk factors of stroke incidence and mortality: a 12-year follow-up of the Oslo Study / L.L. Haheim [et al.] // *Stroke*. – 1993. – V. 24. – P. 1484–1489.
195. Risk of hospitalized stroke in men enrolled in the Honolulu Heart Program and the Framingham Study: a comparison of incidence and risk factor effects / B.L. Rodriguez [et al.] // *Stroke*. – 2002. – V. 33. – P. 230–236.
196. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients / A.M. Gallagher [et al.] // *Thromb Haemost.* – 2011. – V. 106. – P. 968–977.
197. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvularatrial fibrillation / M.R. Patel [et al.] // *N Engl J Med.* – 2011. – V. 365. – P. 883-891.
198. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study / P.A. Wolf [et al.] // *Stroke*. – 1992. – V. 23. – P.1551–1555.
199. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial / H. Iso [et al.] // *N Engl J Med.* – 1989. – V. 320. – P. 904–910.
200. Serum total cholesterol levels and risk of mortality from stroke and coronary heart disease in Japanese: the J Am Coll Cardiol study / R. Cui [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2007. – V. 194. – P. 415–420.
201. Serum triglycerides as a risk factor for cardiovascular diseases in the Asia-Pacific region / A. Patel [et al.] // *Circulation*. – 2004. – V. 110. – P. 2678–2686.
202. Short-term predictors of incident stroke in older adults: the Cardiovascular Health Study / T.A. Manolio [et al.] // *Stroke*. – 1996. – V 27. – P. 1479–1486.
203. Smoking and risk of hemorrhagic stroke in women / T. Kurth [et al.] // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 2792–2795.
204. Smoking and the risk of hemorrhagic stroke in men / T. Kurth [et al.] // *Stroke*. – 2003. – V. 34. – P. 1151–1155.
205. Smoking as a Risk Factor for Stroke in Women Compared With Men: A Systematic Review and Meta-analysis of 81 Cohorts, Including 3 980 359 Individuals and 42 401 Strokes / S.A.E. Peters [et al.] // *Stroke*. – 2013. – V. 44. – P. 2821-2828.

206. Smoking reduction, smoking cessation, and incidence of fatal and non-fatal myocardial infarction in Denmark 1976–1998: a pooled cohort study / N.S. Godtfredsen [et al.] // *J Epidemiol Community Health*. - 2006. – V. 57. – P. 412–416.
207. Socioeconomic status and ischemic stroke: The FINMONICA Stroke Register / D. Jakovljevic [et al.] // *Stroke*. – 2001. - V. 32, № 7. – P. 1492–1498.
208. Song, Y.M. Risk of stroke and myocardial infarction after reduction or cessation of cigarette smoking: a cohort study in Korean men / Y.M. Song, H.J. Cho // *Stroke*. – 2008. – V. 39. – P. 2432–2438.
209. Special Eurobarometer 332 ‘Tobacco’ / Wave 72.3 – TNS Opinion & Social [Electronic resource] / European Commission. – Electronic data. – Brussels, Belgium, 2010. – 219 p. - Mode of access: http://ec.europa.eu/public_opinion/index_en.htm.
210. Stegmayr, B. *Stroke in the Community* / B. Stegmayr. – Umea, 1996. – 134 p.
211. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis / M.I. Chimowitz [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – V. 365. – P. 993-1003.
212. Stroke Unit Trialists' Collaboration: Collaborative' systematic review of the randomised trials of organised in-patient (stroke unit) care after stroke // *BMJ*. – 1997. – V. 314. – P. 1151-1159.
213. *Stroke* / G.A. Donnan [et al.] // *Lancet*. – 2008. – V. 371. – P. 1612-1623.
214. Stroke incidence and 30 – day case – fatality rates in Novosibirsk, Russia 1982 through 1992 / V.L. Feigin [et al.] // *Stroke*. – 1995. – N 26. – P. 924-929.
215. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data / T. Truelsen [et al.] // *Eur J Neurology*. – 2006. – V.13. – P. 581-598.
216. Stroke incidence and survival among middle-aged adults: 9-year follow-up of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort / W.D. Rosamond [et al.] // *Stroke*. – 1999. – V. 30. – P. 736 –743.
217. Stroke incidence, prevalence Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA Project / P. Thorvaldsen [et al.] // *Stroke*. – 1995. – N 26. – P. 361-367.

218. Stroke incidence, prevalence, and survival: secular trends in Rochester, Minnesota, through 1989 / R.D. Brown [et al.] // *Stroke*. – 1996. – V. 27. – P. 373–380.
219. Stroke mortality trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure / J. Redon [et al.] // *European Heart Journal*. – 2011. – № 32. – P. 1424–1431.
220. Stroke patients do not need to be inactive in the first two-weeks after stroke: results from a stroke unit focused on early rehabilitation / T. Askim [et al.] // *Int J Stroke*. – 2012. – V. 7, Issue 1. – P. 25-31.
221. Stroke trends in an aging population / L.W. Neissen [et al.] // *Stroke*. – 1993. – N 24. – P. 931-939.
222. *Stroke: practical guide for clinicians* / editor N.M. Bornstein. - Basel, Switzerland : S. Karger AG, 2009. – 202 p.
223. Stroke-unit care for acute stroke patients: an observational follow-up study / L. Candelise [et al.] // *Lancet*. – 2007. – V. 369. – P. 299-305.
224. Strong, K. Preventing stroke: saving lives around the world / K. Strong, C. Mathers, R. Bonita // *Lancet Neurol*. – 2007. – V. 6. – P. 182-187.
225. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) / W.C. Cushman [et al.] // *J Clin Hypertens (Greenwich)*. – 2002. – V. 4. – P. 393–404.
226. Sulter, G. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials / G. Sulter, C. Steen, J. De Keyser // *Stroke*. – 1999. – V. 30, Is. 8. – P. 1538-41.
227. Ten-year follow-up of a randomised controlled trial of care in a stroke rehabilitation unit / Drummond A. [et al.] // *BMJ*. – 2005. – V. 331. – P. 491-492.
228. Teuschi Y. Stroke education: discrepancies among factors influencing prehospital delay and stroke knowledge / Y. Teuschi, M. Brainin // *International Journal of Stroke*. – 2010. – V. 5, Iss. 3. – P. 187-208.

229. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: blood pressure-lowering limb: effects in patients with type II diabetes / J. Ostergren [et al.] // *J Hypertens.* – 2008. – V. 26. – P. 2103–2111.

230. The European Stroke Initiative (EUSI) Executive Committee. European stroke facilities survey: the German and Austrian perspective / E.B. Ringelstein [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* — 2008. — V. 27. - P. 138-145.

231. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee and the ESO Writing Committee: Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – V. 25. – P. 457-507.

232. The risk of stroke and death in patients with aortic and mitral valve endocarditis / C.H. Cabell [et al.] // *Am Heart J.* – 2001. – V. 142. – P. 75– 80.

233. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report / Chobanian A.V. [et al.] // *JAMA.* – 2003. – V. 289. - P. 2560 –2572.

234. The Stroke Unit Trialists' Collaboration: Organised inpatient (stroke unit) care for stroke (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2007. – N. 4. – CD 000197.

235. Thrombolysis for ischemic stroke in the United States: data from National Hospital Discharge Survey 1999-2001 / A.I. Qureshi [et al.] // *Neurosurgery.* – 2005. – V. 57. – P. 647-654.

236. Thun, M.J. Smoking vs other risk factors as the cause of smoking-attributable deaths: confounding in the courtroom / M.J. Thun, L.F. Apicella, S.J. Henley // *JAMA.* – 2000. – V. 284. – P. 706 –712.

237. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 / UK Prospective Diabetes Study Group // *BMJ.* – 1998. – V. 317. – P. 703–713.

238. Total and HDL cholesterol and risk of stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe / M.L. Bots [et al] // *J Epidemiol Community Health.* – 2002. – V. 56. – Suppl 1. – P.19 –24.

239. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years / R. Carandang [et al.] // JAMA. – 2006. – V. 296. – P. 2939 – 2946.

240. Turnbull, F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials / F. Turnbull // Lancet. – 2003. – V. 362. – P.1527–1535.

241. US Preventive Services Task Force, 2009 [Electronic resource]. – Mode of access: http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf09/tobacco/tobacco_rs2.htm).

242. Visser-Meily, J.M.A. Better acute treatment induces more investments in chronic care for stroke patients / J.M.A. Visser-Meily, G.A.M. van den Bos, L.J. Kappelle // International Journal of Stroke. – 2009. – V. 4, Is. 5. – P. 352-353.

243. Wang, L. Age differences in the associations of behavioral and psychosocial factors with stroke / L. Wang, K.S. Wang // Neuroepidemiology. – 2013. – V. 41. – № 2. – P. 94-100.

244. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial / J. Mant [et al.] // Lancet. – 2007. – V. 370. – P. 493–503.

245. Widening gap of stroke between east and west. Eight – year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden / B. Stegmayr [et al.] // Stroke. – 2000. – N 31. – P. 2-8.

246. World Stroke Organisation [Electronic resource] / World Stroke Campaign. – Mode of access: <http://worldstrokecampaign.org/2012/About/Pages/About.aspx>.

247. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review / V.L. Feigin [et al.] // The Lancet Neurology. – 2009. – V. 8, Is 4. – P. 355 – 369.