

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ

«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.831–005.1–036.1–037–07

**ТИМЕНОВА**  
**Светлана Васильевна**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ  
НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук  
по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Гродно, 2018

Работа выполнена в учреждении образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Научный руководитель **Кулеш Сергей Демьянович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Евстигнеев Виктор Владимирович**, Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

**Борисов Алексей Викторович**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных и нейрохирургических болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Защита состоится 22 февраля 2018 года в 12.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.17.02 при УО «Гродненский государственный медицинский университет» по адресу: 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, аудитория 100; тел.: +375152432661, e-mail: mailbox@grsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Гродненский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «15» января 2018 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

М. А. Ассанович

## ВВЕДЕНИЕ

Нетравматическое внутримозговое кровоизлияние (ВМК) составляет от 10 до 15% среди случаев всех типов инсульта и характеризуется самой высокой летальностью и инвалидизацией [Лихачев С. А. и соавт., 2009; Hankey G. J., 2017]. Организация эффективных мероприятий по снижению медико-социальных последствий ВМК и других типов инсульта требует расширенного объема достоверной информации об основных эпидемиологических показателях – заболеваемости, смертности, летальности и факторах риска развития заболевания [Гусев Е. И. и соавт., 2014; Суслина З. А. и соавт., 2016]. Отсутствие достоверных популяционных эпидемиологических исследований ВМК затрудняет планирование адекватной лечебно-профилактической помощи населению.

Основные работы по анализу клинической картины ВМК были проведены в 60–70-е годы 20-го века, при этом использовались госпитальные выборки пациентов, а степень верификации диагноза не являлась высокой вследствие отсутствия методов нейровизуализации [Qureshi A. I. et al., 2009]. В литературе уделяется недостаточно внимания радиологической характеристике ВМК, а также анализу рутинных лабораторных показателей пациентов с ВМК в патогенетическом и прогностическом аспектах, при этом исследования характеризуют отдельные показатели в основном в госпитальных выборках, не представляющие истинный спектр данного заболевания; поиск биомаркеров ВМК для внедрения в клиническую практику по-прежнему остается актуальной проблемой. [Macellari F. et al., 2014; Alerhand S., Lay C., 2017].

Прогнозирование возникновения и течения мозгового инсульта является важнейшей проблемой уже несколько десятилетий [Мисюк Н.С., 1987]. В условиях лимитированного числа вмешательств с доказанной эффективностью при ВМК инструменты правильного прогноза течения и исхода заболевания являются полезными при принятии организационных решений, включая направление пациентов в отделения интенсивной терапии, реабилитации или паллиативной помощи [Garrett J. S. et al., 2013; Mattishent K. et al., 2015]. Несмотря на разнообразные подходы, предложенные ранее способы прогнозирования исходов ВМК имеют ограничения для эффективного использования в практической деятельности.

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным изучение клинико-эпидемиологических характеристик ВМК в Республике Беларусь на современном этапе, анализ вариативности нейровизуализационных и лабораторных характеристик в популяционной когорте пациентов с ВМК, а также разработка новых методов диагностики и прогнозирования исхода данного заболевания.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Связь работы с крупными научными программами и темами**

Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь (Постановления Совета Министров РБ от 19.04.2010, № 585; 12.03.2015, № 190). Данное диссертационное исследование направлено на научное обеспечение Национальной программы демографической безопасности, выполнено по плану научных исследований кафедры неврологии и нейрохирургии УО «Гродненский государственный медицинский университет (ГрГМУ)».

### **Цель и задачи исследования**

Цель исследования – установить клинико-эпидемиологические характеристики ВМК в городской восточноевропейской популяции на современном этапе и разработать новые методы диагностики и прогнозирования исхода ВМК.

В соответствии с поставленной целью определены следующие задачи.

1. Установить комплексные эпидемиологические характеристики ВМК в крупной городской популяции РБ с использованием стандартизованного эпидемиологического метода.
2. Определить спектр клинических проявлений ВМК в городской восточноевропейской популяции на современном этапе.
3. Установить вариативность нейровизуализационных характеристик в популяционной группе пациентов с ВМК.
4. Определить вариативность лабораторных показателей крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) в популяционной группе пациентов с ВМК.
5. На основе анализа пула биогенных аминов и родственных соединений разработать новый метод диагностики ВМК.
6. Разработать метод прогнозирования исхода ВМК, превышающий по объективности и точности существующие аналоги.

### **Научная новизна**

Впервые в СНГ и Восточной Европе проведено специализированное эпидемиологическое популяционное исследование нетравматического ВМК с использованием стандартизованной на международном уровне методологии и высоким уровнем верификации диагноза (91%). Установлены развернутые достоверные эпидемиологические показатели ВМК и их отличительные особенности в сравнении с международными данными. Выделена популяционная когорта пациентов с ВМК для последующего клинического анализа.

Установлен спектр клинических проявлений ВМК на современном этапе не только в госпитальной выборке пациентов, но и для всех случаев заболевания в популяционной группе, представляющих вариативность течения ВМК.

Разработана новая прикладная классификация клинических вариантов течения ВМК и установлена распространенность данных вариантов в популяции. Впервые определены особенности течения АГ, ассоциированные с возникновением ВМК.

В популяционной группе пациентов с ВМК установлен спектр нейровизуализационных характеристик, ассоциированных с исходом заболевания. В данной группе впервые определена популяционная вариативность лабораторных характеристик крови и спинномозговой жидкости, которая демонстрирует вероятное участие механизмов системного воспаления в возникновении/течении ВМК.

Впервые установлены нарушения метаболизма биогенных аминов при ВМК, как в плазме крови, так и в СМЖ в клинических условиях. Разработан новый метод дифференциальной ВМК и инфаркта мозга (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20150502 от 23 октября 2015 г.).

На основе анализа клинико-анамнестических данных, результатов нейровизуализационного и лабораторного обследования пациентов с ВМК разработан новый метод прогнозирования исхода заболевания в остром периоде, который по объективности и точности превосходит существующие аналоги (уведомление о положительном результате предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение № а 20160397 от 03 ноября 2016 г.).

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

1. Первичная среднегодовая заболеваемость ВМК в городской популяции Беларуси составляет 39,0 на 100 000 жителей; уровень нестандартизованной заболеваемости первым ВМК составляет 28,0/100 000 и определяется как сходный со среднемировым, при этом отмечается самый высокий в мире уровень 28-дневной летальности – 64,6%.

2. В исследованной популяции АГ является абсолютно превалирующим (98,1%) этиологическим фактором ВМК. Не установлена прямая зависимость между тяжестью течения АГ и частотой развития ВМК (кризовое течение АГ только в 27,6%, в 17,3% – латентное течение). Разработана новая прикладная классификация ВМК по течению заболевания на современном этапе, включающая злокачественный, прогрессирующий, непровиссирующий, псевдоишемический клинические варианты.

3. Тяжесть ВМК в гродненском регионе по основным нейровизуализационным характеристикам – средний объем кровоизлияния, средняя величина смещения срединных структур и распространенность наличия транстенториальной дислокации – достоверно превышает таковую в индустриальных странах в 1,9; 2,5 и 1,6 раза, соответственно.

4. В патогенезе возникновения и/или течения острейшего периода ВМК значимую роль играют механизмы воспаления, о чем свидетельствует повышение показателей системного воспаления более чем у 60% пациентов с ВМК.

5. Значение соотношения триптофана и серотонина в СМЖ  $\geq 0,59$  позволяет дифференцировать ВМК от ишемического инсульта.

6. Разработанный метод прогнозирования исхода заболевания на основании клинико-анамнестических данных, нейровизуализационных параметров и лабораторных показателей позволяет определить вероятность исхода ВМК в острый период с высокой степенью чувствительности и специфичности.

#### **Личный вклад соискателя**

Диссертационная работа является самостоятельным научным исследованием, выполненным автором. Обоснование темы диссертационного исследования, постановка цели и задач, систематизация полученных данных, статистическая обработка и теоретическое обобщение результатов, написание всех разделов работы и формулирование выводов и практических рекомендаций выполнены лично соискателем при консультативной помощи научного руководителя.

Автором диссертации самостоятельно разработана первичная учетная документация, проведен патентно-информационный поиск с анализом современных литературных данных по теме исследования. Диссертантом отобраны 192 пациента, сформированы группы, выполнено клиническое ведение в стационаре, последующее динамическое наблюдение пациентов в течение года после выписки из стационара. Автором самостоятельно осуществлены анализ амбулаторных карт, историй болезни, обобщение и интерпретация полученных результатов; формирование компьютерной базы данных; подготовлены публикации; оформление диссертационной работы с применением компьютерных технологий.

Забор биологического материала, подготовка проб для лабораторных исследований осуществлялись автором самостоятельно. Транспортировка биосреды для последующего анализа также осуществлялась самостоятельно. Уровень биогенных аминов в СМЖ и плазме крови определяли в научно-исследовательской лаборатории УО «ГрГМУ».

Выносимые на защиту научные положения, основные научные результаты диссертации, практические рекомендации сформулированы непосредственно автором при консультативной помощи научного руководителя.

По материалам диссертации опубликованы статьи в журналах, статьи и тезисы в сборниках материалов конференций, в которых отражены



исследование эпидемиологии ВМК с использованием метода популяционного регистра и установлены основные эпидемиологические показатели [2, 10, 14, 21, 22, 23] – вклад соискателя 85%; спектр нейровизуализационных характеристик ВМК в популяции и спектр ряда лабораторных характеристик крови и СМЖ у пациентов с ВМК [1, 6, 11, 12, 15, 17, 24, 21] – вклад соискателя 80%; спектр клинических проявлений ВМК в популяции на современном этапе [3, 16] – вклад соискателя 85%; особенности метаболизма основных метаболитов и предшественников дофамина и серотонина, а также способ дифференциальной диагностики нетравматического ВМК и инфаркта мозга [4, 8, 9, 13, 18, 20, 27] – вклад соискателя 75%; прогнозирование исхода ВМК в острый период [5, 7, 19] – вклад соискателя 85%. Соавторы публикаций оказывали научно-методическую и техническую помощь в организации и проведении отдельных исследований.

Разработана 1 инструкция по применению «Метод прогнозирования исхода внутримозгового кровоизлияния» (утверждена МЗ РБ, регистрационный № 023-0417 от 14.04.2017).

Исследования, по результатам которых получены 2 уведомления Национального центра интеллектуальной собственности Республики Беларусь о положительном решении предварительной экспертизы по заявке на выдачу патента на изобретение, проведены совместно с д.м.н. С. Д. Кулешом, д. м. н. С. А. Ляликовым, к. б. н. Е. М. Дорошенко (вклад соискателя – 80%).

Личный вклад соискателя в выполнении диссертации оценивается в 80%.

#### **Апробация результатов диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследований, включенные в диссертационную работу, доложены и обсуждены на следующих научных съездах, конференциях и симпозиумах: ежегодных итоговых научно-практических конференциях ГрГМУ «Актуальные проблемы медицины» (Гродно, 2013, 2014, 2016, 2017 гг.); 17-м Скандинавском конгрессе по цереброваскулярным заболеваниям (Вильнюс, 2013); областной научно-практической конференции «Клинико-психологические аспекты медицинской практики», посвященной 20-летию медико-психологического факультета УО «ГрГМУ» (Гродно, 2013); ежегодных конференциях студентов и молодых ученых ГрГМУ (Гродно, 2014-2017 гг.); Объединенном конгрессе Европейской неврологии (Стамбул, 2014); Республиканской научно-практической конференции «Цереброваскулярная патология в Республике Беларусь: достижения и нерешенные проблемы» (Минск, 2015); Международной научно-практической конференции «Современные подходы к диагностике и лечению заболеваний нервной системы» (Лаздияй, 2015); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики

и лечения неврологических заболеваний» (Минск, 2015); XII Международной конференции молодых ученых «Молодежь в науке-2015» (Минск, 2015); Областных научно-практических конференциях «Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии» (Гродно, 2016-2017 гг.); XV Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения неврологических заболеваний» (Несвиж, 2016); Республиканской научно-практической конференции «Ведение пациентов с мозговым инсультом» (Могилев, 2016); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Современные аспекты диагностики и лечения цереброваскулярных болезней» (Минск, 2016); XVI Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов «Достижения клинической неврологии и нейрохирургии» (Ивацевичи, 2017).

Результаты исследования внедрены в работу неврологических отделений учреждений здравоохранения Республики Беларусь (УЗ «Брестская областная больница», УЗ «Могилевская больница скорой медицинской помощи», УЗ «Гомельский областной клинический госпиталь ИОВ»), а также в учебный процесс кафедры неврологии и нейрохирургии УО «ГрГМУ».

#### **Опубликование результатов диссертации**

По теме диссертации опубликовано 9 статей, соответствующих пункту 18 Положения о присуждении ученых степеней и присвоении ученых званий в Республике Беларусь, объемом 3,7 авторских листа (из них написаны соискателем 3,1 авторских листа). Количество других публикаций (статьи в научных изданиях, не включенных в перечень ВАК, материалы и тезисы докладов и др.) – 19.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания объектов и методов исследования, 3 глав изложения результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений. Полный объем диссертации составляет 115 страниц, из них 86 страниц печатного текста, 12 иллюстраций, 20 таблиц, которые занимают 13 страниц, 3 приложения с 1 инструкцией по применению, с 2 уведомлениями о положительном решении предварительной экспертизы и 7 актами внедрения. Библиографический список включает 159 использованных источников (на русском языке – 33, на иностранном языке – 126), а также 28 публикаций соискателя.



## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

### Материал и методы исследования

Объектом исследования явились 173 пациента с диагнозом «внутричерепное кровоизлияние» (код I61 по МКБ-10, нетравматический генез, критерий включения). На первом этапе работы были включены 44 пациента, проходивших стационарное лечение в УЗ «Городская клиническая больница № 1 г. Гродно» в период с 01.11.2009 по 31.12.2010. На втором этапе (с 01.01.2011 по 31.12.2011) были включены 129 пациентов с ВМК, умерших до госпитализации или госпитализированных в стационары г. Гродно. Для полного выявления всех случаев ВМК на данном этапе использовался метод популяционного регистра. При определении частоты ВМК использовали данные о среднегодовой численности (342 444 человек) и возрастно-половой структуре населения г. Гродно за 2011 год. Степень ограничения жизнедеятельности оценивали с помощью модифицированной шкалы Рэнкина (мШР) [van Swieten J. C. et al., 1988].

Для каждого пациента производилась регистрация клиническо-анамнестических данных. Уровень расстройства сознания оценивали по шкале ком Глазго, степень неврологического дефицита – по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) [Brott T. et al., 1989]. Данные нейровизуализационного исследования были подвергнуты углубленному анализу по разработанному алгоритму, включающему оценку комплекса следующих ключевых параметров, ассоциированных в отдельности, по данным литературы, с исходом ВМК: 1) объем кровоизлияния в мл ( $\text{см}^3$ ) [Kothari R. U. et al., 1996]; 2) обширность внутрижелудочкового кровоизлияния по 12-балльной шкале [Ruscalleda J., Peiro A., 1968]; 3) смещение срединных структур в мм; 4) выраженность компрессии перимезенцефалических цистерн; 5) степень окклюзионной гидроцефалии по 24-балльной шкале [Diringer M. N., 1998]).

Перечень рутинных лабораторных исследований соответствовал нормативным документам МЗ РБ, методики и референтные значения определялись клиническо-диагностическими лабораториями больниц.

Для оценки метаболизма биогенных аминов обследованы 105 из 173 пациентов с ВМК (средний возраст  $64,4 \pm 12,0$  лет, 54,3% мужчин) и 19 пациентов группы сравнения с инфарктом мозга (средний возраст  $70,5 \pm 11,8$  лет, 42% мужчин). В первые 3 суток пребывания в стационаре у пациента забирали пробы СМЖ и плазмы крови. Методом высокоэффективной жидкостной хроматографии определяли содержание предшественников (тирозин, Тир и 3,4-диоксифенилаланин, DOPA) и основных метаболитов дофамина (3,4-диоксифенилуксусной кислоты, DOPAC и 3-метокси-4-оксифенилуксусной (гомованилиновой) кислоты, HVA). Также определяли

содержание серотонина (5-НТ), его предшественников – L-триптофана (Trp), 5-окси-L-триптофана (5-НТР), и основного метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты (5-НИАА).

Статистическую обработку результатов исследования выполняли с помощью пакетов прикладных статистических программ STATISTICA 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

## Результаты собственных исследований

### Эпидемиология нетравматического ВМК в крупной городской популяции РБ по данным популяционного регистра

В течение 2011 г. в г. Гродно зарегистрировано 107 случаев ВМК, 57 (53,3%) – у мужчин, 50 (46,7%) – у женщин. Возраст пациентов колебался в пределах от 20 до 86 лет, средний возраст составил  $61,0 \pm 13,6$  лет ( $57,2 \pm 10,8$  у мужчин,  $65,3 \pm 15,2$  у женщин). Удельный вес случаев ВМК у лиц трудоспособного возраста был 46,7%. Диагноз ВМК был верифицирован при РКТ/МРТ или при патологоанатомическом исследовании в 97 (90,7%) случаях. Первичная среднегодовая заболеваемость ВМК в г. Гродно за период исследования составила 31,2 на 100 000 жителей: у мужчин – 36,5, у женщин – 26,9; стандартизованный по возрасту показатель составил 39,0 на 100 000 жителей (таблица 1).

Таблица 1. – Среднегодовая первичная заболеваемость ВМК (включая первый и повторный инсульт) жителей г. Гродно в 2011 г. (на 100 000 человек) в возрастных группах

| Возраст, годы | Всего в популяции | n   | Заболеваемость | 95% ДИ      |
|---------------|-------------------|-----|----------------|-------------|
| Младше 35     | 176569            | 3   | 1,7            | 0,4–5,0     |
| 35–44         | 46675             | 4   | 8,6            | 2,3–22,0    |
| 45–54         | 50600             | 31  | 61,3           | 41,4–81,7   |
| 55–64         | 35969             | 31  | 86,2           | 58,1–123,3  |
| 65–74         | 19646             | 15  | 76,4           | 42,8–126,1  |
| 75–84         | 10559             | 20  | 189,4          | 115,7–291,7 |
| 85 и старше   | 2426              | 3   | 123,7          | 25,5–291,7  |
| Итого         | 342444            | 107 | 31,2           | 25,5–38,1   |
| Итого СВП     |                   |     | 39,0           | 31,9–47,6   |

Примечание – СВП – стандартизованный по возрасту показатель, стандартизация к возрастному составу населения РБ 2011 года

Анализ распространенности факторов риска показал, что АГ регистрировалась в 98,1% случаев ВМК, сахарный диабет – в 8,2%, ИБС (без

учета перенесших инфаркт миокарда) – в 33,0%, инфаркт миокарда в анамнезе – в 6,2%, мерцательная аритмия – в 19,4%, гиперхолестеринемия – в 38,0%, ожирение – в 14,9%, текущее курение – в 28,4%, злоупотребление алкоголем – в 17,2%.

28-дневная летальность составила 65,4% (61,4% у мужчин и 70,0% у женщин). Средняя продолжительность выживания у умерших пациентов в течение 28 дней от начала ВМК составила 5,1 суток. Среднегодовая смертность от ВМК в исследованной популяции (включая первые и повторные случаи инсульта, грубый показатель) составила 20,4 на 100 000 жителей: у мужчин – 22,4 на 100 000, у женщин – 18,8 на 100 000.

96 из 107 случаев (89,7%) составили первые ВМК. Сравнительный анализ показывает, что среднегодовая заболеваемость ВМК в Гродно 28,0 (только случаи первого инсульта, грубый показатель) является сходной с таковой в Эстонии (Тарту, 28,2/100 000) [Vibo R. et al., 2007], в Германии (Эрланген, 24,3/100 000) [Kolominsky-Rabas P. L. et al., 1998] и средней заболеваемостью по данным мета-анализа 36 исследований эпидемиологии ВМК (24,6/100 000) [van Asch C. et al., 2010], но превышает соответствующие показатели в Бразилии (Матао, 14,7/100 000,  $p>0,05$ ) [Minelli C. et al., 2007] Франции (Дижон, 13,6/100 000,  $p<0,05$ ) [Bejot Y. et al., 2013] и Австралии (Перт, 13,2/100 000,  $p<0,05$ ) [Islam M. S. et al., 2008].

#### **Анализ популяционного спектра клинических проявлений, радиологических и лабораторных характеристик ВМК**

Установлено, что из 107 пациентов, включенных в регистр ВМК 2011 г., 12 умерли до поступления в стационар, 95 были госпитализированы. Этиологическим фактором у большинства пациентов ( $n=95$ , 88,8%) являлась первичная АГ, симптоматическая вторичная АГ – у 10 пациентов. У 1 пациента (0,9%) причиной ВМК была артериовенозная мальформация, и еще у 1 – системная красная волчанка. Особенности преморбидного течения АГ представлены в таблице 2.

Таблица 2. – Характеристика АГ у пациентов с гипертензивными ВМК

| Характеристика АГ                | Количество (%) |
|----------------------------------|----------------|
| Нет указаний на АГ               | 17 (17,3%)     |
| Длительность течения АГ          |                |
| до 5 лет                         | 37 (37,8%)     |
| от 5 до 10 лет                   | 31 (31,6%)     |
| 10 и более лет                   | 13 (13,3%)     |
| Наличие документированных кризов | 27 (27,6%)     |

При поступлении в клинику 20,0% пациентов находились в ясном сознании, у остальных наблюдалось его угнетение различной степени выраженности: оглушение – у 33,7%, сопор – у 17,9%, кома – у 28,4%. Среднее значение суммарного балла ШКГ среди 95 госпитализированных пациентов составило  $11,3 \pm 3,3$ , медиана – 13. Степень неврологического дефицита на момент госпитализации варьировала от 2 до 29 баллов по шкале NIHSS. У 31,6% пациентов отмечалась легкая степень неврологического дефицита, у 47,4% – среднетяжелая, и у 21% пациентов значение суммарного клинического балла шкалы NIHSS превышало 20. Среднее значение суммарного балла шкалы NIHSS среди госпитализированных пациентов составило  $15,1 \pm 6,4$ , медиана – 15. Анализ парезов/параличей, оцениваемых в пунктах 5–6 шкалы NIHSS показал, что у 14,7% пациентов при поступлении в стационар парезы не выявлялись. У 68,4% пациентов отмечались различные степени парезов / гемипарезов (1–7 баллов по указанным пунктам), и у 16,8% пациентов отмечалась гемиплегия.

Анализ клинической картины, данных нейровизуализации и аутопсии, исходов заболевания позволил выделить 4 клинические формы нетравматического ВМК в популяции: 3 типичных и 1 атипичную. Типичные формы объединены по признакам острого начала, наличия общемозговой и очаговой симптоматики; среди них нами выделены злокачественная (36,4% среди всех случаев), прогрессирующая (27,1%) и непровиссирующая (12,2%). Атипичная псевдоишемическая форма (24,3%) характеризуется острым началом и очаговой симптоматикой при отсутствии или минимальной выраженности общемозговых симптомов.

Анализ результатов нейровизуализации по разработанному алгоритму представлен в таблице 3.

Таблица 3. – Радиологические характеристики пациентов с ВМК в популяции г. Гродно в 2011 г.

| Показатель                                                        | Количество (%) /<br>другая указанная<br>единица |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Объем кровоизлияния, мл ( $M \pm \sigma$ , n=80)                  | $48,4 \pm 53,8$                                 |
| Медиана (ИКР) объема кровоизлияния, мл                            | 29,3 (9,4–60,0)                                 |
| Медиана (ИКР) обширности внутрижелудочкового кровоизлияния, баллы | 2,0 (0–5,0)                                     |
| Медиана (ИКР) степени окклюзионной гидроцефалии, баллы            | 9,0 (5–15)                                      |
| Медиана (ИКР) выраженности компрессии обводных цистерн            | 1,0 (0–2)                                       |
| Медиана (ИКР) смещения срединных структур                         | 3,0 (0–6)                                       |

Примечание – ИКР – интерквартильный размах

Средний объем кровоизлияния у пациентов в г. Гродно значительно ( $p < 0,00001$ ) превышает таковой у пациентов из США (Округ Нуэсес) –  $25 \pm 31$  [Zahuranec D. B. et al., 2006], и Японии (Идзумо) –  $20 \pm 28$  мл [Inagawa T. et al., 2003]. Среднее значение смещения срединных структур при ВМК в исследованной нами когорте в 2,5 раза ( $p < 0,00001$ ) превышает аналогичный показатель в когорте из США, при этом в последней группе существенно выше ( $p < 0,0005$ ) удельный вес пациентов без компрессии перимезенцефалических (обводных) цистерн, т. е. без транстенториальной дислокации/смещения мозга.

При анализе лабораторных характеристик установлено, что среднее значение показателя СОЭ в общей группе госпитализированных пациентов с ВМК составило 18 мм/ч, медиана – 15 мм/ч. У 40,9% пациентов отмечено умеренное повышение данного показателя (от 11 до 20 мм/ч у мужчин и от 16 до 30 мм/ч у женщин). Значительное повышение СОЭ (свыше 20 мм/ч у мужчин и свыше

30 мм/ч у женщин) зарегистрировано в 21,5% случаев. Количество лейкоцитов в периферической крови варьировало в пределах  $4,6 - 29,1 \cdot 10^9/\text{л}$ , при этом как среднее значение (12,0), так и медиана (11,0) соответствовали состоянию лейкоцитоза. Почти половину случаев (46,3%) составили пациенты со значениями в диапазоне от 9,1 до  $14,5 \cdot 10^9/\text{л}$  (умеренный лейкоцитоз). Выраженный лейкоцитоз (свыше  $14,5 \cdot 10^9/\text{л}$ ) наблюдался в 26,3% случаев. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты варьировало в широких пределах (1,0–48,0) и превышало референтные значения ( $< 3$ ) в 73,3% случаев. Среднее значение показателя в общей группе госпитализированных составило 5,8,  $Me - 4,3$ . Уровень гликемии при поступлении в стационар был выше нормы у 56,1% пациентов с ВМК общей группы, среднее значение – 7,4 ммоль/л, медиана – 6,9 ммоль/л. Содержание белка в СМЖ выше нормы определялось у 48 из 69 пациентов общей группы с ВМК (69,6%), в том числе у 6 пациентов без примеси крови в СМЖ. Среднее значение концентрации белка в СМЖ составило  $1,3 \pm 1,1$  г/л, медиана – 1,0 г/л (ИКР 0,4–1,8).

### **Новые подходы в диагностике и прогнозировании исходов ВМК**

При исследовании СМЖ пациентов с ВМК и пациентов группы сравнения установлено, что содержание предшественника катехоламинов Туг и конечного метаболита дофамина НВА в СМЖ при ВМК было достоверно выше относительно группы сравнения, в то время как уровни его непосредственного предшественника DOPA и метаболита DOPAC в группах существенно не различались (таблица 4).



Таблица 4. – Содержание серотонина, предшественников и метаболитов биогенных аминов в СМЖ пациентов с ВМК и пациентов группы сравнения (ИМ), нМ (<sup>#</sup> – мкМ)

| Показатель       | Пациенты с ВМК |               | Группа сравнения |               |
|------------------|----------------|---------------|------------------|---------------|
|                  | Me             | ИКР           | Me               | ИКР           |
| Тур <sup>#</sup> | 21,06*         | 9,88–51,44    | 6,01             | 3,60–8,16     |
| DOPA             | 107,39         | 52,75–227,07  | 97,71            | 58,00–146,22  |
| DOPAC            | 218,13         | 156,82–343,04 | 244,35           | 216,03–285,05 |
| HVA              | 277,26*        | 189,60–619,29 | 148,59           | 126,46–183,68 |
| Trp <sup>#</sup> | 6,36*          | 3,25–15,08    | 1,11             | 0,71–2,01     |
| 5-НТР            | 9,33*          | 3,99–16,39    | 3,75             | 1,30–6,08     |
| 5-НТ             | 3,08*          | 1,99–8,10     | 3,60             | 2,98–3,99     |
| 5-НІАА           | 409,16*        | 160,02–803,46 | 142,50           | 38,57–303,53  |
| Trp/5-НТ         | 1,81**         | 0,69–3,67     | 0,35             | 0,21–0,48     |

Примечание:

\* –  $p < 0,05$  по отношению к группе сравнения;

\*\* –  $p < 0,0000001$  по отношению к группе сравнения

У пациентов с ВМК концентрация в СМЖ 5-НТ была достоверно ниже, а его предшественников Trp и 5-НТР, а также основного метаболита 5-НІАА – достоверно выше, чем в группе сравнения. Учитывая разнонаправленные изменения концентраций Trp и 5-НТ в СМЖ при ВМК по отношению к группе сравнения, был рассчитан индекс Trp/5-НТ, значения которого в группах имело более выраженные различия. Это было использовано при разработке нового способа дифференциальной диагностики ВМК и инфаркта мозга.

Для упрощения расчетов концентрацию триптофана ( $K_T$ ) и серотонина ( $K_C$ ) выражали в нмоль/л, а соотношение их концентраций выражали в виде коэффициента  $K$ , рассчитанного по формуле:  $K = K_T / 1000 \cdot K_C$ . Значения указанных показателей у 17 пациентов с ВМК без примеси крови в СМЖ и 19 пациентов с ИМ без признаков геморрагической трансформации, по данным КТ/МРТ/ аутопсии, и без примеси крови в анализе СМЖ представлены в таблице 5.

Таблица 5. – Содержание триптофана и серотонина в СМЖ пациентов с ВМК без примеси крови в ликворе (n=17) и у пациентов группы сравнения, нмоль/л

| Показатель | Пациенты с ВМК |           | Группа сравнения |           |
|------------|----------------|-----------|------------------|-----------|
|            | Me             | ИКР       | Me               | ИКР       |
| Trp        | 4812*          | 3128–6357 | 1110             | 710–2015  |
| 5-НТ       | 2,08**         | 1,77–2,44 | 3,60             | 2,98–3,99 |
| К          | 2,38***        | 1,32–3,25 | 0,35             | 0,21–0,48 |

Примечание – \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,002$ ; \*\*\* –  $p = 0,00001$  по отношению к группе сравнения

С помощью ROC-анализа установлено, что при значении коэффициента К в СМЖ  $\geq 0,59$  можно диагностировать ВМК с чувствительностью 100% и специфичностью 89%, площадь под ROC-кривой 0,99 (95% ДИ 0,96–1,00,  $p < 0,001$ ).

Для прогнозирования исхода ВМК в течение 1 месяца из 30 показателей, характеризующих статус пациентов, при построении дискриминантной функции (стандартным методом) были отобраны 23 переменные, при использовании которых качество модели было наилучшим.

Анализ полученной классификационной матрицы: значение лямбды Уилкса, равное 0,28, значение F-критерия, равного 2,48, при  $p < 0,0185$  позволяют сделать вывод, что данная классификация является корректной. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 100%, специфичность – 95,7%. Прогностическая значимость положительного результата (нелетального исхода) – 95,8%. Прогностическая значимость отрицательного результата (летального исхода) – 100%. Общая прогностическая значимость 97,8%.

Значения показателей пациента подставляют в дискриминантное уравнение по формуле:

$$y = -21,98 + 0,138m_1 - 2,459m_2 + 0,535m_3 + 6,636m_4 + 1,813m_5 - 0,622m_6 + 1,246m_7 - 0,11m_8 + 1,902m_9 + 0,023m_{10} - 0,034m_{11} + 10,253m_{12} - 0,127m_{13} + 0,02m_{14} + 0,015m_{15} + 0,041m_{16} + 0,00002m_{17} + 0,00001m_{18} - 0,314m_{19} - 0,416m_{20} + 0,069m_{21} + 0,189m_{22} - 0,314m_{23},$$

где  $m_1$  – возраст пациента в годах;  $m_2$  – степень ограничения жизнедеятельности до начала ВМК в баллах мШР;  $m_3$  равно 1 при наличии сахарного диабета (1-го или 2-го типа) или равно 0 при отсутствии сахарного диабета;  $m_4$  равно 1 при наличии в анамнезе перенесенного мозгового инсульта любого типа или равно 0 при отсутствии такового;  $m_5$  равно 1 при наличии текущей или перенесенной фибрилляции предсердий или равно 0 при отсутствии таковой;  $m_6$  – уровень гликемии в моль/л;  $m_7$  – уровень сознания при госпитализации по ШКГ в баллах;  $m_8$  – АЧТВ в секундах;  $m_9$  – протромбиновый индекс в единицах;  $m_{10}$  – количество тромбоцитов в периферической крови,  $10^9/\text{л}$ ;  $m_{11}$  – количество лейкоцитов в периферической крови,  $10^9/\text{л}$ ;  $m_{12}$  – абсолютное число моноцитов в периферической крови,  $10^9/\text{л}$ ;  $m_{13}$  – соотношение нейтрофилов/лимфоцитов в периферической крови (индекс Кребса);  $m_{14}$  – СОЭ в мм/ч;  $m_{15}$  – активность АлАТ в ед/л;  $m_{16}$  – активность АсАТ в ед/л;  $m_{17}$  – содержание эритроцитов в СМЖ,  $10^6/\text{л}$ ;  $m_{18}$  – объем кровоизлияния в мл;  $m_{19}$  – обширность внутрижелудочкового кровоизлияния в баллах;  $m_{20}$  – смещение срединных структур головного мозга в мм;

$m_{21}$  – выраженность компрессии обводных цистерн в баллах;  $m_{22}$  – степень окклюзионной гидроцефалии в баллах;  $m_{23}$  – тяжесть неврологического дефицита по шкале инсульта NIH в баллах. С целью ускорения и упрощения вычислений на базе стандартной программы Excel разработана автоматическая версия расчетов с текстовым выводом прогноза.

При  $y < 0$  прогнозируют летальный исход в течение 1 месяца, а при  $y \geq 0$  прогнозируют отсутствие летального исхода в течение 1 месяца. Предложенный способ по предсказательной ценности превосходит разработанные ранее аналоги и может использоваться в клинической практике.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. По результатам регистра 2011 года крупной городской популяции Беларуси установлен уровень первичной среднегодовой заболеваемости ВМК, равный 39,0 на 100 000 жителей (стандартизованный по возрасту показатель, верификация диагноза при РКТ/МРТ/аутопсии в 91%). Средний возраст больных составил  $61,0 \pm 13,6$  лет ( $57,2 \pm 10,8$  у мужчин,  $65,3 \pm 15,2$  у женщин). Удельный вес случаев ВМК у лиц трудоспособного возраста был 46,7%. Наибольшее абсолютное количество случаев ВМК у мужчин отмечалось в возрастной группе 55–64 лет, у женщин – в группе 75–84 лет. В 11 случаях (10,3%) ВМК было повторным инсультом. Впервые установлена высокая распространенность факторов риска ВМК: артериальная гипертензия регистрировалась в 98,1% случаев, курение – в 28,4% случаев, злоупотребление алкоголем – в 17,2% случаев. ВМК в белорусской популяции характеризуется высоким уровнем 28-дневной летальности – 65,4% ( $61,4\%$  у мужчин и  $70,0\%$  у женщин). Максимальное абсолютное количество случаев смерти от ВМК отмечается в возрастной группе 45–54 года. Доля пациентов с тяжелым ограничением жизнедеятельности (4–5 баллов по мШР) по окончании острого периода ВМК составляла 4,7 % среди заболевших или 13,5% среди выживших пациентов. [2, 21, 22, 23].

Частота случаев первого ВМК в Гродно (28,0/100 000, грубый показатель) является сходной со средней соответствующей частотой по данным мета-анализа 36 исследований эпидемиологии ВМК во всем мире (24,6/100 000), достоверно ( $p < 0,05$ ) превышает аналогичные показатели во Франции и Австралии, но достоверно ниже частоты случаев первого ВМК в Японии (51,6/100 000,  $p < 0,05$ ). Уровень 28-дневной летальности от первого ВМК в Гродно (64,6%, ДИ 49,7%–84,0%) является самым высоким среди опубликованных данных, при этом в 4,9 раза превышает таковой в Японии (13,1%,  $p < 0,00001$ ) [10, 14].

2. При клинико-анамнестическом анализе 107 случаев популяционного регистра ВМК установлено, что 12 пациентов (11,2%) умерло до оказания медицинской помощи, 95 человек (88,8%) было госпитализировано. У большинства пациентов заболевание развилось в утреннее (40,2%) и дневное (26,1%) время. Удельный вес АГ среди этиологических факторов ВМК в исследованной популяционной группе (98,1%) является очень высоким и достоверно превышает соответствующие показатели исследований из Франции (60,3%,  $p < 0,00001$ ) и США (73,1%,  $p < 0,00001$ ). Наибольший удельный вес составили пациенты с длительностью течения АГ до 5 лет (37,1%), у 17,3% пациентов имело место латентное течение АГ. Только в 27,6% случаев АГ протекала с кризами, требовавшими обращения за медицинской помощью.

Среди 95 госпитализированных пациентов у 80% при поступлении наблюдалось угнетение сознания различной степени выраженности (от 4 до 14 баллов по ШКГ), медиана данного показателя составила 13 баллов (ИКР, 8–14). Степень неврологического дефицита на момент госпитализации варьировала от 2 до 29 баллов по шкале NIHSS. У 21% пациентов значение суммарного клинического балла шкалы NIHSS превышало 20, что соответствовало тяжелой степени неврологического дефицита. Медиана данного показателя составила 15 баллов (ИКР, 10–20). Разработана новая классификация клинических вариантов течения ВМК с выделением 4 форм – 3 типичных и 1 атипичной. Типичные формы, характеризующиеся острым началом, наличием общемозговой и очаговой симптоматики, представлены злокачественной (36,4%), прогрессирующей (27,1%) и непровиссирующей (12,2%). Атипичная псевдоишемическая форма (24,3%) характеризуется острым началом и очаговой симптоматикой при отсутствии или минимальной выраженности общемозговых симптомов [3, 16].

3. Впервые установлен спектр нейровизуализационных характеристик ВМК в Восточно-Европейской популяционной группе. Преимущественной локализацией ВМК у пациентов г. Гродно были глубокие отделы полушария (43,8% всех случаев), но ее удельный вес достоверно ( $p < 0,05$ ) ниже, чем в других популяционных исследованиях, в основном за счет случаев смешанной / множественной локализации ВМК. Анализ количественных радиологических характеристик пациентов с ВМК в гродненской популяции свидетельствует о более тяжелом течении ВМК в исследуемом регионе по сравнению с индустриальными странами: средний объем кровоизлияния ( $48 \pm 54$  мл) в 1,9 раза больше ( $p < 0,00001$ ); средняя величина смещения срединных структур ( $5 \pm 6$  мм) в 2,5 раза больше ( $p < 0,00001$ ); распространенность наличия транстенториальной дислокации / смещения мозга (62%) в 1,6 раза выше ( $p < 0,0005$ ), что коррелирует с различиями в уровнях 1-месячной летальности [1, 11, 12, 17, 24, 25].

4. В исследованной популяционной группе пациентов с ВМК в периферической крови на момент поступления в стационар выявлено повышение показателей системного воспаления: СОЭ – в 62,4% случаев, содержания лейкоцитов – в 72,6%, соотношения нейтрофилы/лимфоциты – в 73,3%, что свидетельствует об участии механизма воспаления в патогенезе возникновения и/или течения острейшего периода ВМК; при этом удельный вес пациентов с лейкоцитозом достоверно ( $p < 0,0001$ ) превышает таковой в опубликованных данных госпитальных регистров США. Также свидетельствует об активации механизма воспаления увеличение концентрации белка в СМЖ у 69,6% пациентов с ВМК общей группы. Гипергликемия, негативно ассоциированная с исходом заболевания и вероятно являющаяся результатом активации воспаления, отмечалась у 56,1% пациентов с ВМК, преимущественно при его злокачественной форме. Укорочение АЧТВ ниже нормы у 70,2% пациентов общей группы может свидетельствовать об активации внутреннего пути гемостаза в острейшем периоде ВМК. У 24,2% пациентов с ВМК при поступлении в стационар выявлена тромбоцитопения, у 46,8% – выявлена повышенная активность АлАТ и/или АсАТ, что может свидетельствовать об участии дополнительных механизмов в возникновении/развитии ВМК. В 18,8% случаев ВМК примесь крови при люмбальной пункции отсутствует [6, 15, 26].

5. В СМЖ пациентов с ВМК имеет место повышение концентрации предшественников и метаболитов дофамина и серотонина, причем для уровней 5-НТР и 5-НИАА оно не сопровождается таким же повышением в плазме крови. При ВМК имеет место ускорение синтеза и деградации серотонина в мозге. Соотношение концентраций Трп/5-НТ в СМЖ в группе пациентов с ВМК было выше, чем в контрольной группе, более чем в 8 раз.

На основании анализа особенностей формирования пула биогенных аминов и РС у 105 пациентов с ВМК с применением ROC-анализа разработан метод дифференциальной диагностики нетравматического внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга при отсутствии примеси крови в анализе СМЖ в условиях недоступности выполнения КТ/МРТ, заключающийся в расчете коэффициента соотношения концентраций триптофана и серотонина в СМЖ. Предлагаемый метод учитывает результат общего анализа СМЖ, определяет четкий уровень показателя для принятия диагностического решения (0,59), имеет высокую чувствительность (100%), специфичность (89%) способа и площадь под ROC-кривой (0,99, 95% ДИ 0,96–1,00,  $p < 0,001$ ), и может использоваться в практике для выбора оптимальной тактики ведения пациента. [8, 9, 13, 18, 20, 27].

6. На основе анализа клинико-анамнестических данных, результатов нейровизуализационного и лабораторного обследования 150 пациентов с



нетравматическим ВМК с последующим применением многофакторного дискриминантного анализа построена математическая модель прогнозирования исхода нетравматического ВМК. Структура классификационной матрицы: значение лямбды Уилкса, равное 0,28, значение F–критерия, равного 2,48, при  $p < 0,0185$  позволяют сделать вывод, что данная классификация является корректной. Чувствительность предлагаемой дискриминантной модели составляет 100%, специфичность – 95,7%. Метод прогнозирования исходов нетравматического ВМК на основе указанной модели по предсказательной ценности превосходит разработанные ранее аналоги и может использоваться в клинической практике [7, 19, 28].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Полученные в ходе эпидемиологического исследования данные об уровнях заболеваемости, летальности, смертности, распространенности факторов риска при ВМК рекомендуется применять при оценке работы неврологической службы в регионах [2, 10, 14, 21, 22, 23].

2. Разработанную классификацию клинических вариантов течения ВМК с установленной их распространенностью в популяции следует использовать в клинической практике при оказании медицинской помощи пациентам с мозговым инсультом [3, 16].

3. Разработанный нейровизуализационный диагностический алгоритм исследования пациентов с ВМК рекомендуется использовать в учреждениях здравоохранения РБ, что позволяет достоверно оценить тяжесть поражения мозга и максимально быстро начать проведение интенсивной терапии [1, 11, 12, 24, 25].

4. Вычисление коэффициента соотношения концентраций триптофана и серотонина в СМЖ следует использовать в дифференциальной диагностике нетравматического ВМК и ИМ [4, 8, 9, 13, 18, 27].

5. Разработанный метод прогнозирования исхода ВМК в остром периоде рекомендуется использовать в клинической практике для выработки индивидуальной тактики ведения пациента [7, 19, 28].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. Популяционный спектр нейровизуализационных характеристик нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. Д. Кулеш, С. В. Тименова, И. Н. Шапоров, М. С. Шумскас, Н. А. Филина // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 2. – С. 412–415.
2. Эпидемиология нетравматического внутримозгового кровоизлияния в крупной городской популяции Республики Беларусь / С. В. Тименова, Н. А. Филина, Д. В. Невгень, В. А. Шидловский, Н. М. Франтова, О. В. Пилюк, М. С. Шумскас, С. Д. Кулеш // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – № 2. – С. 57–66.
3. Кулеш, С. Д. Популяционный спектр клинических проявлений нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. Д. Кулеш, С. В. Тименова // Неврологический журнал. – 2015. – № 6. – С. 10–14.
4. Тименова, С. В. Биомаркеры крови и спинномозговой жидкости в диагностике и прогнозировании исходов нетравматического внутримозгового кровоизлияния // Проблемы здоровья и экологии. – 2016. – № 1. – С. 4–7.
5. Тименова, С. В. Прогнозирование исходов нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 2. – С. 269–274.
6. Показатели крови и спинномозговой жидкости у пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием / С. Д. Кулеш, С. В. Тименова, Н. А. Филина, П. Г. Хоперский, Ю. В. Петельский // Медицинский журнал. – 2016. – № 3. – С. 79–84.
7. Кулеш, С. Д. Способ прогнозирования исхода нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. Д. Кулеш, С. В. Тименова, С. А. Ляликов // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – № 4. – С. 538–545.
8. Биохимические критерии дифференциальной диагностики нетравматического внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга / С. Д. Кулеш, С. В. Тименова, Е. М. Дорошенко, С. А. Ляликов // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – № 2. – С. 237–242.
9. Тименова, С. В. Содержание биогенных аминов и родственных соединений в спинномозговой жидкости и плазме крови пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием / С. В. Тименова, Е. М. Дорошенко, С. Д. Кулеш // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – № 2. – С. 216–220.

### Статьи в сборниках и материалах конференций

10. Заболеваемость и смертность при первом внутримозговом кровоизлиянии в крупной городской популяции Республики Беларусь / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш Н. А. Филина, О. В. Пилук, Д. В. Невгень, В. Ч. Карпуть // Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 2 : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (22 января 2013 г.) / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно : ГрГМУ, 2013. – Ч. 2. – С. 237–239.

11. Разработка алгоритма комплексной оценки внутримозговых кровоизлияний по методам нейровизуализации / С. Д. Кулеш, И. Н. Шапоров, С. В. Тименова, М. К. Яговдик // Клинико-психологические аспекты медицинской практики : материалы областной научно-практической конференции, посвященной 20-летию медико-психологического факультета УО «ГрГМУ», Гродно, 25 октября 2013 г. / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно : ГрГМУ, 2013. – С. 133–135.

12. Кулеш, С. Д. Нейровизуализационные предикторы неблагоприятного исхода нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. Д. Кулеш, И. Н. Шапоров, С. В. Тименова // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (23 января 2014 г.) / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 129–130.

13. Тименова, С. В. Содержание биогенных аминов в спинномозговой жидкости и плазме крови больных с внутримозговым кровоизлиянием / С. В. Тименова, Е. М. Дорошенко, С. Д. Кулеш // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции. (23 января 2014 г.) / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно : ГрГМУ, 2014. – С. 227–228.

14. Эпидемиология первого внутримозгового кровоизлияния в г. Гродно / С. В. Тименова, Н. А. Филина, Д. В. Невгень, В. А. Шидловский, М. С. Шумскас, С. Д. Кулеш // Актуальные проблемы медицины. В двух частях. Часть 2 : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (27 января 2015 г.) / Отв. редактор В. А. Снежицкий – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 241–242.

15. Тименова, С. В. Лабораторные характеристики пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2015. – Приложение. – С. 84–86.

16. Тименова, С. В. Клинические формы нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш // Молодежь в науке : материалы XII международной научной конференции молодых ученых (1-4 декабря 2015 г.) / Минск : НАНБ, 2015. – С. 94–101.

17. Тименова, С. В. Нейрорадиологические характеристики пациентов

популяционного регистра нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. В. Тименова, И. Н. Шапоров, С. Д. Кулеш // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (28–29 января 2016 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2016. – Электрон. текст. дан. (объем 6.6 мб). – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 593–596.

18. Тименова, С. В. Содержание биогенных аминов в спинномозговой жидкости и плазме крови пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием / С. В. Тименова, Е. М. Дорошенко, С. Д. Кулеш // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2016. – Приложение. – С. 73–75.

19. Тименова, С. В. Прогнозирование летального исхода нетравматического внутримозгового кровоизлияния / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш, С. А. Ляликов // Актуальные проблемы медицины : материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции (26–27 января 2017 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Гродно : ГрГМУ, 2017. – Электрон. текст. дан. (объем 10,5 Мб). – 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – С. 897–901.

20. Тименова, С. В. Дифференциальная диагностика нетравматического внутримозгового кровоизлияния на основе биохимического анализа спинномозговой жидкости / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш, С. А. Ляликов // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2017. – Приложение. – С. 82–84.

### **Тезисы докладов**

21. Тименова, С. В. Заболеваемость и смертность при внутримозговом кровоизлиянии в крупной городской популяции Республики Беларусь / С. В. Тименова, С. Д. Кулеш // Сборник статей и тезисов II Национального конгресса «Кардионеврология» (Москва, 4–5 декабря 2012 г.) / Под ред. З. А. Суслиной [и др.]. – Москва, 2012. – С. 372.

22. Epidemiology of intracerebral hemorrhage in Grodno, Belarus / S. Kulesh, S. Tsimenava, N. Filina, M. Shumskas // Seminars in Neurology. – 2013. – Vol. 17, Suppl. 2. – S. 42.

23. Epidemiology of intracerebral hemorrhage in Grodno, Belarus / S. Tsimenava, S. Kulesh, N. Filina, M. Shumskas // European Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 21, Suppl. 1. – P. 356.

24. Тименова, С. В. Нейровизуализационная оценка внутримозгового кровоизлияния // Материалы конференции студентов и молодых ученых, посвященной памяти проф. Ю. Г. Бойко (23–24 апреля 2015 г.) [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 5 Mb). – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 1 электрон. опт. диск (CDROM). – С. 590–591.

25. Imaging presentation of intracerebral haemorrhage in an East European community (Grodno, Belarus) / S. Tsimenava, I. Shaporov, N. Filina, S. Kulesh // European Journal of Neurology. – 2016. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 796.

26. Тименова, С. В. Лабораторные характеристики пациентов с нетравматическим внутримозговым кровоизлиянием // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 100-летию со дня рождения А. З. Нечипоренко, 21-22 апр. 2016 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 5 Mb). – Гродно : ГрГМУ, 2016. – 1 электрон. опт. диск (CDROM). – С. 429–430.

27. Тименова, С. В. Дифференциальная диагностика нетравматического внутримозгового кровоизлияния и инфаркта мозга // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 90-летию со дня рождения профессора Борец Валентины Максимовны, 20-21 апреля 2017 г. [Электронный ресурс] / отв. ред. В. А. Снежицкий. – Электрон. текст. дан. и прогр. (объем 5.5 Mb). – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). – С. 547–548.

### **Инструкция по применению**

28. Способ прогнозирования исхода внутримозгового кровоизлияния инструкция по применению : утв. М-вом здравоохран. Респ. Беларусь 14.04.17; рег. № 024–0310 / С. Д. Кулеш, С. А. Ляликов, С. В. Тименова, П. Г. Хоперский; УО «Гродн. гос. мед. ун-т», УЗ «Гродненская областная клиническая больница». – Гродно : ГрГМУ, 2017. – 7 л.



## РЕЗЮМЕ

**Тименова Светлана Васильевна**

### **Клинико-эпидемиологическая характеристика, диагностика и прогнозирование исходов нетравматического внутримозгового кровоизлияния**

**Ключевые слова:** внутримозговое кровоизлияние, эпидемиология, диагностика, прогнозирование исходов.

**Цель работы:** установить комплексные эпидемиологические характеристики нетравматического ВМК крупной городской популяции РБ; установить спектр клинических проявлений, нейровизуализационных и лабораторных характеристик крови и спинномозговой жидкости в популяционной когорте пациентов с ВМК, разработать новые методы диагностики и прогнозирования исхода ВМК.

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

**Полученные результаты.** Установлены достоверные развернутые эпидемиологические характеристики: заболеваемость, летальность, смертность и инвалидности вследствие ВМК в крупной городской популяции Беларуси с использованием стандартизованного эпидемиологического метода и их отличительные особенности в сравнении с международными данными. Установлены клинические особенности заболевания на современном этапе в популяционной группе пациентов с ВМК. Разработана новая классификация клинических вариантов течения ВМК и установлена их распространенность в популяции. Впервые установлен спектр нейровизуализационных характеристик ВМК в Восточно-Европейской популяционной группе. Определена популяционная вариативность лабораторных показателей пациентов с ВМК, которая указывает на участие механизма воспаления в патогенезе возникновения / течения острейшего периода заболевания. Разработан новый метод дифференциальной диагностики ВМК и ишемического инсульта. На основе анализа клинико-анамнестических данных, результатов нейровизуализационного и лабораторного обследования пациентов ВМК с последующим применением многофакторного дискриминантного анализа разработан метод прогнозирования исхода нетравматического ВМК.

**Рекомендации по использованию.** Результаты по эпидемиологии для совершенствования организации медицинской помощи и профилактических мероприятий профильной категории больных. Разработанные методы диагностики, прогнозирования исходов ВМК могут быть использованы в отделениях неврологии, реанимации и интенсивной терапии.

**Область применения:** неврология.

## РЭЗЮМЭ

**Ціменава Святлана Васільеўна**

### **Клініка-эпідэміялагічная характарыстыка, дыягностыка і прагназаванне зыходаў нетраўматычнага ўнутрымазгавога кровазліцця**

**Ключавыя словы:** ўнутрымазгавое кровазліццё, эпідэміялогія, дыягностыка, прагназаванне зыходаў, тромбалітычная тэрапія.

**Мэта працы:** вынайсці комплексныя эпідэміялагічныя характарыстыкі ўнутрымазгавога кровазліцця гарадской папуляцыі РБ; ўсталяваць спектр клінічных праяў, нейравізуалізацыйных і лабараторных характарыстык крыві і спіннамазгавой вадкасці ў папуляцыйнай кагорце пацыентаў з УМК, распрацаваць новыя метады дыягностыкі і прагназавання зыходу УМК.

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

**Атрыманыя вынікі.** Устаноўлены дакладныя разгорнутыя эпідэміялагічныя характарыстыкі: захворванне, лятальнасць, смяротнасць і інваліднасць з прычыны УМК ў буйной гарадской папуляцыі Беларусі з выкарыстаннем стандартызаванага эпідэміялагічнага метаду і іх адметныя асаблівасці ў параўнанні з міжнароднымі дадзенымі Устаноўлены клінічныя асаблівасці захворвання на сучасным этапе ў папуляцыйнай групе пацыентаў з УМК. Распрацавана новая класіфікацыя клінічных варыянтаў плыні УМК і ўстаноўлена іх распаўсюджанасць у папуляцыі. Ўпершыню ўстаноўлены спектр нейровізуалізацыйных характарыстык УМК ва Усходне-Еўрапейскай папуляцыйнай групе. Вызначана папуляцыйная варыяцыйнасць лабараторных паказчыкаў пацыентаў з УМК, якая паказвае на ўдзел механізму запалення ў патагенезе ўзнікнення / плыні найвострага перыяду захворвання. Распрацаваны новы метады дыферэнцыяльнай дыягностыкі УМК і ішэмічнага інсульту. На аснове аналізу клініка-анамнестычных дадзеных, вынікаў нейравізуалізацыйнага, лабараторнага абследавання пацыентаў УМК з наступным ужываннем шматфактарнага дыскрымінантнага аналізу распрацаваны метады прагназавання зыходу УМК.

**Парады па выкарыстанні.** Вынікі па эпідэміялогіі для ўдасканалення арганізацыі медыцынскай дапамогі і прафілактычных мерапрыемстваў профільнай катэгорыі хворых. Распрацаваны метады дыягностыкі, прагназавання зыходаў УМК могуць быць выкарыстаны ў аддзяленнях неўралогіі, рэанімацыі і інтэнсіўнай тэрапіі.

**Вобласць прымянення:** неўралогія.

## SUMMARY

**Tsimenava Sviatlana Vasiliavna**

### **Clinico-epidemiological characteristics, diagnosis and prognosis of outcomes of nontraumatic intracerebral hemorrhage**

**Key words:** intracerebral hemorrhage, epidemiology, incidence, case fatality, population-based study, neuroimaging, laboratory characteristics, clinical presentation.

**Purpose of study:** to establish integrated epidemiologic characteristics of intracerebral hemorrhage in a large urban population of the Republic of Belarus; to estimate a spectrum of clinical manifestations, neuroimaging and laboratory characteristics of blood and cerebrospinal fluid in a community of the Republic of Belarus, to work out the new methods of diagnosis, outcome prognostication of intracerebral hemorrhage.

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

**Results:** The reliable detailed intracerebral hemorrhage epidemiologic data in a large urban Belarusian population have been established and their distinctive features in comparison with international data are determined. Community based studies provide an accurate estimate of the true spectrum of ICH – imaging features, clinical presentation and laboratory characteristics of blood and cerebrospinal fluid. In the studied population group of patients with ICH in the peripheral blood at the time of admission revealed increased rates of systemic inflammation. This suggests the involvement of the mechanism of inflammatory in the pathogenesis of the acute period of the ICH. Diagnostic and prognostic significance of monoamines metabolism disturbances in the cerebrospinal fluid in intracerebral hemorrhage have been determined. A new method of differential diagnosis of ICH and ischemic stroke was developed. The multivariable model for outcome prognosis of non-traumatic ICH by analysis of register of patients using clinical, amnestic, laboratory and neuroradiological parameters was elaborated.

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

**Field of application:** neurology.

Научное издание

**Тименова Светлана Васильевна**

**КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА,  
ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДОВ  
НЕТРАВМАТИЧЕСКОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ**

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.11 – нервные болезни

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Подписано в печать 12.01.2018.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Ризография.

Усл. печ. л. 1,51. Уч.-изд. Л. 1,40. Тираж 60 экз. Заказ 8.

Издатель и полиграфическое исполнение  
учреждение образования

«Гродненский государственный медицинский университет».

ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.

Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.