

На правах рукописи

**Хасанов Ильдар Акрамович**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРАНЗИТОРНЫХ ИШЕМИЙ И  
ИНФАРКТОВ В ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНОМ БАССЕЙНЕ В УСЛОВИЯХ  
ПЕРВИЧНОГО СОСУДИСТОГО ЦЕНТРА**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Казань – 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:** Богданов Энвер Ибрагимович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

**Официальные оппоненты:** Захаров Владимир Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Машин Виктор Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии, физиотерапии и лечебной физкультуры Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ульяновский государственный университет»

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 6 декабря 2017 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.190.02 при ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России по адресу: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49 и на сайте организации [www.kgmu.kcn.ru](http://www.kgmu.kcn.ru).

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
канд. мед. наук, доцент



Лапшина Светлана Анатольевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Актуальность проблемы.** Цереброваскулярные заболевания – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в Российской Федерации [Гусев Е.И. и др., 2007, Стаховская Л.В. и др., 2017]. Ишемические инсульты (ИИ) и транзиторные ишемические атаки (ТИА) в вертебробазилярном бассейне (ВББ) составляют 20-25% от всех ишемических инсультов и транзиторных ишемических атак [Savitz S.I. et al., 2005, Богданов Э.И., 2012, Merwick A. et al., 2014, Blum C.A. et al., 2015]. Вследствие острой ишемии участков мозга, кровоснабжаемых из ВББ, нередко развиваются трудно распознаваемые клинические симптомы, поскольку внезапно возникший грубый моторный дефицит, с которым обычно ассоциируется инсульт, в этом случае может быть невыраженным или вовсе отсутствовать [Markus H.S. et al., 2013, Суслина З.А. и др., 2016, Григорьева В.Н. и др., 2016, Schulz U.G. et al., 2016]. Симптомы и признаки острой ишемии в ВББ, грозящие серьезными последствиями, зачастую не распознаются даже врачами специализированных центров [Prabhakaran S. et al., 2008]. Отсрочка в своевременной диагностике или ошибочный диагноз ставят под сомнение возможность проведения больному адекватной терапии (прежде всего тромболизиса), что, в свою очередь, не может не влиять на исход заболевания [Скворцова В.И. и др., 2010, Хасанова Д.Р., 2012, Sandercock P.A. et al., 2013, Шамалов Н.А. и др., 2015].

На сегодняшний день нет общепринятой дефиниции и устоявшихся клинических рекомендаций, касающихся эпизодов вероятной транзиторной ишемии в ВББ. Широко цитируемые и часто используемые для постановки диагноза ТИА критерии Национального института неврологических расстройств и инсульта, США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, 1990 г.) удобны при оценке пациентов с ишемией в каротидном бассейне, но применительно к ишемии в ВББ вызывают ряд вопросов и в последнее время все чаще становятся темой для дискуссий исследователей в разных странах [Hoshino T. et al., 2012, Paul N.L. et al., 2013]. В свою очередь большинство общепринятых оценочных шкал, используемых для оценки состояния больного с ИИ или ТИА

ориентированы, прежде всего, на пациентов с ишемией в каротидном бассейне. Это связано с тем, что в большинстве случаев исследования, направленные на уточнение эпидемиологии, этиопатогенеза, клинической картины, диагностики и прогноза острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), рассматривают в первую очередь ИИ и ТИА в сосудах каротидного бассейна, либо направлены на изучение вопроса в целом [Парфенов В.А., 2009, Hinkle J.L. et al., 2007, Harrison J.K. et al., 2013, Кулеш А.А. и др., 2015]. Несмотря на это, изучение проблемы ИИ и ТИА в ВББ не остается без внимания, о чем свидетельствует целый ряд исследований на эту тему в последние годы. Зачастую, исходя из полученных результатов, у авторов формируются различные точки зрения на клинко-эпидемиологические и этиопатогенетические особенности этих состояний [Верещагин Н.В., 2003, Caplan L.R. et al., 2004, Akhtar N. et al., 2009, Камчатнов П.Р. и др., 2013, Чуканова Е.И. и др., 2014, Owolabi L.F. et al., 2016].

В связи с вышеизложенным видится важным изучение клинической характеристики транзиторных ишемий и инфарктов в вертебробазилярном бассейне у пациентов, госпитализированных в типовое неврологическое отделение для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения – в данном случае первичный сосудистый центр (ПСЦ) Государственного автономного учреждения здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан» (ГАУЗ «РКБ МЗ РТ»).

**Цель исследования:** Выявить значимые клинические и параклинические признаки острой ишемии в вертебробазилярном бассейне для дифференциальной диагностики с синдромами, имитирующими острую ишемию в вертебробазилярном бассейне.

**Задачи исследования:**

1. Установить дифференциально-диагностические критерии инфарктов в ВББ и синдрома задней обратимой энцефалопатии, а также разработать алгоритм дифференциальной диагностики при остро развившихся транзиторных

окципитальных, стволовых и/или мозжечковых симптомах, указывающих на возможную ишемию в ВББ.

2. Изучить симптомы-предвестники у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта в ВББ.
3. Сопоставить данные нейровизуализации пациентов с ишемическими инсультами в ВББ и транзиторными ишемиями в ВББ с данными нейровизуализации пациентов, имеющих синдромы-имитаторы острой ишемии в ВББ.
4. Определить чувствительность критериев диагноза ТИА согласно рекомендациям Национального института неврологических расстройств и инсульта, США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, 1990) для пациентов с транзиторными ишемиями в ВББ.

**Научная новизна полученных результатов.** Впервые, на основании комплексной оценки клинических данных пациентов с транзиторными ишемиями и инфарктами в вертебробазиллярном бассейне, а также пациентов с синдромами-имитаторами острой ишемии в ВББ, выявлен спектр значимых признаков, позволяющих с достаточной степенью чувствительности и специфичности дифференцировать острую ишемию в ВББ от заболеваний и состояний ее имитирующих.

Впервые, на основе сочетания клинических и параклинических данных, предложен алгоритм дифференциальной диагностики у пациентов с остро развившимся транзиторным окципитальным, стволовым и/или мозжечковым неврологическим дефицитом, указывающим на возможную ишемию в ВББ (схема 1).

**Теоретическая и практическая значимость.** Уточнение клинико-анамнестических и инструментальных данных пациентов с транзиторными ишемиями и инфарктами в вертебробазиллярном бассейне, а также выявление значимых признаков для дифференциальной диагностики этих состояний, позволит во врачебной практике своевременно предположить сосудистую

этиологию заболевания, исключить состояния, имитирующие ишемию в ВББ, и оптимизировать алгоритм обследования больного для проведения адекватной терапии.

Определение возможных клинических симптомов-предвестников инфарктов в ВББ, включая не учитываемые критериями NINDS, позволит повысить точность выявления риска развития инсульта в ВББ в целях своевременной профилактики.

Разработанный алгоритм позволит дифференцировать симптомы и признаки, указывающие на возможную транзиторную ишемию в ВББ.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Установлены «значимые» клинические и инструментальные признаки, учет сочетания которых у пациентов с преходящими окципитальными, стволовыми и/или мозжечковыми симптомами повышает возможность диагностики транзиторной ишемии в ВББ.
2. Выделены клинические симптомы, учет сочетания которых позволяет проводить дифференциальную диагностику ишемического инсульта в ВББ и синдрома задней обратимой энцефалопатии.
3. Развитие симптомов-предвестников ишемического инсульта в ВББ характерно для пациентов, имеющих основные патогенетические подтипы ишемического инсульта, за исключением пациентов с кардиоэмболическим подтипом.
4. Частота встречаемости нейровизуализационных признаков постишемических кистозно-глиозных изменений головного мозга у пациентов с ишемическими инсультами и транзиторными ишемиями в ВББ выше, чем у пациентов с синдромами-имитаторами острой ишемии в ВББ, что подтверждает рецидивирующее течение сосудистой недостаточности в ВББ.
5. Критерии диагноза ТИА по рекомендациям Национального института неврологических расстройств и инсульта, США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, 1990 г.) недостаточно чувствительны для выявления «мягких» клинических проявлений

транзиторной ишемии в ВББ. Ряд пациентов с преходящими окципитальными, стволовыми и/или мозжечковыми симптомами, не соответствующими критериям ТИА по NINDS, относится к группе риска по развитию ишемического инсульта в ВББ.

**Апробация работы.** Результаты исследования доложены на 15 конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Будапешт, Венгрия, 10-13 сентября 2011 г., стендовый доклад), 16 конгрессе Европейской федерации неврологических обществ (Стокгольм, Швеция, 8-11 сентября 2012 г., стендовый доклад), Объединенном конгрессе Европейской неврологии (Стамбул, Турция, 31 мая - 3 июня 2014 г., стендовый доклад), 3 Российском международном конгрессе «Цереброваскулярная патология и инсульт» (Казань, 6-9 октября 2014 г.), 8 Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 31 марта - 1 апреля 2016 г.), 9 Российской научно-практической конференции «Здоровье человека в 21 веке» (Казань, 30-31 марта 2017 г.).

Апробация работы была проведена на заседании научной проблемной комиссии «Неврология, нейрохирургия, психиатрия и реабилитация» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» МЗ РФ) от 15.06.2017 г.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, из них 5 – в рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации.

**Личный вклад автора.** Весь объем клинико-anamnestических и инструментальных данных пациентов собран при участии диссертанта. Автором составлен дизайн, определены цели и задачи, выбраны методы, спланировано проведение исследования по всем разделам диссертации, проведен обзор научной литературы по исследуемой проблеме. Диссертант самостоятельно провел

статистическую обработку полученных данных, сформулировал основные научные положения работы, выводы и представил практические рекомендации.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в работу неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения ГАУЗ «РКБ МЗ РТ».

Материалы диссертации используются в педагогическом процессе при обучении студентов, интернов, ординаторов на кафедре неврологии и реабилитации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 214 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 33 рисунками. Работа состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав по результатам исследования, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 226 источников, в том числе 53 отечественных и 173 зарубежных авторов. Все разделы диссертации выполнены лично автором.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

В исследование были включены всего 133 человека обоего пола, которые составили 4 группы пациентов. Первую группу составили 67 пациентов с клиническими признаками острой ишемии в ВББ, клинический диагноз инсульта у которых был подтвержден с помощью методов нейровизуализации головного мозга (РКТ и/или МРТ), получавших стационарное лечение в условиях первичного сосудистого центра РКБ (ПСЦ РКБ) в 2015-2016 гг. В группу вошли 41 мужчина (61,19%) и 26 женщин (38,81%). Средний возраст исследуемых составил  $65,28 \pm 11,38$  лет. Во вторую группу включались пациенты, имевшие остро развившийся транзиторный окципитальный, стволовой и/или мозжечковый неврологический дефицит, причина возникновения которого была расценена как сосудистая (вне зависимости от того, удовлетворялись ли критерии диагноза ТИА



по NINDS или нет), которые получали стационарное лечение в условиях ПСЦ РКБ в 2015-2016 гг. В группу вошел 31 человек, из них 13 мужчин (41,94%) и 18 женщин (58,06%). Средний возраст исследуемых составил  $65,90 \pm 11,50$  лет. Третью группу составили 28 пациентов, госпитализированных в ПСЦ РКБ в 2015-2016 гг. с диагнозами ИИ или ТИА в ВББ, у которых в ходе дальнейшего наблюдения и дообследования эти диагнозы не подтвердились и были сняты. В группу вошли 9 мужчин (32,14%) и 19 женщин (67,86%); средний возраст исследуемых составил  $55,89 \pm 15,57$  лет. Четвертую группу составили пациентки (10 человек) с синдромом задней обратимой энцефалопатии, развившимся на фоне беременности или в раннем послеродовом периоде, которые получали стационарное лечение в условиях РКБ в 2010-2016 гг. Три пациентки одновременно вошли в третью и в четвертую группы.

Дизайн исследования включал выявление клинико-anamnestических и инструментальных данных у пациентов в каждой из групп и их сопоставление. На каждого пациента заполнялась специально разработанная медицинская регистрационная карта, включающая паспортные и анамнестические данные, данные инструментальных и клинических методов исследования.

Учитывались диагноз, выставившийся пациенту при госпитализации в РКБ, а также клинический диагноз, установленный после дообследования и наблюдения за больным в динамике. У пациентов выявлялись сопутствующие заболевания и состояния, которые потенциально могли являться факторами риска развития ишемии в ВББ, при этом отдельно выделялись и анализировались те из них, чья доля в общей структуре превышала 5%. Отдельно изучались анамнестические сведения, в том числе предоставленные медицинские документы, на предмет выявления ранее перенесенных ОНМК. В расчет принимались пациенты, у которых в тот или иной период жизни были установлены такие диагнозы как ишемический инсульт, геморрагический инсульт и/или ТИА и которые получали стационарное лечение или им была предложена госпитализация по поводу этих состояний.

Первое измерение АД (систолического и диастолического) в дебюте заболевания учитывалось только в том случае, если было зафиксировано медицинским работником в течение первых 6 часов от развития или обнаружения симптомов инсульта. Во всех случаях измерение АД проводилось по общепринятому аускультативному методу Короткова и фиксировалось в миллиметрах ртутного столба.

Для каждого пациента учитывались его рост и вес с целью вычисления индекса массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = m / h^2$  (1), где  $m$  – масса тела в килограммах, а  $h$  – рост в метрах.

Для оценки функционального состояния пациентов с ИИ в ВББ использовалась модифицированная шкала Рэнкина, для оценки тяжести неврологической симптоматики – шкала инсульта Национального института здоровья, США (NIHSS). Патогенетические подтипы ишемических инсультов определялись согласно классификации Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST), получившей наибольшее распространение в настоящее время.

Клинические данные включали в себя исследование неврологического статуса и выявление клинических симптомов и синдромов, имеющих у пациента. У одного пациента могло быть выявлено несколько клинических симптомов, как субъективных, обнаруживающихся в ходе сбора жалоб и опроса больного, так и объективных, выявляемых врачом при клиническом неврологическом осмотре. При этом у ряда больных на момент проведения клинического неврологического осмотра, симптомы заболевания уже регрессировали, в таких случаях в расчет принимались лишь жалобы пациента и описание им преходящих проявлений. Для оценки клинических проявлений в структуре ИИ в ВББ во внимание принимались лишь те пациенты, которые имели нейровизуализационные признаки острой ишемии только в вертебробазиллярном бассейне без вовлечения каротидного.

В тех случаях, когда у пациентов имели место преходящие нефокальные неврологические симптомы ишемии в ВББ, не удовлетворяющие диагнозу ТИА по критериям NINDS, которые не могли быть объяснены другими заболеваниями

и состояниями, имевшимися у пациента, проводилась оценка больных по шкале ABCD2. При наличии среднего или высокого риска инсульта (4 балла и более) по шкале ABCD2, у них предполагалась сосудистая причина их состояний и они относились к группе пациентов с транзиторными неврологическими атаками (ТНА), имевшими сосудистую природу. Термин «транзиторная неврологическая атака» был предложен Michiel L. Vots и соавт. в 1997 г. для определения любого эпизода преходящей неврологической дисфункции и учитывает неспецифические (нефокальные) симптомы, не отраженные в классификации NINDS [Vots M.L. et al., 1997]. По мнению ряда авторов, признаками ТНА в ВББ могут являться изолированное вращательное головокружение (вертиго), вертиго в сочетании с нефокальными симптомами, изолированное двоение при бинокулярном зрении, транзиторная генерализованная слабость, неспецифические бинокулярные расстройства зрения [Hoshino T. et al., 2012, Paul N.L. et al., 2013, Blum C.A. et al., 2015].

Отдельное внимание уделялось выявлению тех или иных предвестников, предшествовавших заболеванию, по поводу которого пациент был госпитализирован. В расчет принимались симптомы, на которые обратил внимание сам больной или его родственники, имевшие место в срок от нескольких минут до 7 дней перед развитием болезни, не имеющие прямой связи с другими известными или выявленными заболеваниями и/или состояниями пациента и носящие транзиторный характер.

Нейровизуализация головного мозга (РКТ и/или МРТ) проводилась всем пациентам при поступлении в ПСЦ РКБ в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом. В случае выявления у пациентов очагов острой ишемии, в регистрационной карте фиксировались все вовлеченные структуры мозга, кровоснабжаемые из ВББ, а также, при наличии, сам факт ишемии в каротидном бассейне. При регистрации кистозно-глиозных очагов в расчет принимались кистозно-глиозные изменения, выявленные с помощью РКТ и/или МРТ размерами более 5 мм в диаметре в любых областях головного мозга, за исключением вовлечения в патологический процесс подкорковых структур в

зоне кровоснабжения перфорирующих артерий, ствола мозга и/или мозжечка, когда учитывался сам факт их наличия, но не размер.

Ультразвуковое исследование магистральных артерий головы проводилось всем пациентам при поступлении в ПСЦ РКБ в рамках стандарта оказания медицинской помощи больным с инсультом и заключалось в экстракраниальном (ЭКДС) и транскраниальном (ТКДС) дуплексном сканировании сосудов. Учитывались выявление у пациента атеросклероза БЦА (с разделением на группы по степени стеноокклюзирующего процесса – до 50% и больше), а также факт наличия извитости одной или обеих позвоночных артерий. У пациентов, которым проводилась МРА, УЗ- и МР-данные сопоставлялись.

Полученные при исследовании данные подвергли статистической обработке на персональном компьютере Intel Core i5-6300HQ CPU с помощью программного пакета Microsoft Office Excel 2016, включая использование встроенных функций статистической обработки. Использовались методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя ( $M$ ), среднего квадратического отклонения ( $SD$ ), стандартной ошибки среднего ( $SE$ ), относительных величин (частота, %). Для усложненного математического анализа использовалась программа Statistica 12.1. Для оценки связи между признаками непараметрических данных применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена ( $r$ ), критерии вероятности корреляции Кендалл-Тау и Гамма-коэффициент; для параметрических данных – критерий Пирсона. Корреляцию более 0,7 считали сильной, от 0,3 до 0,7 – средней силы, менее 0,3 – слабой [Реброва О.Ю., 2001]. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента ( $t$ ) с вычислением вероятности ошибки ( $p$ ) при проверке нормальности распределения и равенства генеральных дисперсий. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности  $p < 0,05$ . Проверка статистической значимости непараметрических данных проводилась с помощью критериев Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни с установлением уровня достоверности ( $p < 0,05$  считался значимым). С помощью

программы Statistica 12.1 также был проведен одномерный и многомерный дисперсионный анализ с построением генерализованных нелинейных моделей.

### **Результаты собственных исследований и их обсуждение**

В данном исследовании доля пациентов с инфарктами в ВББ составила 19,47% от общего количества больных с РКТ-/МРТ-верифицированными ИИ, что соотносится с общемировыми литературными данными [Savitz S.I. et al., 2005].

У пациентов с инфарктами в ВББ по результатам нейровизуализации в патологический процесс чаще всего вовлекались затылочные доли (40,3% пациентов), полушария мозжечка (29,85%), мост (25,37%) и таламусы (17,91%). При этом было определено, что подтип инсульта являлся значимым фактором, влияющим на вовлечение в патологический процесс некоторых структур мозга. Так, инфаркты таламусов достоверно чаще встречались у пациентов с лакунарным подтипом по сравнению с пациентами со всеми другими подтипами ( $p < 0,04$ ). Инфаркты моста чаще встречались у пациентов с инсультом неуточненной этиологии по сравнению с пациентами с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами ( $p < 0,022$ ). Инфаркты медиобазальных отделов височных долей чаще встречались у пациентов с кардиоэмболическим подтипом по сравнению с пациентами со всеми другими подтипами инсульта ( $p < 0,029$ ). По данным P-C. Chung и соавт. наиболее часто вовлекаемыми структурами у пациентов с инфарктами мозга являются мост (58,4%), мозжечок (33,6%) и средний мозг/таламус (21,7%) [Chung C.P. et al., 2015]. При этом данных по вовлеченности разных структур мозга в зависимости от подтипа инсульта в мировой литературе найдено не было.

У 20,90% пациентов с ИИ в ВББ наряду с признаками острой ишемии в вертебробазилярном бассейне имелись также нейровизуализационные признаки острых ишемических изменений в каротидном бассейне. По данным регистра Taipei Veterans General Hospital Stroke Registry, Тайвань 5,35% пациентов с ИИ в ВББ имели вовлеченность каротидного бассейна [Chung C.P. et al., 2015]. Вероятно, полученные результаты связаны с тем, что в ПСЦ на базе республиканской больницы госпитализируются тяжелые пациенты, зачастую с

грубым моторным дефицитом, наличием нескольких факторов риска и, соответственно, многоочаговым ишемическим поражением головного мозга.

У 32,84% пациентов с ИИ в ВББ были выявлены симптомы-предвестники, предшествовавшие ОНМК за период от нескольких минут до 7 дней, не имевшие прямой связи с другими заболеваниями и состояниями больного, и носящие транзиторный характер (таблица 1). У 4 пациентов (12,90%) с транзиторными ишемиками в ВББ были выявлены пять симптомов-предвестников, предшествующих развитию ОНМК за 3-24 часа. У двоих пациентов это были эпизоды преходящей нетипичной головной боли, по одному имели эпизод транзиторной спутанности и эпизод вертиго. Также один пациент жаловался на нетипичную боль в глазу наряду с головной болью. В группе пациентов с синдромами-имитаторами острой ишемии в ВББ, каких-либо симптомов-предвестников за 7 дней до заболевания выявлено не было. По данным N. Paul и соавт. у 22% пациентов с инфарктами в ВББ наблюдался как минимум один эпизод транзиторной неврологической дисфункции в течение 90 дней до инсульта, из которых только 8% удовлетворяли критериям NINDS по ТИА [Paul N.L. et al., 2013]. По данным T. Hoshino и соавт. наиболее частыми симптомами, предшествовавшими ИИ в ВББ, являлись вертиго (42,86%), дисфагия/дизартрия (19,05%) и неротаторное головокружение (19,05%) [Hoshino T. et al., 2013].

Выявление симптомов-предвестников может быть использовано для стратификации риска развития инсульта. Так, по результатам данного исследования, отношение шансов развития инсульта в ВББ при наличии симптомов-предвестников составляет 6,36 (95% ДИ от 2,04 до 19,83).

Статистический анализ с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для номинальных величин показал достоверно более редкую частоту встречаемости предвестников у пациентов с кардиоэмболическим подтипом инсульта по сравнению с пациентами со всеми остальными подтипами ( $p < 0,034$ ). Данное различие было перепроверено и подтверждено критерием Вальда-Волфовица ( $p < 0,04$ ). При этом предвестники достоверно чаще встречались у пациентов с атеротромботическим подтипом инсульта по

сравнению с кардиоэмболическим ( $p=0,026$ ), но не с лакунарным ( $p=0,37$ ) подтипом и инсультом неуточненной этиологии ( $p=0,74$ ). Это может быть связано с недостаточной степенью свободы расчетов. Также было установлено, что у пациентов с выявленными предвестниками достоверно реже встречались нарушения ритма сердца по сравнению с пациентами без предвестников ( $p=0,01$ ). В мировой литературе данных о взаимосвязи подтипа инсульта и его этиологии с частотой возникновения тех или иных предвестников выявлено не было. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что в развитии предвестников ведущую роль играет длительная хроническая гипоперфузия структур мозга, кровоснабжаемых из ВББ, которая имеет место при атеросклерозе БЦА и липогиалинозе пенетрирующих артерий.

Значимого различия в вовлечении структур, кровоснабжаемых из ВББ, у пациентов с выявленными предвестниками и без таковых не выявлено ( $p>0,05$ ). Однако, у пациентов с предвестниками каротидный бассейн вовлекался в патологический процесс достоверно реже ( $p=0,02$  по критерию Манна-Уитни,  $p=0,04$  по критерию Вальда-Волфовица). По данным литературы вертебробазилярные транзиторные ишемии чаще предшествуют инсультам в ВББ, чем каротидные ТИА инсультам в каротидном бассейне. Так по данным разных авторов от 12 до 54% пациентов с диагнозом инсульт в ВББ ретроспективно отмечают предшествующие ему те или иные ТИА-подобные состояния в течение предыдущих 6 месяцев против 8-36% у пациентов с инсультом в каротидном бассейне [Paul N.L. et al., 2013, Compter A. et al., 2013]. Более редкая встречаемость предвестников при вовлеченности каротидного бассейна может говорить о его участии в кровоснабжении структур мозга, имеющих «немые» зоны, которые клинически не проявляются при ишемии.

Пациенты с транзиторными ишемиями в ВББ были разделены на две группы. Первую группу (61,29%) составили пациенты с диагнозом ТИА согласно критериям NINDS. Вторую группу (38,71%) составили пациенты, перенесшие преходящие нефокальные окципитальные, стволовые и/или мозжечковые симптомы (которые не могли быть объяснены другими заболеваниями и

состояниями, имевшимися у больного), не удовлетворяющие диагнозу ТИА по критериям NINDS, при этом имеющие 4 балла и более по шкале ABCD2. Состояния, перенесенные данными больными, были определены как ТНА, имевшие сосудистую причину. Значимых различий по возрасту, полу, ИМТ, среднему времени до госпитализации, значениям САД и ДАД в первые 6 часов от обнаружения симптомов, а также частоте встречаемости сопутствующих заболеваний между пациентами с ТИА в ВББ и ТНА в ВББ выявлено не было. Различия данных групп больных наблюдались в частоте встречаемости ряда клинических проявлений. Так, у пациентов с ТИА в ВББ значимо выше частота встречаемости ощущения шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия ( $p=0,0009$ ) и атаксии ( $p=0,0058$ ) по сравнению с пациентами с ТНА в ВББ, что отражает клинические проявления ишемии в ВББ согласно критериям NINDS. В то же время у пациентов с ТИА в ВББ в качестве клинических проявлений заболевания достоверно чаще встречались ощущение шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия ( $p=0,0000$ ), вертиго ( $p=0,0086$ ), вегетативные нарушения ( $p=0,0003$ ) по сравнению с таковыми в качестве предвестников инсульта у пациентов с инфарктами в ВББ. При этом достоверного различия между частотой встречаемости клинических симптомов у пациентов с ТНА в ВББ и частотой встречаемости предвестников инсульта у пациентов с инфарктами в ВББ выявлено не было ( $p>0,057$ ) (таблица 1). Вышесказанное позволяет сделать вывод о недостаточной чувствительности критериев диагноза ТИА по NINDS для выявления «мягких» клинических проявлений транзиторной ишемии в ВББ как предвестников инсульта.

Выявление пациентов с транзиторными нефокальными окципитальными, стволовыми и/или мозжечковыми симптомами (которые нельзя отнести к мигрени или другим неvasкулярным причинам), имеющих 4 и более баллов по шкале ABCD2, следует относить к группе риска по развитию ИИ в ВББ, вне зависимости от их соответствия критериям ТИА по NINDS. Это дает возможность своевременно определить тактику вторичной профилактики ОНМК и способствовать снижению заболеваемости ишемическим инсультом.



Таблица 1 – Сравнительная характеристика клинических проявлений у пациентов с ТИА и ТНА в ВББ и предвестников инсульта у пациентов с инфарктами в ВББ

	Клинические проявления у пациентов с ТИА в ВББ (n=19)	Клинические проявления у пациентов с ТНА в ВББ (n=12)	Предвестники у пациентов с ИИ в ВББ (n=22)
Ощущение шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия	78,95% (n=15)*	16,67% (n=2)	0% (n=0)
Вертиго	73,68% (n=14) **	50,00% (n=6)	31,81% (n=7)
Вегетативные нарушения	47,37% (n=9) ***	16,67% (n=2)	0% (n=0)
Нарушение речи	31,58% (n=6)	16,67% (n=2)	4,55% (n=1)
Головная боль	15,79% (n=3)	25,00% (n=3)	18,18% (n=4)
Нарушение зрения	26,32% (n=5)	16,67% (n=2)	22,73% (n=5)
Диплопия	10,53% (n=2)	8,33% (n=1)	0% (n=0)
Чувствительные нарушения	15,79% (n=3)	8,33% (n=1)	9,09% (n=2)
Ощущение генерализованной слабости	10,53% (n=2)	8,33% (n=1)	9,09% (n=2)
Угнетение сознания	10,53% (n=2)	0,00% (n=0)	13,64% (n=3)
Невращательное головокружение	5,26% (n=1)	8,33% (n=1)	9,09% (n=2)
Спутанность	5,26% (n=1)	0,00% (n=0)	0% (n=0)
Синкопе	0,00% (n=0)	8,33% (n=1)	4,55% (n=1)
Острое нарушение слуха на одно ухо	5,26% (n=1)	0,00% (n=0)	0% (n=0)

Примечание: \*  $p=0,0000$ , \*\*  $p=0,0086$ , \*\*\*  $p=0,0003$

Частота встречаемости постишемических кистозно-глиозных изменений головного мозга по данным нейровизуализации у пациентов с ИИ в ВББ достоверно не отличалась от таковой у пациентов с транзиторными ишемиями в ВББ ( $p=0,067$ ). При этом у пациентов без ОНМК кистозно-глиозные изменения встречались достоверно реже по сравнению с пациентами с ИИ в ВББ ( $p=0,0008$ ) и пациентами с транзиторными ишемиями в ВББ ( $p=0,0006$ ). Это свидетельствует о том, что у пациентов, имеющих факторы риска острой ишемии в ВББ, существует тенденция к рецидивирующим инфарктам головного мозга. Данных по частоте встречаемости кистозно-глиозных изменений головного мозга у пациентов с ИИ в ВББ и транзиторными ишемиями в ВББ в мировой литературе найдено не было. Достоверных различий по наличию тех или иных сопутствующих заболеваний и состояний между пациентами трех групп выявлено не было за исключением атеросклероза БЦА со стенозами более 50%, который

достоверно чаще встречался у пациентов с ИИ в ВББ по сравнению с пациентами без ОНМК ( $p=0,016$ ). Это отражается в том факте, что по результатам данного исследования самым распространенным подтипом ИИ в ВББ явился атеротромботический (43,28%).

Многомерный анализ массива данных групп пациентов с транзиторными ишемиями в ВББ и пациентов с синдромами-имитаторами острой ишемии в ВББ, показал значимость учета сочетания следующих признаков для дифференциальной диагностики этих состояний: вращательного головокружения (вертиго), ощущения шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия, а также наличия постишемических кистозно-глиозных изменений головного мозга по данным нейровизуализации и/или атеросклероза БЦА с стенозами более 50% («значимые» признаки). Было выявлено, что выделение двух и более «значимых» признаков показало достаточные чувствительность (64,52%) и специфичность (85,71%) для диагностики вероятной ишемии в ВББ. Выделение трех и более «значимых» признаков повышает специфичность до 92,86% при снижении чувствительности до 25,81% (рисунок 1).

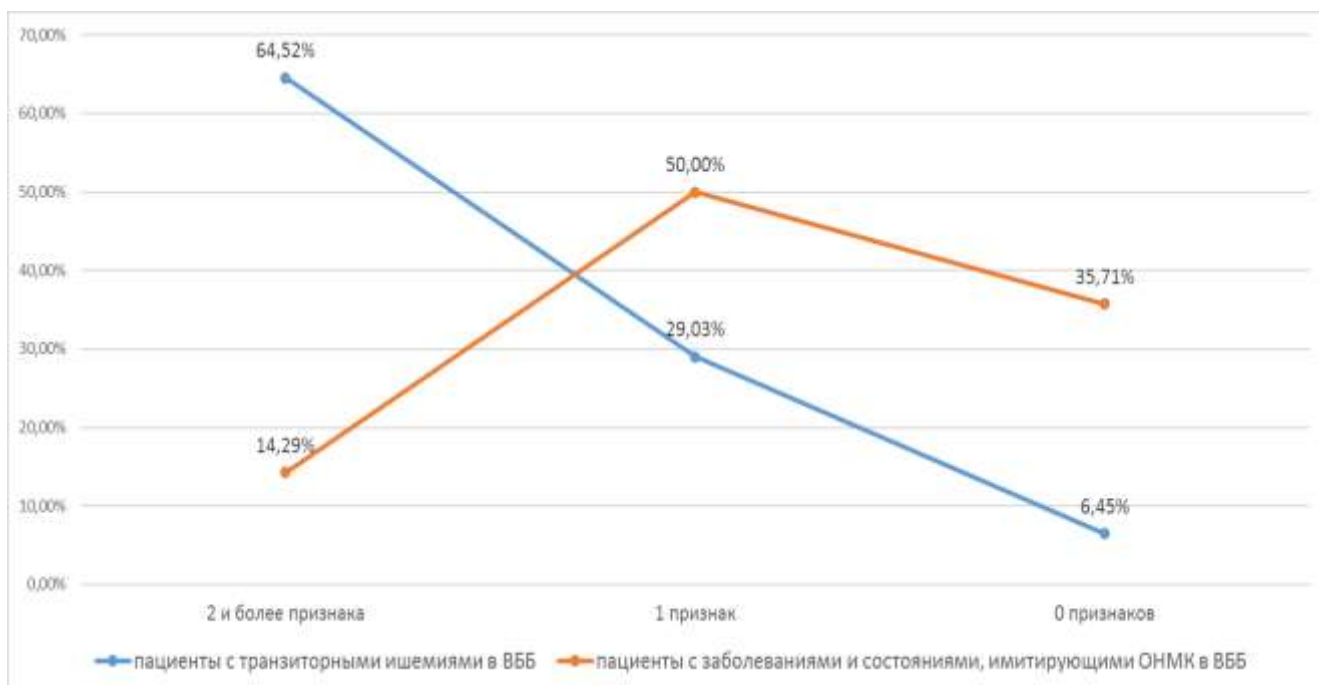


Рисунок 1 – Частота встречаемости «значимых» признаков у пациентов с транзиторными ишемиями в ВББ и пациентов с заболеваниями и состояниями, имитировавшими острую ишемию в ВББ

Сведений об изучении сопоставления клинических проявлений с данными инструментальных методов исследования с целью выявления дифференциально-диагностических признаков транзиторной ишемии в ВББ в мировой литературе не найдено. На основе вышеописанных данных был предложен алгоритм дифференциальной диагностики транзиторных ишемий в ВББ (схема 1).

Отдельно были проанализированы данные 10 пациентов с СЗОЭ, проходивших стационарное лечение в РКБ в 2010-2016 гг. По сравнению с инфарктами в ВББ, характерным для СЗОЭ является наличие угнетения сознания ( $p=0,0158$ ), позитивных зрительных феноменов ( $p=0,0000$ ), головной боли ( $p=0,0000$ ), эпилептических приступов ( $p=0,0000$ ) и менингеальных знаков ( $p=0,0000$ ), нехарактерным – наличие парезов и параличей конечностей ( $p=0,0019$ ), дизартрии ( $p=0,0109$ ), атаксии ( $p=0,0049$ ) и ощущения шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия ( $p=0,0273$ ). Многомерный анализ массива данных групп пациентов с СЗОЭ и пациентов с ИИ в ВББ показал значимость учета сочетания ряда клинических симптомов для дифференциальной диагностики этих состояний: угнетения сознания, позитивных зрительных феноменов, головной боли и эпилептических приступов («якорные» симптомы) (рисунок 2).

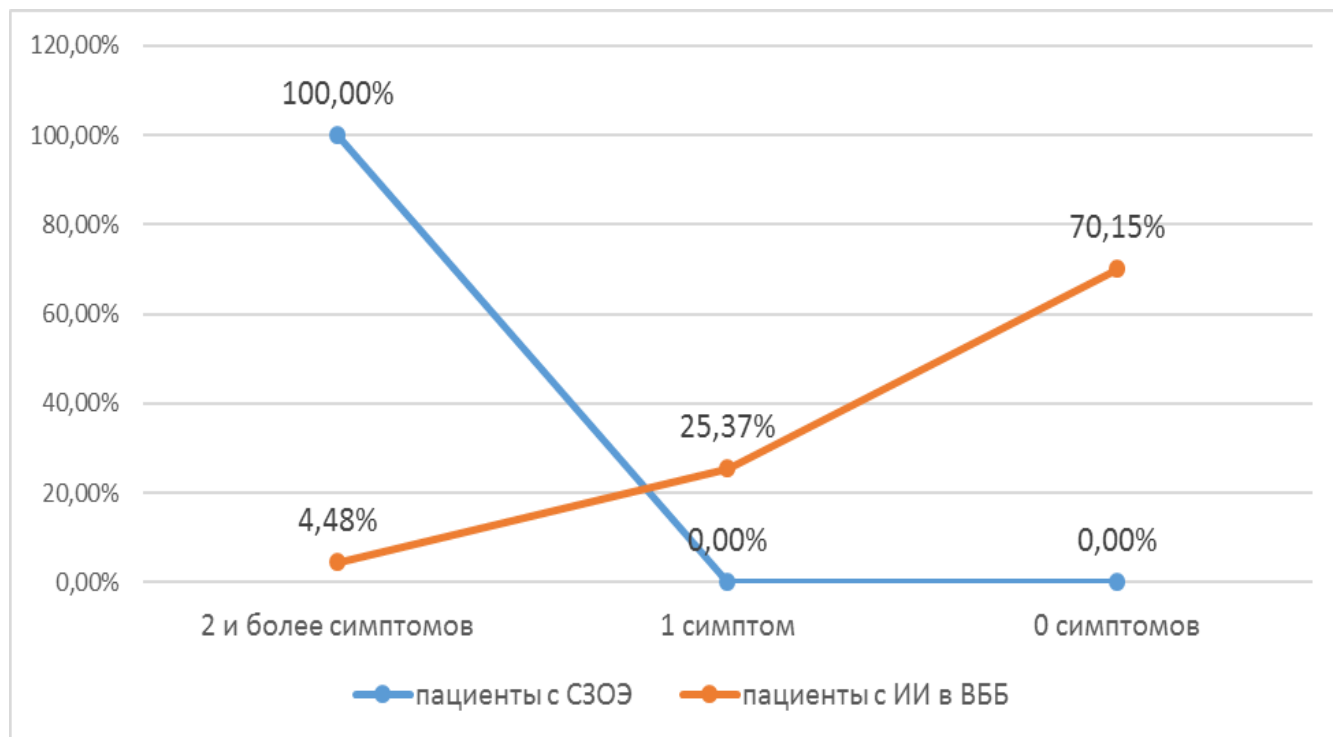


Рисунок 2 – Частота встречаемости «якорных» симптомов у пациентов с СЗОЭ и пациентов с ИИ в ВББ

Выделение двух и более вышеназванных симптомов показало высокие чувствительность (100%) и специфичность (95,52%) для диагностики СЗОЭ. Выделение трех и более симптомов повышает специфичность до 98,51% при чувствительности 70,00%.

## **ВЫВОДЫ**

1. В дифференциальной диагностике транзиторной ишемии в ВББ и синдромов-имитаторов острой ишемии в ВББ решающим является учет комбинаций «значимых» признаков: вращательного головокружения, ощущения шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия, наличия постишемических кистозно-глиозных изменений головного мозга по данным нейровизуализации и/или атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозами более 50%. Диагностическая чувствительность наличия комбинации двух и более «значимых» признаков для диагностики вероятной ишемии в ВББ составляет 64,52%, специфичность – 85,71%. Выделение трех и более «значимых» признаков повышает специфичность до 92,86% при снижении чувствительности до 25,81%.
2. Для дифференциальной диагностики синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) и ишемических инсультов в ВББ важен учет сочетания следующих клинических симптомов СЗОЭ: угнетения сознания, позитивных зрительных феноменов, головной боли и эпилептических приступов. Диагностическая чувствительность наличия комбинации двух и более указанных симптомов для диагностики СЗОЭ составляет 100%, специфичность – 95,52%. Выделение трех и более симптомов повышает специфичность до 98,51% при чувствительности 70,00%.
3. Появление симптомов-предвестников ишемического инсульта за период до 7 дней перед его развитием характерно для пациентов, имеющих разные подтипы ИИ в ВББ, за исключением пациентов с кардиоэмболическим подтипом.
4. Частота встречаемости нейровизуализационных признаков постишемических кистозно-глиозных изменений у пациентов с транзиторными ишемиями в ВББ (41,94%) аналогична таковой у пациентов с ишемическими инсультами в ВББ (37,31%) и выше, чем у пациентов, имеющих синдромы-имитаторы острой

ишемии в ВББ (3,57%). Это свидетельствует о наличии тенденции к рецидивирующим инфарктам головного мозга у пациентов, имеющих факторы риска острой ишемии в ВББ.

5. Установлена недостаточная чувствительность критериев диагноза ТИА по рекомендациям Национального института неврологических расстройств и инсульта, США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, 1990 г.) для выявления «мягких» клинических проявлений транзиторной ишемии в ВББ как предикторов инсульта. Пациентов с транзиторными нефокальными симптомами ишемии в ВББ, имеющих 4 и более баллов по шкале ABCD2, следует относить к группе риска по развитию ишемического инсульта в ВББ, вне зависимости от их соответствия критериям ТИА по NINDS.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для дифференциальной диагностики транзиторных ишемий в ВББ и синдромов-имитаторов острой ишемии в ВББ целесообразен учет сочетания следующих «значимых» признаков: вращательного головокружения, ощущения шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия, при наличии постишемических кистозно-глиозных изменений головного мозга по данным нейровизуализации и/или атеросклероза брахиоцефальных артерий со стенозами более 50%.

2. Пациентов с транзиторными нефокальными симптомами ишемии в ВББ, имеющих 4 и более баллов по шкале ABCD2, целесообразно относить к группе риска по развитию ишемического инсульта в ВББ, вне зависимости от их соответствия критериям ТИА по рекомендациям Национального института неврологических расстройств и инсульта, США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS, 1990 г.).

3. Для дифференциальной диагностики синдрома задней обратимой энцефалопатии (СЗОЭ) и ишемических инсультов в ВББ, целесообразен учет сочетания следующих симптомов: угнетения сознания, позитивных зрительных феноменов, головной боли и эпилептических приступов.

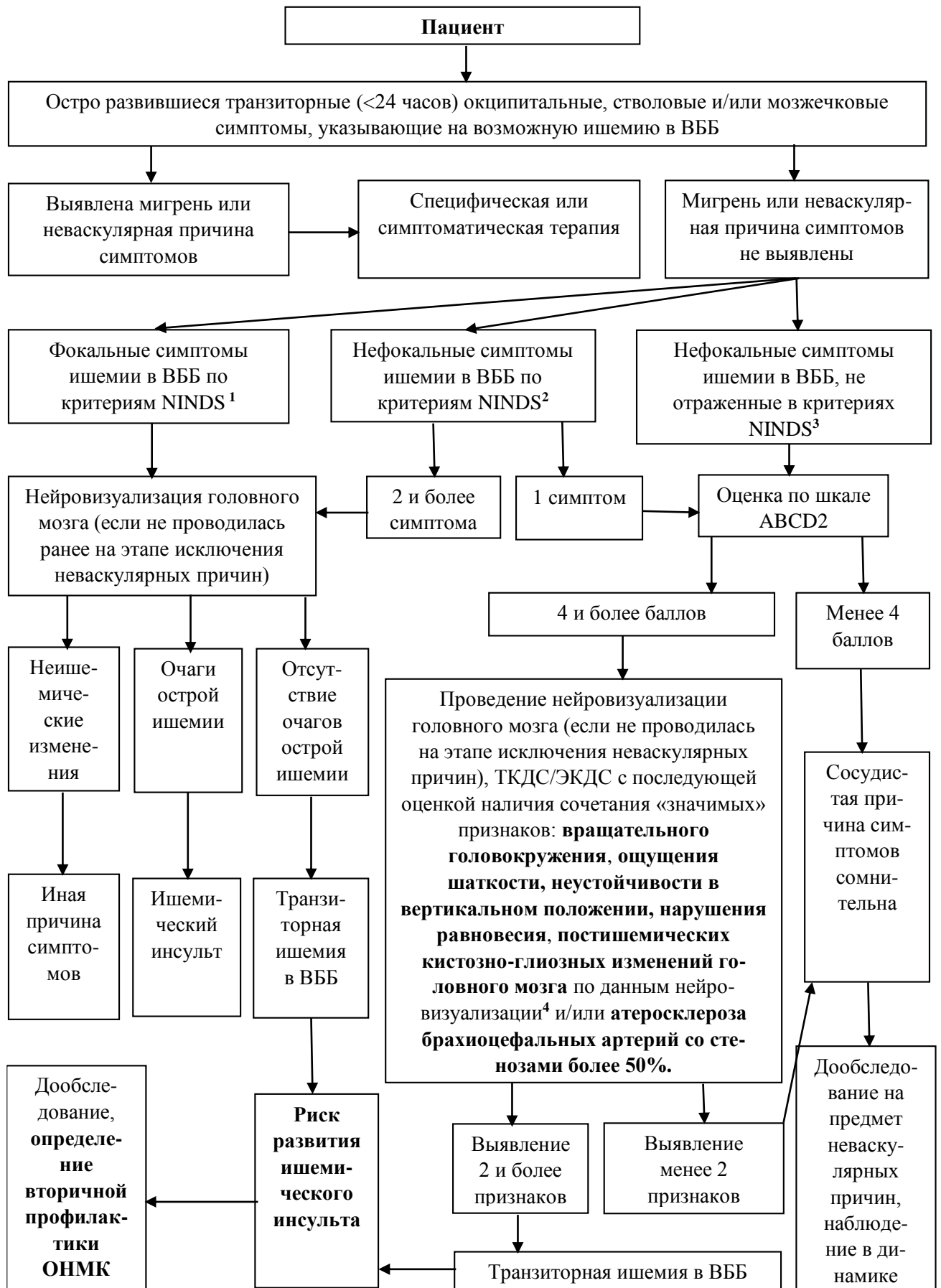


Схема 1 – Алгоритм дифференциальной диагностики транзиторных ишемий в ВББ

*Примечание: <sup>1</sup>двигательные нарушения (парез, парезия, неловкость), нарушения чувствительности (потеря чувствительности, онемение, парестезии) с одной или обеих сторон, гемипарезия; <sup>2</sup>ощущение шаткости, неустойчивости в вертикальном положении, нарушения равновесия, вращательное головокружение, диплопия, дисфагия, дизартрия; <sup>3</sup>транзиторная генерализованная слабость, бинокулярное расстройство зрения, невращательное головокружение, другие нефокальные симптомы в сочетании с вращательным головокружением; <sup>4</sup>кистозно-глиозные изменения, выявленные с помощью РКТ и/или МРТ размерами более 5 мм в диаметре в любых областях головного мозга, за исключением подкорковых структур в зоне кровоснабжения перфорирующих артерий, ствола мозга и/или мозжечка, когда учитывается сам факт их наличия, но не размер.*

#### **Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

1. Хасанов И.А. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии у больных с преэклампсией и эклампсией / И.А. Хасанов // Материалы XVI всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2011. – С. 59.
2. Богданов Э.И. Дифференциальная диагностика инфарктов в бассейне задних мозговых артерий и синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии / Э.И. Богданов, И.А. Хасанов // Материалы российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – Иркутск, 2011. – С. 54-55.
3. Вестибулярный синдром при нарушениях мозгового кровообращения: диагностика, лечение: методические рекомендации / Э.И. Богданов, Г.Р. Хузина, Х.И. Мамедов и др. – Казань, 2011. – 32 с.
4. Хасанов И.А. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии / И.А. Хасанов, Э.И. Богданов // Материалы всероссийской научно-практической конференции «Сосудистые заболевания нервной системы». – Санкт-Петербург, 2011. – С. 169-170.
- 5. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии у больных с преэклампсией и эклампсией / Э.И. Богданов, И.А. Хасанов, Х.И. Мамедов и др. // Неврологический журнал. – 2011. – № 5. – С. 35-40.**
6. Хасанов И.А. Клиническая диагностика вестибулярного синдрома при нарушениях мозгового кровообращения / И.А. Хасанов, Э.И. Богданов // Материалы республиканской научно-практической конференции «Головокружения, нарушения равновесия, ходьбы и когнитивных функций у пожилых». – Казань, 2011. – С. 4-6.
7. Khasanov I. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pregnant women and its differentiation on MRI / I. Khasanov, E. Bogdanov // Abstracts of XX world congress of neurology. – Marocco, 2011. – P. 28.
8. Богданов Э.И. Особенности применения МРТ DWI головного мозга в острейшем периоде ишемического инсульта при проведении внутривенной тромболитической терапии / Э.И. Богданов, И.А. Хасанов // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Нижний Новгород, 2012. – С. 25.
9. Богданов Э.И. Билатеральный инфаркт в бассейне задних мозговых артерий или синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии? / Э.И. Богданов, И.А. Хасанов // Материалы X Всероссийского съезда неврологов с международным участием. – Н. Новгород, 2012. – С. 25-26.
10. Khasanov I. Posterior reversible encephalopathy syndrome in pregnancy and its MRI characteristics / I. Khasanov, E. Bogdanov // Abstracts of the 16th congress of the European federation of neurological societies, Stockholm, Sweden, 2012. European Journal of Neurology. – 2012. – Vol. 19 (Suppl. 1). – P. 481.

11. Хасанов И.А. Особенности инфарктов в бассейне задних мозговых артерий / И.А. Хасанов // Неврологический вестник. – 2012. – Т. XLIV, № 3. – С. 69-74.
12. Дифференциальная диагностика синдрома задней обратимой лейкоэнцефалопатии и инфарктов в бассейне задних мозговых артерий / Э.И. Богданов, И.А. Хасанов, Х.И. Мамедов и др. // Практическая медицина. – 2012. – № 8 (64). – С. 10-12.
13. Хасанов И.А. Ишемический инсульт в бассейне задних мозговых артерий: проблемы диагностики, лечения / И.А. Хасанов, Э.И. Богданов // Практическая медицина». – 2013. – № 1-2 (69). – С. 130-134.
14. Khasanov I. Clinical and neuroimaging particularities of posterior reversible encephalopathy syndrome in pregnancy / I. Khasanov // Abstracts of the Joint congress of European neurology, Istanbul, Turkey, 2014. European Journal of Neurology. – 2014. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. 284.
15. Хасанов И.А. Транзиторные ишемические атаки в вертебрально-базиллярной системе: проблемы диагностики / И.А. Хасанов, Э.И. Богданов // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Материалы III Российского международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт». – 2014. – Т.114, № 8. – С. 217-218.
16. Хасанов И.А. Клиническая характеристика транзиторных ишемий и инфарктов в вертебробазиллярном бассейне / И.А. Хасанов, Э.И. Богданов // Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, № 3. – С. 56-59.

#### Список сокращений

БЦА	брахиоцефальные артерии
ВББ	вертебробазиллярный бассейн
ДИ	доверительный интервал
ИИ	ишемический инсульт
ИМТ	индекс массы тела
МРТ	магнитно-резонансная томография
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ПСЦ	первичный сосудистый центр
РКТ	рентгеновская компьютерная томография
СЗОЭ	синдром задней обратимой энцефалопатии
ТИА	транзиторная ишемическая атака
ТНА	транзиторная неврологическая атака
ТКДС	транскраниальное дуплексное сканирование
ЭКДС	экстракраниальное дуплексное сканирование
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Национальный институт неврологических расстройств и инсульта, США