

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
НЕВРОЛОГИИ И НЕЙРОХИРУРГИИ»

УДК 616.831-005.1-036.22-07-08-084

КУЛЕШ
Сергей Демьянович

**МОЗГОВОЙ ИНСУЛЬТ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЮ ИСХОДОВ
И ЛЕЧЕНИЮ**

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Минск, 2012

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный консультант: **Лихачев Сергей Алексеевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий неврологическим отделом государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии».

Официальные оппоненты: **Стаховская Людмила Витальевна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом профилактики цереброваскулярных заболеваний НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта, профессор кафедры фундаментальной и клинической неврологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова»;

Латышева Валентина Яковлевна, Лауреат Государственной премии Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии с курсом медицинской реабилитации учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет»;

Федулов Александр Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных и нейрохирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Оппонирующая организация: Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования».

Защита состоится 31 мая 2012 г. в 14.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.10.01 при государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (220114, г. Минск, ул. Ф. Скорины, 24; тел. +375172671695, e-mail: ninh@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Автореферат разослан « » апреля 2012 г. адукацыі «Гродзенскі

Ученый секретарь совета по защите диссертаций, кандидат медицинских наук





0000013768

ВВЕДЕНИЕ

(МИ) во всем мире является актуальной медико-социальной проблемой (Е.И. Гусев и др., 2007; З.А. Суслина и др., 2009; G.A. Donnan et al., 2008; V. Natchinski et al., 2010). Это обусловлено, прежде всего, высокой смертностью при данной патологии: согласно данным ВОЗ, инсульт является третьей по частоте причиной смерти после заболеваний сердца и новообразований (K. Strong et al., 2007). Кроме того, высокая заболеваемость и инвалидность при МИ определяют его значительное экономическое бремя (G.A. Donnan et al., 2008). Организация эффективных мероприятий по снижению медико-социальных последствий МИ требует расширенного объема достоверных данных о заболеваемости, смертности и факторах риска инсульта. Ведущими специалистами Министерства здравоохранения Республики Беларусь отмечается необходимость проведения эпидемиологических исследований и мониторинга в отношении наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений среди населения Беларуси (В.И. Жарко и др., 2007).

Несмотря на существенный прогресс в развитии методов диагностики и ведения инсульта (K. Bettermann, 2011; K.S. McArthur et al., 2011), целый ряд вопросов, связанных с диагностикой и прогнозированием исходов данной патологии, остается нерешенным. В настоящее время во всем мире в качестве одного из ведущих методов лечения острого ишемического инсульта (ИИ) принят тромболитический (J.M. Wardlaw et al., 2010; R. Toprakian et al., 2011). Терапевтическая польза данного вмешательства была доказана в серии рандомизированных контролируемых испытаний. Очевидна целесообразность установления эффективности и безопасности системной тромболитической терапии (сТЛТ) ИИ при внедрении в отечественную клиническую практику и разработки способов повышения ее результативности на основе научного анализа.

Успехи в борьбе с инсультом, достигнутые в ряде стран (P.M. Rothwell et al., 2004; A. Towfighi, J.L. Saver, 2011), стали возможными во многом благодаря комплексному подходу к проблеме, включающему не только совершенствование диагностики, лечения и реабилитации МИ, но и активные мероприятия по первичной и вторичной профилактике. Важной и актуальной задачей является разработка программ комплексных мероприятий по борьбе с инсультом и внедрение их в практику.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям фундаментальных и прикладных научных исследований в Республике Беларусь (Поста-

новления Совета Министров РБ от 17.05.2005, № 512; 19.04.2010, № 585). Данное диссертационное исследование направлено на научное обеспечение Национальной программы демографической безопасности, выполнено по плану научных исследований кафедры неврологии УО «Гродненский государственный медицинский университет» в рамках темы «Эпидемиология и исходы МИ в г. Гродно» (сроки выполнения 01.2003–12.2005), номер государственной регистрации 20031406.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – установить комплексные эпидемиологические характеристики мозгового инсульта на основе разработки и внедрения регионального популяционного регистра; разработать новые способы повышения информативности медицинской статистики инсульта, новые методы диагностики, прогнозирования исхода и повышения эффективности лечения инсульта.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи.

1. На основе углубленного анализа территориальных сведений медицинской статистики о заболеваемости, смертности и инвалидности населения определить оптимальный источник эпидемиологических данных для комплексного подхода к проблеме инсульта.

2. Разработать и внедрить в практику здравоохранения Республики Беларусь адаптированную модификацию популяционного регистра инсульта.

3. Установить комплексные эпидемиологические характеристики МИ в крупной городской популяции РБ с использованием стандартизованного эпидемиологического метода.

4. Установить закономерности долгосрочных исходов МИ в крупной городской популяции Беларуси на основе 5-летнего проспективного наблюдения за неотобранной когортой пациентов, перенесших инсульт.

5. Разработать способы оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие инсульта и цереброваскулярных болезней, предоставляемых медицинской статистикой, на основе анализа результатов популяционного регистра инсульта.

6. Установить диагностическую и прогностическую значимость нарушений метаболизма биогенных аминов при инфаркте мозга.

7. Установить эффективность и безопасность сТЛТ ИИ при внедрении в клиническую практику на основе разработки алгоритма ее проведения и клинического регистра пациентов, пролеченных методом сТЛТ; определить факторы, ассоциированные с благоприятным исходом тромболизиса.

8. На основе системного подхода к проблеме инсульта разработать региональную программу мероприятий для снижения заболеваемости, инвалидности и смертности при МИ.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексный анализ проблемы МИ на основании существующих данных медицинской статистики затруднен по причине ограниченного объема информации и некоторых недостатков, наблюдаемых в системе учета заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие МИ; для углубленного эпидемиологического изучения инсульта необходимо внедрение популяционного регистра.

2. Разработанный вариант регистра МИ соответствует международным критериям популяционно-эпидемиологического исследования и адаптирован к системе оказания медицинской помощи в РБ. С его помощью в крупной городской популяции Беларуси установлены развернутые достоверные эпидемиологические показатели МИ: уровни грубой и стандартизованной заболеваемости первым и повторным инсультом; показатели летальности и смертности от инсульта; возрастная и социальная характеристика больных; распространенность ФР; полученные показатели позволяют проводить корректные международные и межцентровые сопоставления.

3. В крупной городской популяции Беларуси установлены закономерности долгосрочных (пятилетних) исходов МИ: динамика степени ограничения жизнедеятельности и инвалидности, частота повторных инсультов, кумулятивный абсолютный и относительный риск смерти, причины смерти в разные периоды наблюдения, прогностические факторы 5-летнего риска смерти.

4. Разработанные способы оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие инсульта и ЦВБ позволяют минимизировать влияние несоответствий возрастной структуры различных популяций и проводить корректные межрегиональные сопоставления.

5. Определение концентрации ряда биогенных аминов в СМЖ может использоваться в диагностике инфаркта мозга в качестве маркера ишемического поражения и прогнозировании летального исхода заболевания.

6. На основе анализа результатов сТЛТ пациентов с ИИ в РБ установлены факторы, ассоциированные с благоприятным исходом тромболизиса и разработана прогностическая модель 3-месячных исходов сТЛТ, позволяющая повысить эффективность и безопасность реперфузионной терапии ИИ с использованием алтеплазы.

7. Разработанная региональная программа «Против инсульта вместе» по составу подпрограмм и направленности мероприятий обеспечивает системный научно-обоснованный подход к решению проблемы инсульта, и при внедрении в практику обеспечит снижение заболеваемости, инвалидности и смертности при МИ.

Личный вклад соискателя

Обоснование темы диссертационного исследования, постановка цели и задач, систематизация полученных данных, статистическая обработка и теоре-

тическое обобщение результатов, написание всех разделов работы и формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены лично соискателем при консультативной помощи д.м.н., профессора С.А. Лихачева. Методология статистической обработки ряда результатов диссертационного исследования разрабатывалась совместно с д.м.н., профессором С.А. Ляликовым [9, 22, 23, 33, 62].

Соискатель принимал непосредственное участие в выборке первичных данных медицинской статистики Гродненской области за 2002–2005 годы, касающихся МИ и других форм ЦВБ, в проведении расчетов интенсивных показателей, разработке базы данных, статистической обработке результатов; координировал работу других исследователей [7, 8, 14, 32, 39]. Соискатель самостоятельно разработал методологию проведения регистра МИ [5], принимал непосредственное участие в регистрации случаев МИ у жителей г. Гродно в 2001–2003 годах и проспективном наблюдении за пациентами, перенесшими МИ в 2001 г., координировал работу других участников эпидемиологического исследования [11, 12, 15, 17, 25, 26, 29, 45, 48, 50, 52, 53, 55, 56], самостоятельно разработал базу данных регистра МИ и провел статистическую обработку результатов с осуществлением стандартизации показателей по возрасту. Соискатель единолично выполнил дополнительный анализ эпидемиологии и исходов первого инсульта [20, 21].

Автором самостоятельно проведено клиническое обследование пациентов с ИИ и пациентов группы сравнения, у которых проводилось исследование метаболизма биогенных аминов. Определение уровня моноаминов, их предшественников и метаболитов в СМЖ пациентов проведено в ЦНИЛ Гродненского государственного медицинского университета [9, 51]. Разработка алгоритма сТЛТ при ИИ проведена при участии научного консультанта д.м.н., профессора С.А. Лихачева и к.м.н., доцента С.Э. Савицкого [13, 37]. Методология клинического регистра сТЛТ разработана автором самостоятельно [18]. Соискатель непосредственно участвовал в клиническом обследовании 20 пациентов с ИИ, которым проводилась сТЛТ на базе Гродненской областной клинической больницы, а также в анализе лабораторных и нейрорадиологических данных обследования, наблюдении и регистрации 3-месячных исходов заболевания. Автор координировал работу исследователей из других клинических центров по соответствию протоколу исследования и унификации оценки результатов [22, 23, 24, 57, 58]. Статистическая обработка и научный анализ результатов, разработка прогностических моделей проведена лично. Соискатель принимал непосредственное участие в проведении исследований (разработка анкет, анкетирование пациентов) по анализу факторов, влияющих на медико-социальные последствия инсульта, координировал работу других участников исследования [36, 49]. Разработка комплексной региональной программы борьбы с инсультом прове-

дена с участием специалистов управления здравоохранения Гродненского обл-исполкома и Гродненского областного центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья [1].

Апробация результатов диссертации

Результаты исследований, включенные в диссертацию, были доложены на следующих научных съездах, конференциях и симпозиумах: XVIII съезде Польского неврологического общества (Познань, 2002); 6 Конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Вена, 2002); I Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Москва, 2003); научно-практической конференции, посвященной 10-летию медико-психологического факультета Гродненского государственного медицинского университета (ГрГМУ, Гродно, 2003); 8 Конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Париж, 2004); IV Международной научно-практической конференции «Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии» (Витебск, 2007); II Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Санкт-Петербург, 2007); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы лечения инсульта. Применение тромболитической терапии при инфаркте мозга» (Минск, 2007); научно-практической конференции, посвященной 95-летию Городской клинической больницы № 1 (Гродно, 2007); 2 Конгрессе Общества по борьбе с инсультом центрально- и восточно-европейских стран (Варшава, 2008); Республиканской, с международным участием, научно-практической видеоконференции «Актуальные проблемы и современные технологии организации специализированной помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» (Минск – Москва, 2009); VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (Гродно, 2009); Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения инфаркта мозга» (Минск, 2009); Республиканском научно-практическом семинаре с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения острого нарушения мозгового кровообращения» (Минск, 2010); 14 Конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Женева, 2010); ежегодной итоговой научной конференции ГрГМУ «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2010); Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение» (Иркутск, 2011); Республиканской конференции с международным участием «Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии» (Гродно, 2011); 15 Конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Будапешт, 2011); ежегодной итоговой научной конференции ГрГМУ «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2011); Республиканской научно-практической конференции «Совре-

менные методы диагностики и лечения сосудистых поражений головного мозга (Минск, 2011); Республиканском семинаре для врачей общей практики и неврологов «Цереброваскулярная патология (Минск, 2012).

Опубликованность результатов диссертации

По теме диссертации опубликовано 25 статей, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 13,18 авторских листа (из них написаны соискателем 10,58 авторских листа). Издана монография объемом 6,82 авторских листа. Количество других публикаций (статьи в научных изданиях, не включенных в перечень ВАК, материалы и тезисы докладов и др.) – 36, в том числе 1 патент и 1 инструкция по применению.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 250 страницах компьютерного набора и состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 8 глав изложения результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка, включающего 48 русскоязычных источников, 159 иностранных источников, а также 62 публикации соискателя. В диссертацию включены 56 таблиц и 35 иллюстраций, которые занимают 53 страницы. Раздел «Приложения» (38 страниц) оформлен в конце рукописи.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

Объект и методы эпидемиологических исследований

Объектами исследования были зарегистрированные системой медицинской статистики у жителей Гродненской области в период 2002–2005 гг. случаи: 1) впервые возникших МИ; 2) смерти вследствие МИ и других форм ЦВБ; 3) инвалидности вследствие МИ. При анализе данных медицинской статистики рассматривали вариабельность, динамику, направленность изменений и взаимосвязь значений показателей заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие инсульта.

При разработке варианта популяционного регистра МИ проведен анализ терминологического аппарата, опыта применения регистра в разных странах, имеющихся публикаций методологического характера. Установлены перечень регистрируемых показателей и критерии регистрации, разработаны индивидуальная регистрационная карта (ИРК) и алгоритм выявления случаев МИ. Опре-

делена методика статистической обработки материала и расчета эпидемиологических показателей, выделен объем мероприятий по организационному обеспечению ведения регистра. С применением указанного варианта регистра в течение 2001–2003 гг. проведено Гродненское Исследование Инсульта (ГРИСИН). Использовались данные стационаров, поликлиник, патологоанатомического бюро, бюро записи актов гражданского состояния и судебно-медицинской экспертизы, а также данные станции скорой медицинской помощи и медицинских реабилитационно-экспертных комиссий. Каждый случай МИ фиксировался с заполнением ИРК, содержащей основные сведения о больном, типе и исходе инсульта, месте лечения, наличии основных факторов риска (ФР). Пациента включали в регистр, если его состояние соответствовало диагностическим критериям инсульта, он постоянно проживал в г. Гродно и был в возрасте от 15 лет и старше. Случай инсульта считался смертельным, если смерть больного наступила в первые 28 дней от начала заболевания. Учитывали следующие ФР МИ: артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), гиперхолестеринемия (ГХ), мерцательную аритмию (МА), текущее курение (ТК), перенесенный инфаркт миокарда (ПИМ). Степень ограничения жизнедеятельности до МИ и по завершении острого периода оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (мШР, J.C. van Swieten et al., 1988).

Объект и методы исследования долгосрочных исходов МИ

Пациенты, перенесшие несмертельный инсульт в 2001 г., проспективно наблюдались в течение 5 лет. Графики зависимости кумулятивной доли выживших от времени были получены с использованием метода множительных оценок Каплана-Мейера. Построение модели прогнозирования риска смерти в течение 5 лет после МИ проводилось на основе пропорционального анализа рисков методом Кокса. В каждый контрольный период регистрировали наличие группы инвалидности (ГИ) и оценивали степень ограничения жизнедеятельности (ОгрЖ); по результатам оценки пациентов разделяли на две группы – независимых в повседневной жизни (балл по мШР < 3) и имеющих инвалидизирующий дефект (балл по мШР ≥ 3).

Методология разработки способов оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие МИ и ЦВБ

Разработка способов проведена на основе анализа базы данных ГРИСИН. Грубый показатель смертности от инсульта стандартизовали по возрасту прямым методом к населению РБ в 2002 г., а также к стандартному мировому и европейскому населению (O.V. Ahmad et al., 2001). Модификация методики для оценки показателей инвалидности проведена на основе анализа результатов 5-летнего проспективного наблюдения за указанной выше когортой больных. Пациенты со значением мШР 2 балла и более были отнесены в подгруппу имевших признаки инвалидности.

Объект и методы исследования нарушений метаболизма биогенных аминов при ИИ

Обследованы 61 больной с ИИ (средний возраст $60,0 \pm 9,1$ лет) и 18 пациентов группы сравнения с дисциркуляторной энцефалопатией I-II стадии и заболеваниями периферической нервной системы (средний возраст $59,7 \pm 11,7$ лет). Все обследованные больные ИИ имели длительность заболевания до 72 часов. Для измерения тяжести неврологического дефицита применяли 42-балльную шкалу инсульта NIH (T. Brott et al., 1989). Динамика ИИ оценивалась на 15 сутки. В первые сутки пребывания в стационаре у больного забирали пробы СМЖ. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе Waters определяли содержание дофамина (DA), адреналина (E), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), серотонина (5-HT), L-триптофана (Trp), 5-окси-L-триптофана (5-HTP), 5-оксииндолуксусной кислоты (5-HIAA).

Объект и методы исследования результатов сТЛТ при ИИ

Проведен анализ опыта использования регистра пациентов, пролеченных методом сТЛТ, в разных странах и регионах, публикаций методологического характера. Установлены перечень регистрируемых показателей и критерии регистрации. Разработана унифицированная ИРК [18]. Выделен объем мероприятий по организационному обеспечению ведения клинического регистра сТЛТ. Системный Тромбозис при Ишемическом инсульте в Республике Беларусь (СТИН-БЕЛ) – проспективное когортное исследование пациентов, которым проводилась сТЛТ. Оценка неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и нейровизуализация с помощью рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводится до начала лечения, а также через 24 часа и 7 дней после сТЛТ. Степень ОгрЖ через 3 месяца после лечения оценивается по мШР. Геморрагическая трансформация классифицируется в соответствии с подходами исследования ECASS (C. Berger et al., 2001). Симптомное внутримозговое кровоизлияние (сВМК) определяется по критериям исследования SITS-MOST (N. Wahlgren et al., 2007).

Проведены выявление информативных показателей и многофакторный анализ первых 56 случаев регистра СТИН-БЕЛ. Группирующим признаком был выбран исход ИИ через 3 месяца от момента начала. Благоприятный прогноз определяли как независимость в повседневной жизни (балл по мШР 0–2), неблагоприятный – как смерть или зависимость от окружающих (инвалидизирующий дефект, балл по мШР 3–5). В качестве исходных были выбраны признаки, характеризующие пациента на момент начала ИИ. Построение многофакторной математической модели прогнозирования 3-месячного исхода сТЛТ проводилось с использованием дискриминантного анализа.

Методология анализа факторов, влияющих на медико-социальные последствия МИ

Исследование осведомленности взрослого населения об инсульте проведено на 110 пациентах, проходивших стационарное лечение в отделениях терапевтического профиля. Нами был разработан опросник из 25 пунктов, включающий вопросы по социально-демографическим характеристикам, ФР и симптомам МИ, оценке наличия у опрашиваемых 8 ФР инсульта. Объектом исследования факторов, ведущих к задержке поступления больных инсультом в стационар, явились пациенты с инсультом, поступившие в ангионеврологическое отделение в течение 5 недель 2006 г. (сплошная выборка). В течение первых дней госпитализации больные и/или их родственники были интервьюированы по стандартному протоколу. Фиксировалось время появления симптомов инсульта, обращения за медицинской помощью и поступления в стационар.

Статистический анализ результатов исследования

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакетов прикладных статистических программ STATISTICA (версия 6.0) и SPSS for Windows (версия 12.0). 95% доверительные интервалы (ДИ) для показателей здоровья вычисляли на основе распределения Пуассона (А.М. Вихерт и др., 1990). Проверка гипотезы об идентичности групп, сформированных по качественному признаку, из одной и той же популяции, проводилась на основе построения таблиц сопряженности наблюдаемых и ожидаемых частот; применялся критерий Pearson Chi-square. Сравнение независимых групп по количественному признаку осуществлялось при помощи Т-критерия Стьюдента (для двух групп), в случае негауссовского распределения – непараметрического критерия Манна–Уитни, ранговый тест Wald–Wolfowitz, тест Колмогорова–Смирнова, тест Kruskal–Wallis. При числе групп более двух использовался дисперсионный анализ. Оценка связи для переменных, измеренных в интервальной и ранговой шкалах, выполнена с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Для построения математических диагностических моделей использовался дискриминантный анализ. Нулевая гипотеза отвергалась на уровне значимости $p < 0,05$ для каждого из использованных тестов.

Результаты собственных исследований

Анализ данных медицинской статистики о заболеваемости, смертности и инвалидности населения Гродненской области вследствие МИ за 2002–2005 гг.

Средний областной показатель заболеваемости МИ в 2002–2005 гг. находился в границах от 251 до 262 случаев в пересчете на 100 000 жителей, заболеваемость в районах колебалась в широких пределах – от 37 до 590 на 100 000;

коэффициент вариации показателя в среднем составил 43%. Динамика показателей в течение 4 лет в целом ряде районов носила разнонаправленный характер, удельный вес типов инсульта в отдельных районах существенно варьировал (от 0 до 70%). Смертность от МИ в среднем по Гродненской области в 2002–2005 гг. варьировала незначительно (158–168 на 100 000 жителей), в отдельных районах – в широких пределах (81–399 на 100 000), коэффициент вариации показателя в среднем составил 37%. Динамика показателей в течение четырех лет в большинстве районов носила разнонаправленный характер.

Средний областной показатель первичной инвалидности вследствие МИ в 2002–2005 гг. находился в пределах 5,04–5,72 на 10 000 жителей. В отдельных районах данный показатель варьировал более значительно – от 2,57 до 13,31, коэффициент вариации показателя в среднем составил 32%. Динамика данного показателя в течение четырех лет в целом ряде районов носила разнонаправленный характер. Средний областной показатель общей инвалидности вследствие МИ превышал соответствующий показатель первичной инвалидности примерно в два раза и находился в пределах 10,52–11,59 на 10 000 жителей.

Связи между показателями первичной заболеваемости МИ, первичной инвалидности вследствие МИ и смертности от МИ в отдельных регионах оценивали с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена. Установлено, что коэффициенты корреляции находились в пределах от -0,17 до 0,32, при этом во всех случаях значения p превышали уровень 0,05, т.е. было выявлено отсутствие достоверной связи между показателями заболеваемости, инвалидности и смертности. Прямое сопоставление показателей заболеваемости и смертности при МИ в отдельных районах за 4 года показало, что в 17 из 72 сопоставлений показатель смертности превышал показатель заболеваемости.

Разработка модификации популяционного регистра инсульта

Установлены перечень регистрируемых данных и критерии регистрации, алгоритм выявления случаев инсульта. Источниками информации о случаях инсульта в стационаре являются журналы поступления и выписки больных, медицинские карты стационарного больного, отчетные формы № 14. В поликлиниках новые случаи МИ выявляют по журналам вызовов на дом, выпискам из историй болезни стационаров, статистическим талонам (отчетным формам № 12), амбулаторным картам и журналам регистрации выдачи врачебных свидетельств о смерти. По случаям смертельного инсульта анализируются протоколы аутопсий и врачебные свидетельства о смерти. Сравнение заболеваемости МИ в разных странах и регионах проводят по показателю стандартизированной заболеваемости первым инсультом. За стандартную популяцию принимают возрастное распределение в процентах суммарного населения региона, страны, континента или земного шара в зависимости от задач исследования. Точность

(достоверность) диагностики инсульта определяется показателем удельного веса случаев, когда диагноз подтвержден при РКТ/МРТ или при аутопсии. Реализация популяционно-эпидемиологического исследования МИ осуществляется группой методически подготовленных специалистов. Каждый участник регистра учитывает новые случаи МИ, заполняет ИРК и передает его координатору исследования. В процессе проведения регистра требуется тесное взаимодействие с учреждениями здравоохранения, поэтому работу по регистру следует регламентировать соответствующим приказом управления здравоохранения.

Эпидемиология инсульта в крупной городской популяции РБ по данным популяционного регистра

Первичная заболеваемость МИ (первые и повторные случаи). В течение 2001–2003 гг. в г. Гродно зарегистрировано 2724 случая МИ у 2510 человек. Из 2724 случаев 1348 (49,5%) зарегистрировано у мужчин, и 1376 (50,5%) – у женщин. Возраст больных МИ колебался в пределах от 16 до 106 лет, средний возраст составил $66,1 \pm 11,2$ лет ($63,2 \pm 11,0$ у мужчин, $68,9 \pm 10,7$ у женщин). Удельный вес случаев инсульта у лиц трудоспособного возраста был 23,7%; в 85 случаях инсульт развился у людей в возрасте до 45 лет (3,1%). Социальное положение пациентов, включенных в регистр, представлено на рис. 1.

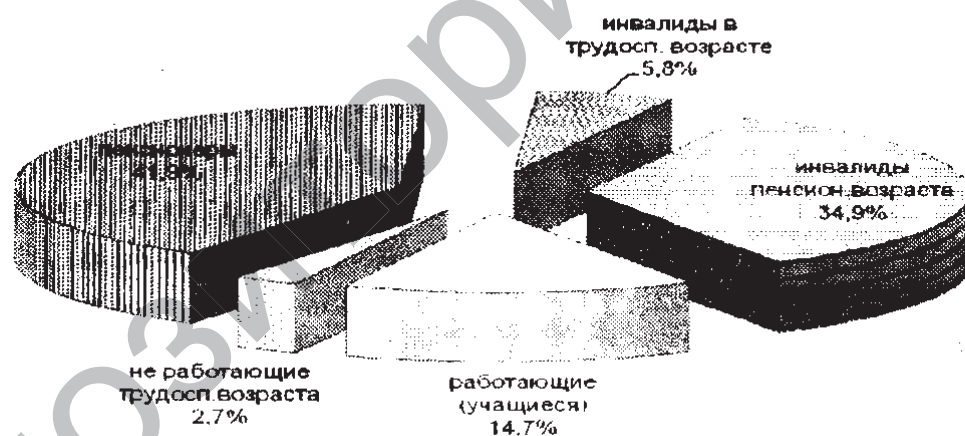


Рисунок 1 – Социальное положение больных МИ, включенных в регистр

2417 больных МИ (88,7%) лечились в стационарных условиях, 263 (9,7%) получали амбулаторное лечение и 44 больных (1,6%) умерли от инсульта до оказания медицинской помощи. 2072 пациента (76,1%) перенесли первый МИ, в 652 случаях (23,9%) МИ был повторным. Среди 2724 МИ в 2086 случаях (76,6%) был диагностирован ИИ (инфаркт мозга), в 357 случаях (13,1%) – ВМК, в 66 случаях (2,4%) – САК, в 4 случаях (0,1%) – нетравматическое субдуральное кровоизлияние (I62). В 211 случаях (7,8%) характер инсульта не был установлен (ИН, I64). Диагноз и тип МИ верифицированы при РКТ/МРТ или аутопсии в 1124 (41,3%) случаях.

Первичная среднегодовая заболеваемость МИ в г. Гродно за период исследования (включая первые и повторные случаи инсульта, грубый показатель) составила 292 на 100 000 жителей (табл. 1); у мужчин – 311, у женщин – 275.

Таблица 1 – Среднегодовая первичная заболеваемость МИ и смертность вследствие МИ (включая первый и повторный инсульт) жителей г. Гродно в 2001–2003 гг. (на 100 000 человек) в возрастных группах

Возраст, годы	Всего в популяции	Заболеваемость			Смертность		
		п	Средне-годовая	95% ДИ	п	Средне-годовая	95% ДИ
младше 35	163 897	15	3	2–5	3	1	0–2
35–44	54 255	70	43	34–55	17	10	6–17
45–54	42 532	374	293	264–325	87	68	55–85
55–64	25 424	680	892	827–963	148	194	164–229
65–74	16 754	921	1832	1715–1960	254	505	446–571
75–84	6 956	586	2808	2589–3033	213	1020	886–1174
85 и старше	1 316	78	1976	1577–2470	43	1089	794–1460
Итого	311 134	2724	292	282–304	765	82	76–88
Итого СВП			427	411–444		126	117–134

Примечание. п – число случаев за 3 года регистрации. СВП – стандартизованный по возрасту показатель, стандартизация к возрастному составу населения РБ 2002 года

Анализ распространенности ФР показал, что АГ регистрировалась в 87,9% случаев МИ, СД – в 17,3%, ГХ – в 28,2%, МА – в 25,1%, курение – в 24,1%, ПИМ – в 22,0% (рис. 2). Многие пациенты до регистрировавшегося инсульта имели определенную степень ОгрЖ. Исходный средний балл по мШР был 1,57 (95% ДИ, 1,52–1,63), удельный вес больных, имевших инвалидность, составлял 40,7% (см. рис. 1).

Летальность и смертность вследствие МИ (первые и повторные случаи). В течение 2001–2003 гг. в г. Гродно было зарегистрировано 765 случаев смертельного инсульта, 28-дневная летальность составила 28,1% (25,7% у мужчин и 30,4% у женщин), при отдельных типах МИ: САК – 18,2%, ВМК – 63,3%, инфаркт мозга – 18,6%, ИН – 64,0%. Среднегодовая смертность от МИ в ГРИСИН (включая первые и повторные случаи инсульта, грубый показатель) составила 82 на 100 000 жителей (см. табл. 1): у мужчин – 80, у женщин – 84. Отмечалась значительная инвалидизация выживших после инсульта больных: доля пациентов с тяжелым ОгрЖ (4–5 баллов по мШР) по окончании острого периода МИ составляла 30,2% среди заболевших (551/1822) или 41,3% среди выживших больных (551/1334).

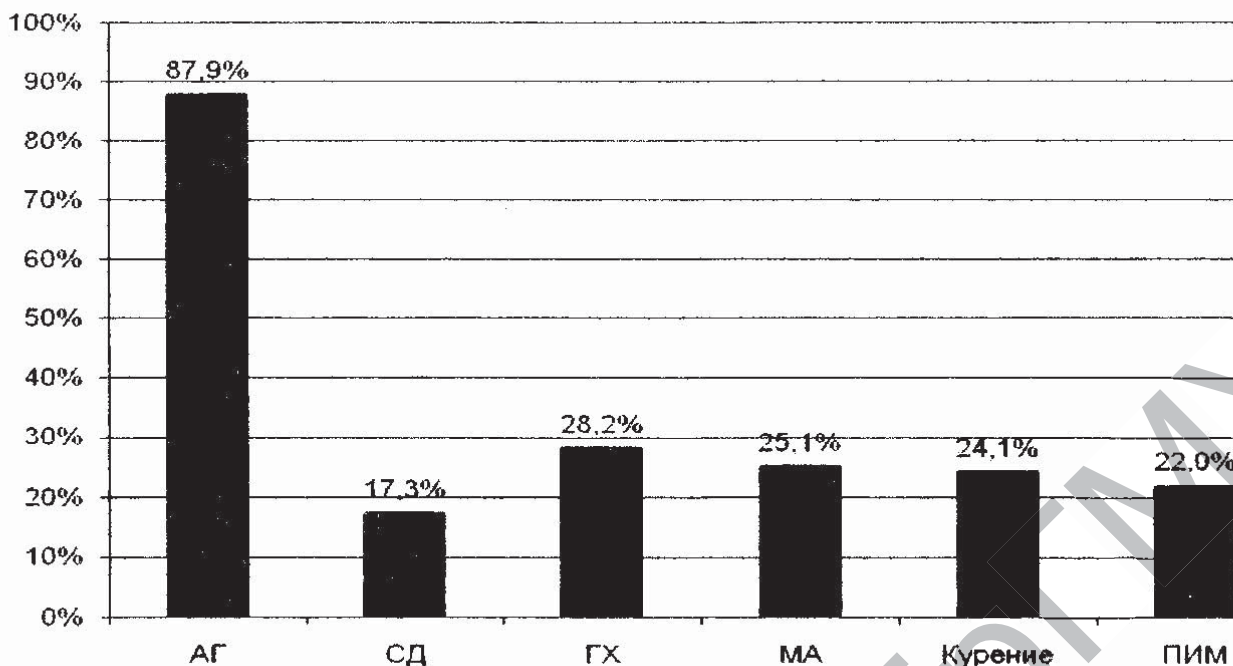


Рисунок 2 – Распространенность ФР у больных МИ, включенных в регистр

Сравнительный анализ эпидемиологии первого инсульта по результатам популяционного регистра. В анализ были включены 2069 пациентов (1015 мужчин и 1054 женщины) с установленным диагнозом первый (развившийся впервые в жизни) МИ. Стандартизованная к мировому населению заболеваемость первым инсультом в ГРИСИН составила 220 на 100 000 жителей (ДИ 210–231) и является сходной с таковой в России (Красноярск, 233/100 000; Новосибирск, 1982, 203/100 000; V. Feigin et al., 1996) и Украине (Ужгород, 238/100 000; L. Mihalka et al., 2001), но превышает показатели исследовательских центров из других развитых и развивающихся стран (V. Feigin et al., 2009). Средний возраст пациентов ГРИСИН ($65,8 \pm 11,6$ лет) примерно равен таковому пациентов с МИ в странах с низким и средним уровнем доходов на душу населения (НСУД), но меньше такового, установленного в период 1990–2008 гг. в странах с высоким уровнем доходов на душу населения (ВУД). Например, он достоверно ниже ($p < 0,00001$), чем соответствующий совокупный показатель ($70,7 \pm 13,8$ лет) шести стран эпидемиологического проекта EROS (The EROS investigators, 2009). 541 из 2069 (26,1%) пациентов умерли в течение 28 дней от начала инсульта. Если ранжировать 58 регистров из обзора V. Feigin и соавт. (2009) в порядке убывания показателя летальности, то уровень ГРИСИН окажется на 20-м месте. Хотя летальность в остром периоде первого МИ в г. Гродно ниже, чем в трех из четырех регистров периода 2000–2008 гг. из стран НСУД (V. Feigin et al., 2009), но она существенно превышает целевой уровень 2015 года (15%), определенный в Хельсингборгской декларации 2006 года.

Долгосрочные исходы МИ в крупной городской популяции РБ

Пятилетняя выживаемость жителей г. Гродно, перенесших МИ (первые и повторные случаи) в 2001 г. Данные о 5-летних исходах были доступны по 853 пациентам (97,5%). Средний возраст этих больных на момент начала МИ составлял $65,8 \pm 11,0$ лет, 585 перенесли несмертельный инсульт. Пятилетний кумулятивный риск смерти (табл. 2) составил 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Риск смерти был самым большим в течение первого года после МИ (41,1%; ДИ 36,9–45,6). В последующий период в течение очередного года умирали 10–12% выживших больных. У выживших в течение 28 дней показатели 5-летнего риска смерти существенно не зависели от типа инсульта (рис. 3).

Таблица 2 – Абсолютный риск смерти в течение разных временных интервалов у жителей г. Гродно, перенесших МИ в 2001 г.

	0-28 дни	1-3 месяцы	3-12 месяцы	1-2 годы	2-3 годы	3-4 годы	4-5 годы
Риск, %	31,4	5,1	9,5	10,0	10,8	12,4	10,5
95% ДИ	27,7–35,5	3,4–7,3	7,2–12,4	7,4–13,2	8,0–14,3	9,2–16,4	7,3–14,6
Кумулятивный риск, %	31,4	34,9	41,1	47,0	52,8	58,6	63,0
95% ДИ	27,7– 35,5	31,1– 39,1	36,9– 45,6	42,6– 51,7	48,1– 58,1	53,6– 63,9	57,6– 68,7
Всего в когорте	853	585	555	502	452	403	353
Число смертей	268	30	53	50	49	50	37
Кумулятивное число смертей	268	298	351	401	450	500	537

В подгруппе больных с несмертельным инсультом 39% смертей в последующие этапы 5-летнего срока наступили по причине инсульта, 51% – вследствие НКВЗ, и 10% – вследствие несосудистых причин. Достоверными прогностическими факторами риска смерти в начальной когорте ($n=853$), представленными в момент начала инсульта, были возраст (коэффициент $beta$ [Kb] 0,040, отношение рисков [ОР] 1,04), инсульт в анамнезе (Kb 0,395, ОР 1,48), АГ (обратная ассоциация, Kb –0,276, ОР 0,76) и СД (Kb 0,228, ОР 1,26). Среди пациентов с несмертельным инсультом ($n=585$) достоверными прогностическими факторами риска смерти были возраст (Kb 0,050, ОР 1,05), инсульт в анамнезе (Kb 0,485, ОР 1,62), СД (Kb 0,379, ОР 1,46), МА (Kb 0,290, ОР 1,34) и ПИМ (Kb 0,356, ОР 1,43).

5-летняя динамика степени ОгрЖ и инвалидности у перенесших МИ в 2001 г. Установлено, что через 3 месяца от начала МИ 47,9% пациентов начальной когорты (409/853) имели инвалидизирующий дефект (ИД, $mШР \geq 3$),

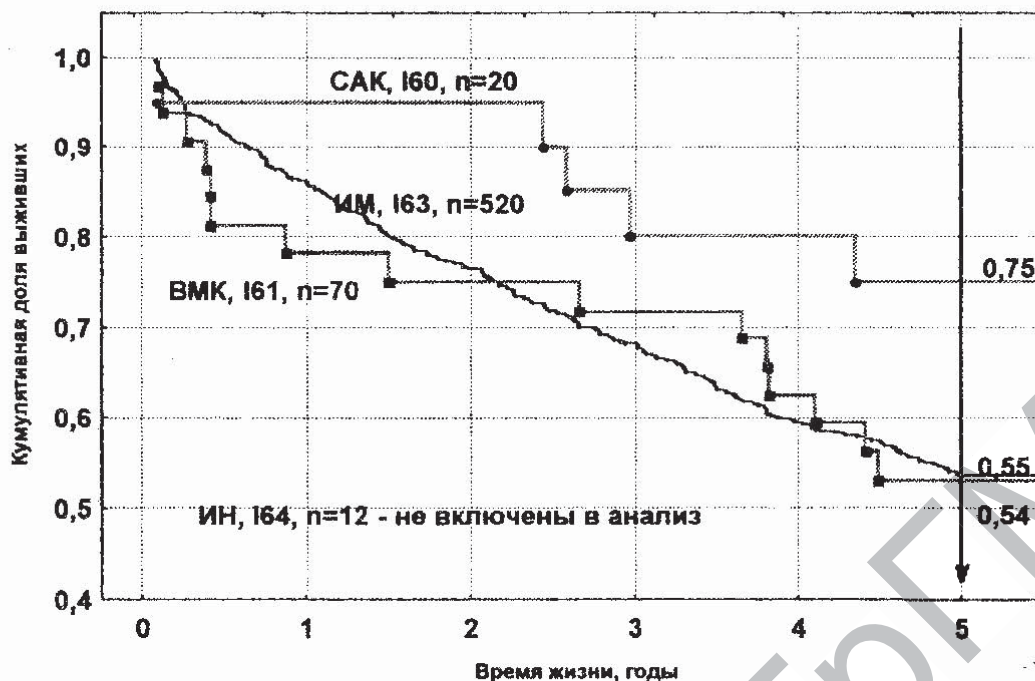


Рисунок 3 – Графики Каплана–Мейера вероятности 5-летнего выживания после разных типов МИ в когорте с несмертельным инсультом

средний балл мШР составлял $3,03 \pm 0,92$. Через 1 год от начала МИ удельный вес пациентов начальной когорты с ИД снизился до 34,2%. В последующие периоды наблюдения отмечалось постепенное уменьшение как доли независимых в повседневной жизни, так и имеющих ИД (с 29,3% через 2 года после МИ до 20,5% через 5 лет) за счет роста кумулятивной летальности. Удельный вес пациентов с $\text{мШР} < 3$ и $\text{мШР} \geq 3$ среди выживших 2–5 лет наблюдения сохранялся на уровне около 44% и 56%, соответственно. Средний балл мШР в эти сроки также существенно не варьировал и оставался на уровне около 2,60. Итоговый 5-летний риск смерти или ИД после МИ составлял 83,5%. Через 3 месяца от начала инсульта 29,0% пациентов начальной когорты (247/853) имели ГИ, через 1 год – 37,2% (317/853), при этом 133 пациента были впервые признаны инвалидами. В последующие периоды наблюдения отмечалось постепенное уменьшение доли пациентов с ГИ, в основном за счет роста кумулятивной летальности. Итоговый 5-летний риск смерти или инвалидности после МИ составлял 87,5%.

Сравнительный анализ долгосрочных исходов после первого МИ в крупной городской популяции Беларуси (ГПБ). Данные о 5-летних исходах были доступны по 653 пациентам (97,3%) с первым МИ. Средний возраст этих больных на момент начала МИ составлял $65,4 \pm 11,4$ лет. Пятилетний кумулятивный риск смерти составил 58,8% (ДИ 53,3–64,7). В период от 1 месяца до 5 лет после начала МИ 37% смертей наступили по причине инсульта, а 52% смертей развились вследствие НКВЗ (табл. 3). В течение первого года наблюдения пациентов, переживших острый период МИ, инсульт, как последующая причина смерти,

превалировал над НКВЗ (65% и 24%, соответственно). Однако во 2–5 годы наблюдения отмечалась обратная закономерность: 26% (37/140) выживших в течение первого года после МИ умерли в последующем по причине инсульта, а 62% (87/140) – от НКВЗ.

Таблица 3 – Причины смерти в разные периоды времени после первого МИ, перенесенного жителями г. Гродно в 2001 г.

Причины смерти	0-28 дни	1-3 мес.	3-12 мес.	1-2 годы	2-3 годы	3-4 годы	4-5 годы	Весь период
Первый инсульт	190	14	4	2	1	3	0	214
Повторный инсульт	0	4	13	11	10	7	3	48
Неинсультные кардиоваскулярные заболевания	0	1	12	19	22	24	22	100
Несосудистые причины	0	1	5	4	3	4	5	22
Всего	190	20	34	36	36	38	30	384

При сопоставлении результатов нашего исследования, касающихся случаев первого инсульта, с данными других центров можно констатировать, что 59% кумулятивный риск смерти в течение 5 лет после первого МИ в ГПБ достоверно выше, чем соответствующий показатель во Фреймингеме, США (45%); Окленде, Новая Зеландия (49%); Мартинике, Франция (50%); Оксфорде, Великобритания (50%), и в 6 районах Японии (52%), но сходен с таковым в Рочестере, США (56%) и Перте, Австралия (58%). Удельный вес болезней системы кровообращения, как причины смерти в сроки от 29 дней до 5 лет после первого инсульта (89%), существенно превышает другие опубликованные данные, а достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти среди пациентов с несмертельным инсультом являются возраст (ОР 1,05; ДИ 1,02–1,06) и инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 1,40; ДИ 0,91–1,85). Доля независимых в повседневной жизни пациентов (48,3%) через 5 лет после первого инсульта существенно ниже, чем в странах с высоким уровнем доходов на душу населения, а уровень инвалидизации (по мШР) превышает опубликованные данные указанных стран в 1,5 раза.

Способы оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие МИ и ЦВБ

Методика оперативной стандартизации по возрасту (ОСВ) основана на расчете коэффициента, отражающего отношение долей старших возрастных групп в стандартной и изучаемой популяциях (k_B). Вычисляли коэффициенты

k_{55} , k_{60} и k_{65} для трех популяций, рассматриваемых в качестве стандарта – население РБ 2002 г., мировое и европейское (O.V. Ahmad et al., 2001). Стандартизованный оперативным методом показатель смертности $SM_{Oст}$ для трех диапазонов получали путем умножения грубого показателя смертности на k_B . Стандартизованные показатели смертности, рассчитанные прямым методом полномасштабно, а также оперативно, указаны в табл. 4. Установлено, что наименьшая разница между показателями, стандартизованными прямым полномасштабным и кратким оперативным методами, достигается при использовании в расчетах коэффициента k_{60} . Формулу расчетов при оперативной стандартизации показателей смертности от МИ можно представить следующим образом: $SM_{Oст} = SM_{гр} \times k_{60}$, где $SM_{Oст}$ – показатель смертности, оперативно стандартизованный по возрасту, $SM_{гр}$ – грубый показатель смертности, k_{60} – удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в популяции, принимаемой за стандарт / удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в популяции региона.

Таблица 4 – Стандартизованные показатели смертности (на 100 000 жителей), рассчитанные прямым методом, а также по методике оперативной стандартизации

Способы стандартизации	Грубые показатели смертности в ГРИСИН	Стандартизованные показатели		
		к населению РБ 2002 г.	к мировому населению	к европейскому населению
Прямой метод, полномасштабная	82,0	125,7	82,2	107,9
Оперативная, k_{55}	82,0	116,1	83,5	111,3
Оперативная, k_{60}	82,0	129,5	81,0	108,4
Оперативная, k_{65}	82,0	141,6	83,8	112,0

Способ ОСВ показателей инвалидности вследствие МИ. В течение 2001 года в ГРИСИН зарегистрировано 902 случая инсульта у 875 лиц, полные данные о долгосрочных исходах были доступны по 853 пациентам. Из них 298 человек умерли в течение первых 3 месяцев от начала инсульта. 527 из 555 выживших в этот срок пациентов имели признаки инвалидности ($mШР \geq 2$). Средний возраст умерших больных составлял $68,7 \pm 11,1$ года и был на 4,2 года выше такового ($64,5 \pm 10,5$, $p < 0,0000001$) в подгруппе пациентов с ОгрЖ, соответствующим критериям инвалидности. С учетом разницы среднего возраста пациентов, умерших от МИ и имевших признаки инвалидности, для ОСВ показателей инвалидности вследствие инсульта целесообразно использовать коэффициент k_{55} – удельный вес населения в возрасте 55 лет и старше в популяции, принимаемой за стандарт/удельный вес населения в возрасте 55 лет и старше в по-

пуляции анализируемого региона. Формула расчетов: $ИНВ_{Ост} = ИНВ_{гр} \times k_{55}$, где $ИНВ_{Ост}$ – показатель инвалидности, оперативно стандартизованный по возрасту, $ИНВ_{гр}$ – грубый показатель инвалидности.

Диагностическое и прогностическое значение нарушений метаболизма моноаминов при инфаркте мозга

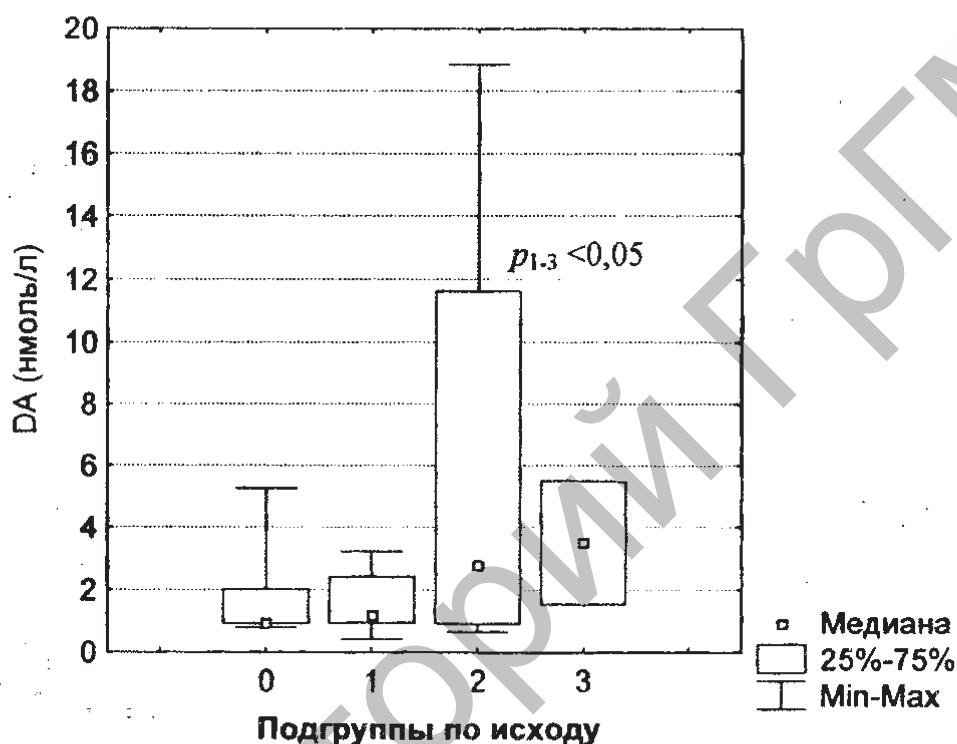
Особенности метаболизма биогенных аминов у пациентов с инсультом. При исследовании СМЖ больных ИМ и пациентов группы сравнения не установлено достоверных различий в содержании моноаминов, однако коэффициенты HVA/DA были достоверно ниже у больных инсультом ($p < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении утилизации DA и указывать на возможный патохимический механизм при ИМ. Анализ уровней биогенных аминов в зависимости от длительности заболевания свидетельствует о том, что острая ишемия мозга приводит к значительному дисбалансу серотонинергической системы мозга, которая отмечается в 1–2 сутки заболевания (табл. 5). Скорость синтеза 5-НТ из Tp , оцениваемая по коэффициенту $5-НТ/Tp$, в указанный период вначале увеличивается (достоверно превышая значения группы сравнения), а затем существенно падает. Также разнонаправленно колеблется содержание 5-Н1АА в СМЖ: после снижения показателей в первые сутки наблюдается последующий существенный рост, который, вероятно, может свидетельствовать об усилении синаптического выброса и деградации 5-НТ в сроки 25-48 часов. Данное предположение подтверждается достоверным снижением уровня 5-НТ и соотношения $5-НТ/Tp$ в сроки 49–72 часов (по отношению к срокам до 24 часов).

Таблица 5 – Содержание моноаминов в СМЖ больных ИМ с разной длительностью заболевания

Показатель	Группа сравнения		Больные ИМ, длительность заболевания					
			до 24 часов, подгруппа А		25-48 часов, подгруппа Б		49-72 часов, подгруппа В	
	Md	Lq/Uq	Md	Lq/Uq	Md	Lq/Uq	Md	Lq/Uq
HVA/DA	52,91	3,88/54,85	35,49	9,18/93,36	47,18	28,03/74,55	9,42 [#]	6,91/25,49
5-НТ	0,51	0,25/0,90	0,44	0,22/2,10	0,53	0,16/1,32	0,48 ^{##}	0,24/0,85
5-Н1АА	5,31	0,87/12,15	3,11	1,50/13,06	9,65*	6,38/16,46	11,04	2,87/13,58
5-НТ/ Tp	0,91	0,44/1,88	1,04	0,47/3,57	0,99 [#]	0,44/2,20	0,76 ^{**}	0,60/1,86

Примечание. Md - медиана, Lq/Uq – верхняя / нижняя квартиль соответственно; [#] $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой Б, тест Mann-Whitney; ^{##} $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой А, ранговый тест Wald-Wolfowitz; * $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой А, тест Колмогорова-Смирнова; [#] $p < 0,05$ относительно группы сравнения, ранговый тест Wald-Wolfowitz; ^{**} $p < 0,05$ по сравнению с подгруппой А, ранговый тест Wald-Wolfowitz

Установлено, что у всех больных ИМ, у которых наступил летальный исход, в начальном периоде заболевания отмечалось повышенное содержание DA в СМЖ (рис. 4), однако статистически достоверно их концентрации различались только между подгруппой больных, умерших в течение первой недели заболевания, и подгруппой выживших. Кроме того, в подгруппе больных ИМ, у которых наступил летальный исход (в течение 1-2-й недели госпитализации), в начальном периоде заболевания определялись достоверно более высокие концентрации Тгр в СМЖ ($p < 0,05$).



Примечание. Подгруппы по исходу: (1) – несмертельный инсульт; (2) – летальный исход на 8–14 суток; (3) – летальный исход в первые 7 суток; (0) – группа сравнения; $p_{1-3} < 0,05$ (тест Mann-Whitney и тест Kruskal-Wallis)

Рисунок 4 – Содержание DA в СМЖ больных с различными исходами ИМ

Способ прогнозирования исхода ИМ в первые 15 дней заболевания. Исследованные биохимические показатели, а также клинические данные были использованы в качестве независимых переменных при построении дискриминантной функции, с помощью которой можно было бы прогнозировать исход инсульта. При математическом анализе установлено, что наибольшую прогностическую значимость имеют показатели тяжести неврологического дефицита по шкале инсульта NIH ($F=118,81, p < 10^{-7}$) и концентрация Тгр в СМЖ ($F=5,89, p < 0,02$). С их использованием получена классификационная функция, представленная в табл. 6 ($F=63,18, p < 0,00001$).

Указанная классификация – основа способа прогнозирования исхода ИМ в первые 15 дней заболевания. Для его осуществления в течение 72 часов от

Таблица 6 – Классификационная функция прогнозирования исхода ИИ

Показатель	Несмертельный исход	Летальный исход
Суммарный балл по шкале инсульта NIH	0,98432	2,0611
Концентрация T _{tr} в СМЖ	9,60088	14,2595
Свободный член	-7,01251	-25,7947

начала ИИ необходимо измерить тяжесть неврологического дефицита в баллах по шкале NIH и определить концентрацию T_{tr} в СМЖ в ммоль/л. Полученные значения подставляют в дискриминантные уравнения: $y_1 = -7,01251 + 0,98432m_1 + 9,60088m_2$; $y_2 = -25,7947 + 2,0611m_1 + 14,2595m_2$, где m_1 – суммарный балл по шкале инсульта NIH, m_2 – концентрация триптофана в СМЖ. Если $y_1 < y_2$, прогнозируют высокий риск летального исхода в течение 15 дней, если $y_1 \geq y_2$, прогнозируют минимальный риск летального исхода в течение 15 дней. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 97,87%, специфичность – 92,85%.

сТЛТ при ИИ в клинической практике

Разработка алгоритма сТЛТ при ИИ. Нами уточнены показания для сТЛТ с указанием минимальной тяжести неврологического дефицита и необходимости четкого определения времени начала ИИ. Внесены дополнения в противопоказания на основе Европейской лицензии алтеплазы и рекомендаций Американской ассоциации по борьбе с инсультом. Предложены коррекции формулировок противопоказаний: 1) с целью большей определенности; 2) в соответствии с Европейской лицензией алтеплазы; 3) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации сердца 1996 г.; 4) в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по борьбе с инсультом; 5) с использованием единиц измерения СИ. Разработан порядок экстренной госпитализации пациентов, имеющих показания для проведения сТЛТ. Уточнены перечень обязательных и дополнительных диагностических процедур, технологии введения алтеплазы и содержания сопутствующей терапии, критерии оценки эффективности и безопасности лечения, последовательность действий при проведении сТЛТ.

Клинический регистр пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ. Разработана ИРК, установлены обязательный и дополнительный перечни регистрируемых переменных, а также определены критерии регистрации. Определена методика расчета показателей и представления данных. Выделен объем мероприятий по организационному обеспечению ведения клинического регистра сТЛТ. Получаемые данные могут быть прямо сопоставлены с результатами соответствующих клинических регистров из других стран и регионов.

Эффективность и безопасность сТЛТ при ИИ в клинической практике.

Нами проведен анализ первых 56 случаев мультицентрового проспективного когортного исследования СТИН-БЕЛ. Возраст больных варьировал от 25 до 80 лет с медианой 60,0 лет и интерквартильным размахом (ИКР) от 54,0 до 69,5 лет; преобладали мужчины (73,2%). 50 больных (89,3%) до исследованного инсульта не имели существенных ОгрЖ (мШР 0–1). Наиболее распространенными факторами риска инсульта в исследованной когорте были АГ (94,6%), мерцательная аритмия (35,7%) и застойная сердечная недостаточность (хроническая сердечная недостаточность II А стадии и выше, 33,9%). Кардиоэмболический подтип ИИ был диагностирован у 22 из 56 больных (39,3%). Оценка 3-месячных исходов (табл. 7) показывает безопасность сТЛТ в повседневной клинической практике: частота сВМК (1,8%) не превышала показатель Европейского регистра SITS-MOST. Сравнительный анализ эффективности сТЛТ (функциональная независимость в 41,1% случаев, признаки инвалидности в 28,5% случаев и летальный исход в 30,4% случаев) указывает на необходимость выработки более строгих критериев отбора больных по сравнению с существующими рекомендациями.

Таблица 7 – Основные результаты сТЛТ у пациентов регистра СТИН-БЕЛ, регистра SITS-MOST (N. Wahlgren et al., 2007), и сдРКИ (W. Hacke et al., 2004)

Показатель	СТИН-БЕЛ	SITS-MOST	сдРКИ
Суммарный клинический балл шкалы NIH до начала сТЛТ [#]	15,5 (12–19)	12 (8–17)	13 (8–18)
Суммарный клинический балл шкалы NIH через 7 дней [#]	6,5 (3–12)	4 (1–11)	НД
Геморрагическая трансформация	23,2% (13/56)	17,1% (1085/6352)	НД
Симптомное внутримозговое кровоизлияние	1,8% (1/56)	1,7% (107/6444)	НД
Независимость в повседневной жизни (0–2 баллов мШР через 3 месяца)	41,1% (23/56)	54,8% (3362/6136)*	49,0% (227/463)
90-дневная летальность	30,4% (17/56)	11,3% (701/6218)*	17,3% (83/479)*

Примечание. [#] – медиана (интерквартильный размах в скобках); НД – нет данных

Выявление информативных показателей благоприятного прогноза 3-месячного исхода ИИ проведено с использованием ROC-анализа непрерывных переменных и анализа таблиц сопряженности с категориальными переменными. Установлено, что исходная тяжесть неврологического дефицита по шкале NIH и масса тела пациента статистически достоверно влияют на прогноз 3-

месячного исхода ИИ у пациентов, пролеченных методом сТЛТ; площадь под кривой составляет 0,819 (ДИ 0,706–0,932), $p < 0,0001$ и 0,659 (ДИ 0,506–0,812), $p = 0,045$, соответственно. При значении суммарного клинического балла NIH > 20 вероятность неблагоприятного исхода достигает 100%, а при массе тела более 100 кг вероятность благоприятного исхода составляет $< 10\%$. В результате анализа таблиц сопряженности установлено, что на распределение по признаку благоприятного исхода сТЛТ статистически достоверно влияют распределения по признакам инсульт в анамнезе (хи-квадрат максимального правдоподобия (МП)=4,44, $p = 0,035$), ЗСН (хи-квадрат МП=8,21, $p = 0,0042$) и тяжелый инсульт по данным нейровизуализации (хи-квадрат МП=19,61, $p = 0,00001$). Величины указанных непрерывных переменных и наличие категориальных переменных у пациента с ИИ должны учитываться при принятии решения о выполнении сТЛТ.

При построении математической модели прогнозирования благоприятного исхода сТЛТ (дискриминантной функции) прямым пошаговым методом были использованы 32 клинико-anamнестических и лабораторных показателя. Установлено, что значимо влияют на прогноз только 12 из них. Классификационная функция, полученная с использованием указанных переменных, представлена в табл. 8.

Таблица 8 – Функции классификации для модели благоприятного исхода сТЛТ

Переменные	Коэффициенты	
	Y_1	Y_2
Возраст	0,4047	0,4612
Мужской пол	4,5157	2,6645
Время «инсульт–игла» (ВИИ)	0,1503	0,1963
Артериальная гипертензия в анамнезе	-3,3782	0,4800
Застойная сердечная недостаточность (ЗСН)	2,0269	5,3562
Прием антиагрегантов	-7,6638	-10,1523
Систолическое АД (сАД), мм рт.ст.	0,3244	0,2603
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), сек	0,5732	0,6642
Гликемия, ммоль/л	-0,3715	-1,1815
Тяжесть неврологического дефицита, баллы по шкале NIH	0,5544	1,0213
Масса тела, кг	0,3642	0,4255
Тяжелый инсульт по данным нейровизуализации	-4,5789	0,0668
Константа	-70,7000	-83,9280

Примечание. Y_1 – 1-е дискриминантное уравнение, Y_2 – 2-е дискриминантное уравнение

Анализ классификационной матрицы, значение лямбды Уилкса, равное 0,37681, значение F-критерия, равного 5,3751, при $p < 0,00001$ позволяют сделать вывод, что данная классификация является корректной. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 95,5%, специфичность – 90,0%. Прогностическая значимость положительного результата – 87,5%. Прогностическая значимость отрицательного результата – 96,4%. Общая прогностическая значимость 92,3%.

Указанная классификация – основа способа прогнозирования благоприятного исхода сТЛТ при ИИ. Для его осуществления необходимо установить наличие ряда клинико-анамнестических факторов АГ в анамнезе, ЗСН, прием антиагрегантов), определить массу тела, сАД, АЧТВ, уровень гликемии, тяжесть неврологического дефицита по шкале NIH, оценить тяжесть инсульта по результатам нейровизуализации и определить прогнозируемое ВИИ. Затем рассчитать дискриминантные уравнения y_1 и y_2 .

$$y_1 = -70,7000 + 0,4047m_1 + 4,5157m_2 + 0,1503m_3 - 3,3782m_4 + 2,0269m_5 - 7,6638m_6 + 0,3244m_7 + 0,5732m_8 - 0,3715m_9 + 0,5544m_{10} + 0,3642m_{11} - 4,5789m_{12},$$

$$y_2 = -83,9280 + 0,4612m_1 + 2,6645m_2 + 0,1963m_3 + 0,4800m_4 + 5,3562m_5 - 10,1523m_6 + 0,2603m_7 + 0,6642m_8 - 1,1815m_9 + 1,0213m_{10} + 0,4255m_{11} + 0,0668m_{12},$$

где m_1 – возраст пациента в годах; $m_2=1$, если пациент мужского пола и $m_2=0$, если пациент женского пола; m_3 – ВИИ в минутах; $m_4=1$ при наличии АГ в анамнезе и $m_4=0$ при отсутствии АГ в анамнезе; $m_5=1$ при наличии ЗСН и $m_5=0$ при отсутствии ЗСН; $m_6=1$, если пациент накануне принимал антиагреганты и $m_6=0$, если не принимал; m_7 – сАД перед началом сТЛТ в мм рт. ст.; m_8 – АЧТВ перед началом сТЛТ в секундах; m_9 – гликемия перед началом сТЛТ в ммоль/л; m_{10} – тяжесть неврологического дефицита в баллах по шкале инсульта NIH; m_{11} – масса тела пациента в килограммах; $m_{12}=1$, если по данным нейровизуализации инсульт расценивается как тяжелый и $m_{12}=0$, если по данным нейровизуализации инсульт не расценивается как тяжелый.

Благоприятный исход сТЛТ через 3 месяца ($mШР < 3$) прогнозируют, если $y_1 \geq y_2$. Если $y_1 < y_2$, прогнозируют высокий риск неблагоприятного исхода сТЛТ в течение 3 месяцев (смерть или зависимость от окружающих в повседневной жизни, $mШР \geq 3$). Способ прогнозирования благоприятного исхода сТЛТ на основе указанной модели по предсказательной ценности превосходит разработанный ранее аналог и может использоваться в клинической практике для повышения эффективности и безопасности сТЛТ.

Программа мероприятий по снижению заболеваемости, инвалидности и смертности при МИ

Анализ факторов, влияющих на медико-социальные последствия МИ. Исследование осведомленности о проблеме МИ позволило установить, что уро-

вень знаний населения о факторах риска и механизмах инсульта является недостаточным. Лишь 88,2% участников опроса сообщили, что органом, который поражается при инсульте, является мозг, при этом большинство (84,5%) указали, что инсульт возникает вследствие кровоизлияния. Малая часть участников знают о связи ведущих факторов риска и острых нарушений мозгового кровообращения: среди причин инсульта только 38,2% пациентов указали на АГ, 27,9% - на избыточный вес, и 0,9% - на курение. Среди симптомов инсульта основными по частоте упоминания оказались головная боль (28,2%), повышение артериального давления (26,4%) и нарушения движений в конечностях (16,4%). 14 человек (12,7%) указали, что инсульт не проявляется никакими симптомами.

Изучение своевременности госпитализации 45 больных инсультом и причин ее задержки выявило, что 17 пациентов (37,8%) были госпитализированы в пределах 3-часового терапевтического окна. Среднее значение временного интервала «инсульт–игла» для всех 45 пациентов составило 1020 мин. Только у 4 пациентов (8,9%) не отмечалось задержки поступления в стационар, в остальных случаях наблюдалось превышение временного интервала 60 мин. для городских жителей и 90 мин. для жителей Гродненского района. Максимальное значение задержки поступления было 5970 мин., среднее значение составило $955,3 \pm 211,9$ мин. Время задержки поступления было достоверно больше у пациентов, которые не знали о симптомах инсульта по сравнению с пациентами, которые были знакомы с его проявлениями. Обращение в амбулаторно-поликлиническую службу также достоверно увеличивало сроки госпитализации по сравнению с обращением в систему скорой медицинской помощи.

Принципы программы мероприятий по снижению заболеваемости, инвалидности и смертности при МИ. Нами разработан проект областной программы «Против инсульта вместе» со сроками реализации 2013–2014 гг. Финансирование за счет средств областного и районных бюджетов, спонсорских средств. Цель программы – снизить заболеваемость, инвалидность и смертность жителей Гродненской области от инсульта. Программа состоит из 5 подпрограмм.

Подпрограмма «Образование населения и повышение квалификации медицинских работников». Цель подпрограммы – поднять уровень знаний жителей Гродненской области о способах снижения риска инсульта и действиях при возникновении первых симптомов заболевания; повысить объем и качество профессиональных знаний и умений медицинских работников Гродненской области по проблеме инсульта. Подпрограмма «Первичная профилактика инсульта». Цель подпрограммы – внедрить комплекс мероприятий, улучшающих первичную профилактику инсульта и формирование здорового образа жизни у жителей Гродненской области. Подпрограмма «Вторичная профилактика инсульта». Цель подпрограммы – усилить вторичную профилактику инсульта среди жителей Гродненской области. Подпрограмма «Совершенствование ангионев-

рологической помощи населению Гродненской области». Цель подпрограммы – провести комплекс мероприятий, обеспечивающих улучшение ангионеврологической помощи населению Гродненской области. Подпрограмма «Мониторинг и научное обеспечение». Цель подпрограммы – улучшить контроль показателей заболеваемости, смертности и инвалидности от инсульта в Гродненской области и активизировать научные исследования по проблеме инсульта. Разработанная комплексная региональная программа мероприятий для снижения бремени инсульта соответствует международным экспертным подходам и может быть внедрена в практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. В результате углубленного анализа территориальных данных медицинской статистики установлены значительные биполярные отклонения региональных уровней заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие МИ по сравнению со средними областными показателями (коэффициенты вариации от 25% до 58%), выраженная разнонаправленность внутрирайонной динамики показателей в течение нескольких лет, превышение показателями смертности от МИ соответствующих показателей заболеваемости в 24% региональных сопоставлений, отсутствие статистически достоверной связи между показателями первичной инвалидности, заболеваемости и смертности от инсульта в отдельные годы наблюдения (значения коэффициентов R Спирмена в пределах от $-0,17$ до $0,32$; $p > 0,05$ во всех случаях), что требует совершенствования лечебно-диагностического процесса и статистического учета при МИ, а также ограничивает использование обычных статистических данных для анализа проблемы инсульта. Для детального и комплексного изучения проблемы инсульта необходимы популяционно-эпидемиологические исследования по стандартизированной методологии [1, 2, 3, 7, 14, 27, 39, 38].

2. Разработан вариант популяционного регистра МИ, который соответствует международным критериям эпидемиологического исследования и позволяет получать стандартный объем расширенных достоверных данных о заболеваемости, смертности и летальности от инсульта, распространенности факторов риска. Результаты регистра могут быть прямо сопоставлены с эпидемиологическими показателями других стран и регионов. Данный метод рекомендуется к использованию в условиях существующей системы оказания медицинской помощи в Республике Беларусь [1, 3, 5, 6, 50].

3. По данным регистра крупной городской популяции РБ установлен уровень первичной заболеваемости инсультом, равный 427 на 100 000 жителей (стандартизованный среднегодовой показатель, первые и повторные случаи),

что в 1,7 раза выше республиканского показателя, рассчитанного на основании данных медицинской статистики. Средний возраст больных составил $66,1 \pm 11,2$ лет ($63,2 \pm 11,0$ у мужчин, $68,9 \pm 10,7$ у женщин). Максимальное абсолютное количество случаев МИ отмечалось в возрастной группе 70–74 лет у обоих полов и у женщин, в группе 60–64 лет – у мужчин. Удельный вес случаев инсульта у лиц трудоспособного возраста был 23,7%, соотношение мужчины/женщины составляло 3:1. В 3,1% случаях инсульт развился у людей молодого возраста (до 45 лет). В 23,9% случаях МИ был повторным. Установлена высокая распространенность ФР инсульта: АГ регистрировалась в 87,9% случаев, СД – в 17,3%, гиперхолестеринемия – в 28,2%, МА – в 25,1%, курение – в 24,1%, инфаркт миокарда в анамнезе – в 22,0% случаев. Более трети пациентов до регистрировавшегося инсульта имели значимую степень ОгрЖ. Исходный средний балл по мШР был 1,57 (95% ДИ, 1,52–1,63), удельный вес больных, имевших инвалидность, составлял 40,7%.

28,1% больных инсультом (включая первые и повторные случаи) умирают в течение острого периода болезни. Максимальное абсолютное количество случаев смерти от инсульта отмечается в возрастной группе 70–74 лет. Летальность у больных с повторным МИ в 1,3 раза выше, чем у больных с первым инсультом, при этом ее наибольший уровень отмечается при ВМК (63,3%) и ИН (64,0%). СД, МА и курение статистически достоверно повышают риск смерти от инсульта. 30,2% среди заболевших или 41,3% среди выживших больных по окончании острого периода МИ имеют тяжелую степень ОгрЖ (4–5 баллов по мШР). Смертность женщин от инсульта оказывает более значительное влияние на демографическую безопасность, так как количество умерших от инсульта женщин в 1,2 раза превышает количество умерших мужчин. Стандартизованный по возрасту к населению Беларуси показатель смертности достигал значения 126 на 100 000 жителей, что на 16,8% ниже республиканского показателя, рассчитанного на основе данных медицинской статистики.

Уровень стандартизованной к мировому населению заболеваемости первым инсультом в г. Гродно в 2001–2003 гг. составил 220 на 100 000 жителей, что сопоставимо с показателями в России и в Украине, но превышает показатели других развитых и развивающихся стран. 28-дневная летальность у больных с первым инсультом достигала 26,1%, что существенно выше соответствующего показателя в большинстве стран Евросоюза, а также целевого уровня 2015 г. (15%), установленного в Хельсингборгской декларации 2006 года. По сравнению с другими регистрами первого инсульта периода 2000–2008 гг. распространенность АГ (87,5%), курения (25,6%) и инфаркта миокарда в анамнезе (19,1%) среди жителей г. Гродно, перенесших инсульт, является самой высокой. Уровень распространенности СД (14,7%) и МА (23,1%) в указанной когорте является средним между наибольшим и наименьшим аналогичными показате-

телями, определенным в других исследованиях [6, 11, 12, 15, 21, 29, 35, 46, 47, 48, 50, 53, 54].

4. По результатам проспективного наблюдения за неотобранной когортой жителей г. Гродно, перенесших МИ в 2001 г., установлен высокий 5-летний кумулятивный риск смерти, равный 63,0% (ДИ 57,6–68,7). Пациенты с МИ имеют в 2,9 раза (ДИ 2,7–3,2) выше риск смерти по сравнению с лицами сходного возраста и пола в общей популяции. Относительный риск смерти является самым высоким в возрастной группе младше 45 лет (55,0; ДИ 27,4–98,5), а с увеличением возраста снижается до уровня 1,1 (ДИ 0,7–1,6) среди лиц старше 84 лет. Существенные различия 5-летней выживаемости при разных типах МИ (САК – 0,68; ИМ – 0,41; ВМК – 0,17; ИН – 0,08; $p < 0,05$) преимущественно обусловлены влиянием показателей острого периода, и среди выживших в течение 28 дней различия не достигают уровня статистической достоверности. В течение первого года после МИ у пациентов, переживших острый период, фатальные исходы обусловлены в основном перенесенным или повторным инсультом (67% всех смертей первого года), тогда как в последующие годы – неинсультными кардиоваскулярными заболеваниями (62% смертей 2–5 года). Установлены прогностические факторы 5-летнего риска смерти после МИ: возраст (ОР 1,04), инсульт в анамнезе (ОР 1,48), АГ (ОР 0,76), и СД (ОР 1,26). В подгруппе пациентов, переживших острый период МИ, достоверными прогностическими факторами 5-летнего риска смерти являются возраст (ОР 1,05), инсульт в анамнезе (ОР 1,62), СД (ОР 1,46), МА (ОР 1,34), и инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 1,43).

Установлено, что в сроки 3 месяца после начала инсульта отмечается высокий удельный вес пациентов со значительной степенью ОгрЖ ($mШР \geq 3$), составляющий 73,7% от выживших в данный период и 47,9% от заболевших. В срок 1 год от начала МИ доля лиц с инвалидизирующим дефектом статистически достоверно уменьшается до 58,2% от выживших и до 34,2% от начальной когорты. В периоды наблюдения от 2 до 5 лет пропорция указанной категории пациентов среди выживших существенно не изменяется, а среди заболевших статистически достоверно снижается до 20,5% за счет роста кумулятивной летальности. Наибольший рост удельного веса пациентов с ГИ после МИ отмечается в срок от 3 месяцев до 1 года от начала заболевания, с 44,5% до 63,1% среди выживших, и с 29,0% до 37,2% среди заболевших. В периоды наблюдения от 2 до 5 лет пропорция пациентов с ГИ среди выживших существенно не изменяется, а среди заболевших статистически достоверно снижается до 24,5% за счет роста кумулятивной летальности.

Кумулятивный риск смерти в течение 5 лет после первого МИ в городской популяции Беларуси составляет 58,8% (ДИ 53,3–64,7) и статистически достоверно превышает соответствующий показатель в большинстве опубликованных исследований; при этом наблюдавшиеся пациенты имели наименьший

начальный риск вследствие их наименьшего среднего возраста (65,4 лет) по сравнению с другими исследованиями. 89% смертей в сроки от 29 дней до 5 лет от начала первого инсульта были обусловлены болезнями системы кровообращения, что существенно превышает соответствующие опубликованные данные. На основе пропорционального анализа рисков методом Кокса установлены достоверные прогностические факторы 5-летнего риска смерти в начальной когорте – возраст (ОР 1,04; ДИ 1,02–1,05) и АГ (обратная ассоциация, ОР 0,73; ДИ 0,58–1,05), а также возраст (ОР 1,05; ДИ 1,02–1,06) и инфаркт миокарда в анамнезе (ОР 1,40; ДИ 0,91–1,85) среди пациентов с несмертельным инсультом, что согласуется с рядом других исследований. Удельный вес независимых в повседневной жизни пациентов (48,3%) через 5 лет после первого инсульта существенно ниже, чем в странах ВУД, а уровень инвалидизации (по мШР) превышает опубликованные данные указанных стран в 1,5 раза. Кумулятивный риск смерти или инвалидизирующего дефекта через 5 лет после первого инсульта составлял 80,1% [1, 17, 20, 25, 26, 45, 52, 55, 56].

5. Разработаны способы оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие инсульта и ЦВБ, предоставляемых медицинской статистикой, на основе анализа результатов популяционного регистра инсульта с применением специальных формул: $СМ_{Ост} = СМ_{гр} \times k_{60}$, где $СМ_{Ост}$ – показатель смертности, оперативно стандартизированный по возрасту, $СМ_{гр}$ – грубый показатель смертности, k_{60} – удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в популяции, принимаемой за стандарт/удельный вес населения в возрасте 60 лет и старше в популяции анализируемого региона; $ИНВ_{Ост} = ИНВ_{гр} \times k_{55}$, где $ИНВ_{Ост}$ – показатель инвалидности, оперативно стандартизированный по возрасту, $ИНВ_{гр}$ – грубый показатель инвалидности, k_{55} – удельный вес населения в возрасте 55 лет и старше в популяции, принимаемой за стандарт/удельный вес населения в возрасте 55 лет и старше в популяции анализируемого региона. Разработанные способы стандартизации позволяют повысить объективность и достоверность межрегионального анализа медико-социальных последствий МИ путем минимизации влияния различий возрастной структуры сравниваемых популяций [33, 34, 40, 43, 44, 61].

6. Установлено наличие существенных нарушений метаболизма нейротрансмиттеров-моноаминов в острейшем периоде инфаркта мозга. В СМЖ пациентов с ИИ по отношению к группе сравнения отмечается достоверное снижение соотношения концентраций гомованилиновой кислоты и дофамина (Me 25,5, ИКР 9,3–60,4 и Me 52,9, ИКР 3,9–167,1, соответственно; $p < 0,05$) за счет торможения утилизации дофамина, что может быть использовано в диагностике в качестве маркера ишемического поражения мозга. В подгруппе пациентов с летальным исходом инсульта отмечалось достоверное повышение концентрации триптофана в СМЖ в дебюте заболевания по сравнению с подгруп-

ной несмертельного инсульта (Me 0,60 мкмоль/л, ИКР 0,47–0,77 и Me 0,47 мкмоль/л, ИКР 0,33–0,68, соответственно; $p < 0,05$) за счет угнетения биосинтеза серотонина в мозге.

На основе дискриминантного анализа построена математическая модель прогнозирования летального исхода ИИ в первые 15 дней заболевания с использованием показателей тяжести неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и концентрации триптофана в СМЖ. Модель имеет чувствительность 97,87%, специфичность 92,85% ($F=63,18$, $p < 0,00001$) и может использоваться в клинической практике в качестве предиктора неблагоприятного исхода [9, 46, 62].

7. Разработанный алгоритм проведения сТЛТ и клинический регистр пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ, позволяет унифицировать внедрение данной терапевтической технологии и регистрацию ее результатов в разных клинических центрах, а также проведение прямых сопоставлений с данными других стран и регионов. Внедренный в учреждениях здравоохранения Беларуси алгоритм проведения сТЛТ позволил повысить в целом эффективность оказания помощи инсультным больным за счет совершенствования организации работы участвующих в его осуществлении служб.

Установлена безопасность сТЛТ при ИИ в повседневной клинической практике: частота сВМК составляет 1,8%, что соответствует данным европейского регистра сТЛТ и результатам клинических испытаний алтеплазы. Удельный вес больных с функциональной независимостью в повседневной жизни (0–2 балла по мШР) через 3 месяца после сТЛТ является высоким (41,1%), однако не достигает уровня европейского регистра сТЛТ. При отборе пациентов, имеющих показания для сТЛТ в соответствии с существующими нормативными и рекомендательными документами, невозможно исключить из группы реперфузионной терапии пациентов с тяжелым и обширным ишемическим поражением мозга, у которых сТЛТ не окажет терапевтического эффекта, а инсульт с большой вероятностью закончится летальным исходом.

При изучении результатов отечественного регистра сТЛТ с использованием ROC-анализа установлено, что исходная тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и масса тела пациента статистически достоверно влияют на прогноз 3-месячного исхода инсульта у пациентов, пролеченных методом сТЛТ ($p < 0,0001$ и $p = 0,045$, соответственно). При значении суммарного клинического балла шкалы NIH > 20 вероятность неблагоприятного исхода достигает 100%, а при массе тела более 100 кг вероятность благоприятного исхода составляет $< 10\%$. В результате анализа таблиц сопряженности установлено, что на распределение по признаку благоприятного исхода сТЛТ статистически достоверно влияет распределение по признакам инсульт в анамнезе ($p = 0,035$), застойная сердечная недостаточность ($p = 0,0042$) и тяжелый инсульт по данным

нейровизуализации ($p=0,00001$). Величины указанных непрерывных переменных и наличие категориальных переменных у пациента с ИИ должны учитываться при принятии решения о выполнении сТЛТ.

На основе многофакторного дискриминантного анализа данных клинического регистра сТЛТ построена математическая модель прогнозирования благоприятного 3-месячного исхода инсульта с использованием 12 клинико-анамнестических и лабораторных показателей. Структура классификационной матрицы, значение лямбды Уилкса, равное 0,38, значение F-критерия, равного 5,3751, при $p<0,00001$ свидетельствуют о корректности данной классификации. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 95,5%, специфичность – 90,0%. Разработан способ прогнозирования благоприятного исхода сТЛТ, который по предсказательной ценности превосходит существующий аналог и может использоваться в клинической практике для повышения эффективности и безопасности сТЛТ [4, 13, 16, 18, 22, 23, 24, 30, 31, 37, 42, 46, 59, 57, 60].

8. На основе полученных данных об эпидемиологии и исходах МИ в крупной городской популяции РБ, анализа факторов, влияющих на медико-социальные последствия МИ, в рамках системного подхода к проблеме инсульта разработана региональная программа мероприятий для снижения заболеваемости, инвалидности и смертности при МИ [1, 36, 41, 49].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. При оценке работы неврологической службы регионов предлагается использовать углубленный анализ данных медицинской статистики (заболеваемость, инвалидность и смертность при МИ и ЦВБ) [1, 14, 38].

2. Разработанный вариант популяционного регистра МИ целесообразно применять при проведении эпидемиологических исследований с целью повышения эффективности оказания медицинской помощи и проведения профилактических мероприятий пациентам с цереброваскулярной патологией [3, 5, 6, 50].

3. Полученные в ходе проведения регистра инсульта в крупной городской популяции Беларуси основные данные – уровни заболеваемости, летальности, смертности, распространенности ФР – могут быть использованы при оценке работы неврологической службы в регионах [11, 12, 15, 21, 48].

4. Динамика степени ограничения жизнедеятельности и инвалидности, кумулятивный риск смерти, прогностические факторы 5-летнего риска смерти, установленные в результате проспективного 5-летнего наблюдения за пациентами, перенесшими МИ, позволяют рационально планировать реабилитационную помощь профильной категории больных, а также совершенствовать мероприятия по вторичной профилактике инсульта и других сосудистых событий [17, 20, 25, 26, 45, 52, 56].

5. С целью минимизации влияния особенностей возрастной структуры населения разных регионов на показатели смертности и инвалидности вследствие МИ и ЦВБ рекомендуется использовать способы оперативной стандартизации по возрасту указанных показателей [33, 34, 43, 61].

6. Определение концентрации биогенных аминов в СМЖ больных с ИИ и вычислением коэффициента гомованилиновая кислота/дофамин рекомендуется использовать в диагностике инсульта в качестве маркера поражения мозга. Разработанный способ прогнозирования летального исхода ИИ в первые 15 дней заболевания с использованием показателей тяжести неврологического дефицита по шкале инсульта NIH и концентрации триптофана в СМЖ рекомендуется использовать в клинической практике в качестве предиктора неблагоприятного исхода [9, 46, 62].

7. Использование разработанного алгоритма проведения сТЛТ при ИИ позволит обеспечить активное и унифицированное внедрение данной терапевтической технологии в практику медицинских учреждений РБ [13, 31].

8. С целью унификации регистрации результатов реперфузионной терапии ИИ в клинических центрах РБ и корректной оценки безопасности и эффективности тромболизиса рекомендуется широко использовать в практике работы неврологических отделений для инсультных больных разработанную ИРК пациентов с ИИ, пролеченных методом сТЛТ [18].

9. Предлагаемый способ прогнозирования благоприятного исхода сТЛТ на основе математической оценки 12 клинико-anamnestических и лабораторных показателей следует использовать в клинической практике для повышения эффективности и безопасности реперфузионной терапии ИИ [22, 23].

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Монография

1. Кулеш, С.Д. Мозговой инсульт: комплексный анализ региональных эпидемиологических данных и современные подходы к снижению заболеваемости, инвалидности и смертности: монография / С.Д. Кулеш. – Гродно: ГрГМУ, 2012. – 204 с.

Статьи в рецензируемых журналах и сборниках, включенных в перечень ВАК РБ

2. Кулеш, С.Д. Патогенез ишемического инсульта: биохимические механизмы и роль нейроактивных аминокислот / С.Д. Кулеш // Медицинские новости. – 1998. – № 1. – С. 21–24.

3. Кулеш, С.Д. Популяционный регистр инсульта: международный опыт и перспективы использования в Республике Беларусь / С.Д. Кулеш, Я.Я. Гордеев // Медицинские новости. – 2006. – № 7. – С. 63–65.

4. Первый опыт применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена в острейшем периоде инфаркта мозга в Республике Беларусь / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, С.Э. Савицкий, М.С. Шумскас, И.А. Шапель, Д.В. Бойко, А.Я. Половиков // Медицинские новости. – 2007. – № 11. – С. 104–107.

5. Кулеш, С.Д. Метод популяционного регистра мозгового инсульта / С.Д. Кулеш // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. вып. 9; под ред. С.А. Лихачева. – Мн.: Белорусская наука, 2007. – С. 66–74.

6. Лихачев, С.А. Первый опыт проведения популяционного регистра инсульта в Республике Беларусь / С.А. Лихачев, С.Д. Кулеш // Украинский неврологический журнал. – 2008. – № 1. – С. 42–47.

7. Анализ тенденций заболеваемости цереброваскулярными болезнями жителей Гродненской области в 2001–2005 годы / С.Д. Кулеш, М.С. Шумскас, А.В. Григелевич, С.А. Гришкевич, А.В. Костусева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2008. – № 1. – С. 58–61.

8. Анализ смертности от цереброваскулярных болезней жителей Гродненской области в 2001–2005 гг. / С.Д. Кулеш, М.С. Шумскас, А.В. Григелевич, С.А. Гришкевич, А.В. Костусева // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2008. – № 2. – С. 32–34.

9. Кулеш, С.Д. Нарушения метаболизма моноаминов при инфаркте мозга / С.Д. Кулеш, Е.М. Дорошенко, С.А. Ляликов // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. вып. 10; под ред. С.А. Лихачева. – Мн.: Тонпик, 2008. – С. 103–113.

10. Кулеш, С.Д. Эпидемиология инсульта в различных регионах мира / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев // Здоровоохранение. – 2008. – № 12. – С. 16–20.

11. Эпидемиология мозгового инсульта: Результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение I / С.Д. Кулеш, Я.Я. Гордеев, Н.А. Филина, А.В. Струневский, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.С. Сухоцкая, Б.И. Червоненко // *Здравоохранение*. – 2009. – № 1. – С. 31–35.

12. Эпидемиология мозгового инсульта: Результаты популяционного регистра Гродно. Сообщение II / С.Д. Кулеш, Я.Я. Гордеев, Н.А. Филина, А.В. Струневский, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.С. Сухоцкая, Б.И. Червоненко // *Здравоохранение*. – 2009. – № 2. – С. 25–29.

13. Лихачев, С.А. Алгоритм проведения системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте / С.А. Лихачев, С.Д. Кулеш, С.Э. Савицкий // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. – 2009. – № 4. – С. 16–24.

14. Кулеш, С.Д. Инвалидность вследствие мозгового инсульта населения Гродненской области в 2002–2005 гг. / С.Д. Кулеш, В.Т. Пашук, И.С. Савицкий // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. – 2010. – № 4. – С. 98–104.

15. Incidence and case-fatality of stroke on the east border of the European Union: the **Grodno Stroke Study** / S.D. Kulesh, N.A. Filina, N.M. Frantava, N.L. Zhytko, T.M. Kastsinevich, L.A. Kliatskova, M.S. Shumskas, M.J. Hilz, S. Schwab, P.L. Kolominsky-Rabas // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41. – P. 2726–2730.

16. Кулеш, С.Д. Применение перфузионной компьютерной томографии при тромболитической терапии ишемического инсульта / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, И.Н. Шапоров // *Неврологический журнал*. – 2011. – № 2. – С. 38–43.

17. Динамика степени ограничения жизнедеятельности и инвалидности в течение 5 лет после перенесенного инсульта / С.Д. Кулеш, Л.А. Клецкова, Н.А. Филина, С.В. Тименова, Т.М. Костиневич, В.Т. Пашук // *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*. – 2011. – № 3. – С. 127–135.

18. Кулеш, С.Д. Опыт создания клинического регистра пациентов с ишемическим инсультом, пролеченных методом системной тромболитической терапии / С.Д. Кулеш // *Медицинский журнал*. – 2011. – № 3. – С. 88–92.

19. Кулеш, С.Д. Возрастная стандартизация показателей здоровья / С.Д. Кулеш // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2011. – № 4. – С. 75–76.

20. Кулеш, С.Д. Сравнительный анализ долгосрочных исходов после первого мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси / С.Д. Кулеш // *Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: сб. науч. тр. вып. 14; под ред. С.А. Лихачева*. – Мн.: Профессиональные издания, 2011. – С. 140–151.

21. Кулеш, С.Д. Сравнительный анализ эпидемиологии первого инсульта по результатам популяционного регистра Гродно, Беларусь / С.Д. Кулеш // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2011. – № 4. – Вып. 2. – С. 42–47.

22. Прогнозирование исходов ишемического инсульта у пациентов, пролеченных методом системной тромболитической терапии: выявление информативных показателей / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, С.А. Ляликов, В.И. Ляликова, А.В. Астапенко, Т.В. Лурье, С.В. Марченко, И.А. Минзар, М.С. Шумскас // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2011. – № 4. – С. 78–87.

23. Прогнозирование исходов ишемического инсульта у пациентов, пролеченных методом системной тромболитической терапии: многофакторный дискриминантный анализ / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, С.А. Ляликов, В.И. Ляликова, А.В. Астапенко, Т.В. Лурье, С.В. Марченко, И.А. Минзар, М.С. Шумскас // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2011. – № 4. – С. 88–95.

24. Системный тромболизис при ишемическом инсульте / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, С.Э. Савицкий, Т.В. Лурье, М.С. Шумскас, И.А. Минзар, А.Л. Станишевский, С.В. Марченко, С.Я. Свиридович, И.А. Петрович, Н.С. Копыцкая, Н.Н. Белявский, В.В. Редуто // Здоровоохранение. – 2011. – № 12. – С. 77–80.

25. Long-term outcome after stroke in Belarus: the Grodno Stroke Study / S.D. Kulesh, T.M. Kastsinevich, L.A. Kliatskova, M.E. Sauchanka, N.A. Filina, M.S. Shumskas, S. Schwab, M.J. Hilz, P.L. Kolominsky-Rabas // Stroke. – 2011. – Vol. 42. – P. 3274–3276.

26. Пятилетняя выживаемость после мозгового инсульта / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, Н.А. Филина, А.В. Струневский, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.Э. Савченко // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2012. – № 1. – С. 14 – 19.

**Статьи в рецензируемых журналах и сборниках,
не включенных в перечень ВАК РФ**

27. Кулеш, С.Д. Этиология и патогенез острых нарушений мозгового кровообращения / С.Д. Кулеш // Острые нарушения мозгового кровообращения: сборник лекций I Республиканской школы по неврологии для молодых специалистов (21–22 ноября 2001 г., г. Гомель). – Мозырь: Издательский Дом «Белый ветер», 2001. – С. 13–27.

28. Организация этапной помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в г. Гродно / С.Д. Кулеш, С.Ф. Пелеса, В.Д. Курбаев, Н.А. Филина, В.В. Сукристик // Актуальные вопросы психологии и медицины: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию медико-психол. фак. ГрГМУ, 13-14 ноября 2003 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: С.Г. Обухов [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2003. – С. 138–140.

29. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта в г. Гродно: Данные регистра за 2001 г. / С.Д. Кулеш, Н.А. Филина, Т.М. Костиневич, Н.Л. Житко, О.В. Пилюк // Актуальные вопросы психологии и медицины: мате-

риалы науч.-практ. конф., посвящ. 10-летию медико-психол. фак. ГрГМУ, 13-14 ноября 2003 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: С.Г. Обухов [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2003. – С. 140–142.

30. Тромболитическая терапия ишемического инсульта: первый опыт применения в Республике Беларусь / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, С.Э. Савицкий, М.С. Шумскас, И.А. Шапель, Д.В. Бойко, А.Я. Половиков // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: материалы IV Междунар. научно-практич. конф., Витебск, 24-25 мая 2007 г.; редкол. Ю.В. Алексеенко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 149–153.

31. Организация медицинской помощи при проведении тромболитической терапии ишемического инсульта / С.Д. Кулеш, С.Э. Савицкий, М.С. Шумскас, И.А. Шапель, А.Я. Половиков // Современные аспекты профилактики, диагностики и лечения артериальной гипертензии: материалы IV Междунар. научно-практич. конф., Витебск, 24-25 мая 2007 г.; редкол. Ю.В. Алексеенко [и др.]. – Витебск, 2007. – С. 232–236.

32. Динамика заболеваемости цереброваскулярными болезнями в Гродненской области в 2001-2005 гг. / С.Д. Кулеш, А.В. Григелевич, С.А. Гришкевич, А.В. Костусева // Актуальные вопросы современной медицины: материалы научно-практич. конф., посвященной 95-летию Городской клинической больницы № 1 им. З.П. Соловьева; редкол.: В.Д. Курбаев (отв. ред.) [и др.]. – Гродно, 2007. – С. 124-128.

33. Кулеш, С.Д. Методика оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности от инсульта / С.Д. Кулеш, С.А. Ляликов // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. – 2009. – № 2. – С. 115–120.

34. Кулеш, С.Д. Анализ показателей смертности от цереброваскулярных болезней с использованием методики оперативной стандартизации по возрасту / С.Д. Кулеш // Актуальные проблемы медицинской реабилитации: сборник научных статей конференции (27 марта 2009 г.); отв. ред. Л.А. Пирогова. – Гродно: ГрГМУ, 2009. – С. 39–42.

35. Кулеш, С.Д. Медико-социальные последствия мозгового инсульта и пути их минимизации / С.Д. Кулеш // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (14-15 мая 2009 г.). – Гродно: ГрГМУ, 2009. – С. 17–24.

36. Изучение осведомленности взрослого населения об инсульте / С.Д. Кулеш, Е.Л. Анисько, О.Р. Бузар, А.Я. Половиков // Гродненской областной клинической больнице 60 лет. Через инновации к успеху: материалы научно-практической конференции (16 октября 2009 г.); редкол.: С.Э. Савицкий [и др.]. – Гродно: Гродненская типография, 2009. – С. 297–299.

37. Кулеш, С.Д. Унификация методики системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте / С.Д. Кулеш, С.Э. Савицкий, С.А. Лихачев // Гродненской областной клинической больницы 60 лет. Через инновации к успеху: материалы научно-практической конференции (16 октября 2009 г.); редкол.: С.Э. Савицкий [и др.] – Гродно: Гродненская типография, 2009. – С. 301–313.

38. Кулеш, С.Д. Сопоставление показателей заболеваемости, смертности и инвалидности вследствие инсульта населения Гродненской области по данным медицинской статистики за 2002–2005 годы / С.Д. Кулеш // Современные направления в лечении и реабилитации психических и поведенческих расстройств: материалы республиканской научно-практической конференции / Ред. кол. В.А. Снежицкий [и др.], отв. ред. М.А. Ассанович. – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 104–106.

39. Кулеш, С.Д. Динамика показателей первичной и общей инвалидности вследствие мозгового инсульта в регионах Гродненской области в 2002–2005 годах / С.Д. Кулеш, В.Т. Пашук, И.С. Савицкий // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции, 22 декабря 2010 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; редкол.: В.М. Шейбак [и др.] – Гродно: ГрГМУ, 2010. – С. 154–157.

40. Кулеш, С.Д. Способ оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности от цереброваскулярных болезней / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев // Журнал Гродненского государственного медицинского университета – 2011. – № 1. – С. 73–74.

41. Кулеш, С.Д. Разработка информационного блока для повышения осведомленности населения об инсульте / С.Д. Кулеш, С.В. Тишковский, М.С. Шумскас // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 12-13 апреля 2011 г. / ГУ «РНИЦ радиационной медицины и экологии человека»; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель: ГУ «РНИЦ РМиЭЧ», 2011. – С. 118–119.

42. Шапоров, И.Н. Диагностика ишемического инсульта в острейшем периоде с использованием перфузионной компьютерной томографии / И.Н. Шапоров, С.Д. Кулеш, М.С. Шумскас // 25 лет после Чернобыльской катастрофы. Преодоление ее последствий в рамках Союзного государства: материалы Международной научно-практической конференции, Гомель, 12-13 апреля 2011 г. / ГУ «РНИЦ радиационной медицины и экологии человека»; под общ. ред. А.В. Рожко. – Гомель: ГУ «РНИЦ РМиЭЧ», 2011. – С. 165–166.

43. Кулеш, С.Д. Способ оперативной стандартизации по возрасту показателей инвалидности вследствие инсульта / С.Д. Кулеш // Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии: материалы республиканской конфе-

ренции с международным участием, 16 июня 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; отв. ред. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 54–58.

44. Савицкий, И.С. Анализ показателей инвалидности вследствие инсульта населения Гродненской области с использованием оперативной стандартизации по возрасту / И.С. Савицкий, С.Д. Кулеш // Актуальные вопросы клинической неврологии и нейрохирургии: материалы республиканской конференции с международным участием, 16 июня 2011 г. / Гродн. гос. мед. ун-т; отв. ред. В.А. Снежицкий [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 104–108.

45. Долгосрочные исходы после первого мозгового инсульта в Беларуси: Гродненское исследование инсульта / С.Д. Кулеш, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, Н.А. Филина, Д.В. Невгень, В.А. Шидловский, О.В. Пилюк, В.В. Гончарик, П.Л. Коломинский-Рабас // Актуальные проблемы медицины: материалы ежегодной итоговой научной конференции (15–16 декабря 2011 г.) / Отв. редактор М.Н. Курбат. – Гродно: ГрГМУ, 2011. – С. 136–139.

Тезисы докладов

46. Kulesh, S.D. The population-based study of stroke incidence in Grodno, Belarus / S.D. Kulesh, Ya.Ya. Gordeev // European Journal of Neurology. – 2002. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. 54.

47. Kulesz, S.D. Populacyjne badanie zapadalności na udar mózgu w Grodnie, Białoruś / S.D. Kulesz, J.J. Gordeew // Neurologia i Neurochirurgia Polska. – 2002. – Vol. 36, Suppl. 2. – P. 286.

48. Заболеваемость и смертность от мозгового инсульта в Гродно, Беларусь / С.Д. Кулеш, Н.А. Филина, Н.М. Франтова, А.С. Шляхотко // Журнал неврологии и психиатрии: Инсульт (приложение к журналу). – 2003. – Вып. 9. – С. 120.

49. Кулеш, С.Д. Факторы, влияющие на задержку поступления больных инсультом в стационар / С.Д. Кулеш, А.А. Лежава, Е.И. Кардаш // Журнал неврологии и психиатрии: Инсульт (приложение к журналу). – 2007. – Спецвыпуск (Цереброваскулярная патология и инсульт: материалы II Российского международного конгресса). – С. 194.

50. Опыт проведения популяционного регистра инсульта в Республике Беларусь / С.А. Лихачев, С.Д. Кулеш, Я.Я. Гордеев, Н.А. Филина, Н.М. Франтова, Т.М. Костиневич // Журнал неврологии и психиатрии: Инсульт (приложение к журналу). – 2007. – Спецвыпуск (Цереброваскулярная патология и инсульт: материалы II Российского международного конгресса). – С. 208.

51. Кулеш, С.Д. Биогенные амины спинномозговой жидкости при инфаркте мозга / С.Д. Кулеш, Е.М. Дорошенко // Актуальные вопросы неврологии: материалы X Международной конференции. – Судак, 2008. – С. 58–59.

52. Штык, С.В. Гендерные различия отдаленных исходов мозгового инсульта / С.В. Штык, С.Д. Кулеш // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы VIII республиканской конференции по неврологии для молодых специалистов (14-15 мая 2009 г.). – Гродно: ГрГМУ, 2009. – С. 128–129.

53. Эпидемиология мозгового инсульта у лиц молодого возраста / С.Д. Кулеш, Г.И. Мороз, О.А. Рудик, А.Я. Половиков // Материалы Республиканской научно-практической конференции, посвященной 90-летию здравоохранения Республики Беларусь (Минск, 19 июня 2009 г.); редкол.: В.И. Жарко [и др.] – Минск: БелМАПО, 2009. – С 401–402.

54. Тименова, С.В. Заболеваемость и смертность при внутримозговом кровоизлиянии в крупной городской популяции Республики Беларусь / С.В. Тименова, С.Д. Кулеш // Современные проблемы диагностики и лечения заболеваний нервной системы: материалы IX-й Республиканской конференции по неврологии и нейрохирургии с международным участием для молодых специалистов (Брестская обл. 13 мая 2010 г.) / РНПЦ неврологии и нейрохирургии Минздрава Республики Беларусь; под общ. ред. А.Л. Танина, С.А. Лихачева, Ю.Н. Рушкевич. – Минск: Агро-Графикс, 2010. – С. 63–64.

55. Long-term outcome after first-ever stroke in the Grodno Stroke Study, 2001 / S. Kulesh, N. Filina, T. Kostinevich, A. Strunevsky, L. Kleckova, M. Shumskas // European Journal of Neurology. – 2010. – Vol. 17, Suppl. s3. – P. 143.

56. Долгосрочные исходы мозгового инсульта в крупной городской популяции Республики Беларусь / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, Н.А. Филина, Т.М. Костиневич, Л.А. Клецкова, М.Э. Савченко, М.С. Шумскас // Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение: материалы Российской научно-практической конференции, Иркутск, 18–20 мая 2011 г. / НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава. – Иркутск: Реал Тайм, 2011. – С. 22–23.

57. Системный тромболитизис при ишемическом инсульте в Республике Беларусь: результаты лечения первых 56 пациентов / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Т.В. Лурье, М.С. Шумскас, И.А. Минзар, А.Л. Станишевский, С.В. Марченко, С.Я. Свиридович, И.А. Петрович, Н.С. Копыцкая, Н.Н. Белявский, В.В. Редутто // Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение: материалы Российской научно-практической конференции, Иркутск, 18–20 мая 2011 г. / НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГОУ ВПО РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава. – Иркутск: Реал Тайм, 2011. – С. 139–140.

58. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke in Belarus: results of first 56 patients / S.D. Kulesh, S.A. Likhachev, A.V. Astapenko, T.V. Lurye, M.S. Shumskas, I.A. Minzar, S.V. Marchenko, S.Y. Sviridovich, N.S. Kopyckaya,

N.N. Belyavskii, V.V. Reduto // European Journal of Neurology. – 2011. – Vol. 18, Suppl. 2. – P. 113.

Методические рекомендации и инструкции по применению

59. Диагностика и лечение инсульта: рекомендации / РНПЦ неврологии и нейрохирургии; авт.-сост. С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Э.К. Сидорович, И.А. Гончар, Л.Н. Анацкая, Н.Н. Белявский, С.Д. Кулеш, Н.М. Чечик. – Минск, 2008. – 70 с.

60. Системная тромболитическая терапия при инфаркте мозга: рекомендации для врачей / РНПЦ неврологии и нейрохирургии МЗ РБ; авт.-сост. С.А. Лихачев, А.В. Астапенко, Э.К. Сидорович, С.Д. Кулеш. – Минск, 2009. – 28 с.

61. Кулеш, С.Д. Способ оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности от цереброваскулярных болезней: инструкция по применению: утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 16.07.10; рег. № 024–0310 / С.Д. Кулеш, С.А. Лихачев; УО «Гродн. гос. мед. ун-т», ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии». – Гродно: ГрГМУ, 2010. – 11 с.

Патент

62. Способ прогнозирования исхода ишемического инсульта в первые 15 дней заболевания: пат.13494 Респ. Беларусь, МПК (2009) G01N 33/48, A61B 5/00 / С.Д. Кулеш, С.А. Ляликов, Е.М. Дорошенко; заявитель Гродненский гос. мед. ун-т. № а 20080694; заявл. 30.05.2008; опубл. 30.12.2009 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. – 2010. – № 4. – С. 143.

РЕЗЮМЕ

Кулеш Сергей Демьянович

Мозговой инсульт: современные подходы к эпидемиологии, диагностике, прогнозированию исходов и лечению

Ключевые слова: мозговой инсульт, эпидемиология, долгосрочные исходы, диагностика, прогнозирование исходов, тромболитическая терапия.

Цель работы: установить комплексные эпидемиологические характеристики мозгового инсульта на основе разработки и внедрения регионального популяционного регистра; разработать новые способы повышения информативности медицинской статистики инсульта, новые методы диагностики, прогнозирования исхода и повышения эффективности лечения инсульта.

Методы исследования: популяционный регистр, проспективное наблюдение, клинические, биохимические, нейровизуализационные, лабораторные, статистические.

Полученные результаты. Определен оптимальный источник эпидемиологических данных для комплексного исследования проблемы инсульта на основе анализа данных медицинской статистики о заболеваемости, смертности и инвалидности населения Гродненской области вследствие инсульта. Разработана и внедрена в практику адаптированная модификация популяционного регистра инсульта, с применением которой установлены достоверные развернутые эпидемиологические характеристики мозгового инсульта в крупной городской популяции Беларуси. Установлены закономерности долгосрочных исходов инсульта у городских жителей белорусской популяции на основе пятилетнего проспективного наблюдения. Разработаны способы оперативной стандартизации по возрасту показателей смертности и инвалидности вследствие инсульта. Определена диагностическая и прогностическая значимость нарушений метаболизма биогенных аминов в спинномозговой жидкости при ишемическом инсульте. Установлена эффективность и безопасность тромболитической терапии ишемического инсульта при внедрении в клиническую практику на основе использования клинического регистра пациентов, пролеченных данным методом; разработан способ повышения эффективности тромболитической терапии. Разработана комплексная региональная программа мероприятий для снижения заболеваемости, инвалидности и смертности при мозговом инсульте.

Рекомендации по использованию. Результаты по эпидемиологии и долгосрочным исходам мозгового инсульта могут быть использованы для совершенствования организации медицинской помощи и профилактических мероприятий профильной категории больных. Разработанные методы диагностики, прогнозирования исходов и повышения эффективности лечения инсульта могут быть использованы в отделениях неврологии, реанимации и интенсивной терапии.

Область применения: неврология.

РЭЗІЮМЭ

Кулеш Сяргей Дзям'янавіч

Мазгавы інсульт: сучасныя падыходы да эпідэміялогіі, дыягностыкі, прагназавання зыходаў і лячэння

Ключавыя словы: мазгавы інсульт, эпідэміялогія, доўгатэрміновыя зыходы, дыягностыка, прагназаванне зыходаў, тромбалітычная тэрапія.

Мэта працы: вынайсці комплексныя эпідэміялагічныя характарыстыкі мазгавога інсульта на падставе распрацоўкі і ўкаранення рэгіянальнага папуляцыйнага рэгістра; распрацаваць новыя спосабы павышэння інфарматыўнасці медыцынскай статыстыкі інсульта, новыя метады дыягностыкі, прагназавання зыходаў і павышэння эфектыўнасці лячэння інсульта.

Метады даследвання: папуляцыйны рэгістр, перспектыўнае назіранне, клінічныя, біялагічныя, нейравізуалізацыйныя, лабараторныя, статыстычныя.

Атрыманыя вынікі. Вызначана аптымальная крыніца эпідэміялагічных дадзеных дзеля комплекснага даследвання праблемы інсульта на падставе аналізу дадзеных медыцынскай статыстыкі аб захворванні, смяротнасці і інваліднасці насельніцтва Гродзенскай вобласці з прычыны інсульта. Распрацавана і выкарыстана ў практыцы адаптаваная мадыфікацыя папуляцыйнага рэгістра інсульта, з ужываннем якой усталяваны дакладныя разгорнутыя эпідэміялагічныя характарыстыкі мазгавога інсульта ў буйнай гарадской папуляцыі Беларусі. Усталяваны заканамернасці доўгатэрміновых зыходаў інсульта ў гарадскіх жыхароў беларускай папуляцыі на падставе пяцігадовага назірання. Распрацаваны спосабы аператыўнай стандартызацыі па ўзросту паказчыкаў смяротнасці і інваліднасці з прычыны інсульта. Вызначана дыягнастычная і прагнастычная важкасць парушэння метабалізму біягенных амінаў ў спінамазгавой вадкасці пры ішэмічным інсульте. Усталявана эфектыўнасць і бяспека тромбалітычнай тэрапіі ішэмічнага інсульта пры ўкараненні ў клінічную практыку на падставе выкарыстання клінічнага рэгістра хворых, пралечаных дадзеным метадам; распрацаваны спосаб павышэння эфектыўнасці тромбалітычнай тэрапіі. Распрацавана комплексная рэгіянальная праграма мерапрыемстваў дзеля зніжэння захворвання, інваліднасці і смяротнасці пры мазгавым інсульте.

Парады па выкарыстанні. Вынікі па эпідэміялогіі і доўгатэрміновым зыходам мазгавога інсульта могуць быць выкарыстаны дзеля ўдасканалення арганізацыі медыцынскай дапамогі і прафілактычных мерапрыемстваў профільнай катэгорыі хворых. Распрацаваныя метады дыягностыкі, прагназавання зыходаў і павышэння эфектыўнасці лячэння могуць быць выкарыстаны ў аддзяленнях неўралогіі, рэанімацыі і інтэнсіўнай тэрапіі.

Вобласць прымянення: неўралогія.

SUMMARY

Kulesh Sergey Demianovich

Cerebral stroke: modern approaches to epidemiology, diagnosis, outcome prognostication and treatment

Key words: cerebral stroke, epidemiology, long-term outcomes, diagnosis, prognostication, thrombolysis.

Purpose of study: to establish integrated epidemiologic characteristics of stroke on the basis of elaboration and implementation of regional population-based register; to work out the new modes of information value improvement of routine stroke statistics, new methods of diagnosis, outcome prognostication and increasing stroke treatment efficacy.

Methods: population-based register, follow-up, clinical, biochemical, neuroimaging, laboratory, statistical.

Results. The optimal source of epidemiological data for the complex stroke investigation has been determined by means of routine stroke statistics analysis in Grodno region. The adapted modification of population-based register has been elaborated and implemented. By its application the reliable detailed stroke epidemiologic data in a large urban Belarusian population have been established. Patterns of long-term stroke outcomes in this population based on 5-year prospective follow-up have been studied. The modes of age-specific operational standardization of stroke mortality and disability rates have been elaborated. Diagnostic and prognostic significance of monoamines metabolism disturbances in the cerebrospinal fluid in ischemic stroke have been determined. The efficacy and safety of thrombolysis in ischemic stroke has been established on the basis of clinical register of patients treated with this method; the way of increasing thrombolysis efficacy has been elaborated. The integrated regional program of activities for decreasing stroke-related incidence, disability and mortality has been developed.

Recommendations for use. Results on epidemiology and outcomes of stroke can be used for improvement of medical care organization and prophylactic measures for targeted patients. The elaborated methods of diagnosis, outcome prognostication and increasing stroke treatment efficacy can be used in hospital departments of neurology and intensive care units.

Field of application: neurology.

