

На правах рукописи

**ПЕТРОВА ЕКАТЕРИНА ВАЛЕНУРОВНА**

**ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ, ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ  
СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ ПРИ ДИСПЛАЗИИ  
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Томск – 2018

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

**Научный руководитель:**

**Попова Татьяна Федоровна,**

доктор медицинских наук

**Официальные оппоненты:**

**Исаева Наталья Викторовна**

доктор медицинских наук,

профессор, профессор кафедры нервных болезней с курсом медицинской реабилитации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Щепанкевич Лариса Александровна**

доктор медицинских наук, доцент

главный научный сотрудник группы клинических исследований клиники НИИЭКМ, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «23» ноября 2018г. в 9 : 00 часов на заседании объединённого диссертационного совета Д 999.113.03 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» по адресу: 634009, Томская область, г. Томск, ул. Розы Люксембург, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства» и на сайте <http://niikf.tomsk.ru>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2018 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета

Абдулкина Наталья Геннадьевна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность избранной темы.** Субарахноидальное кровоизлияние (САК) является одной из частых и наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии, на долю которого приходится 10 % от числа всех острых нарушений мозгового кровообращения [Крылов В. В. и др., 2000, 2009, 2014; Гусев Е. И. и др., 2009; Tseng B. J. et al., 2010; Vanakker O. M. et al., 2011; Woitzik J. et al., 2012; Witsch J. et al., 2017].

Самым распространенным вариантом возникновения САК является аневризматический и потому он в основном изучается в рамках нейрохирургической тематики. Об этом свидетельствует большое количество публикаций в отечественной и зарубежной литературе, посвященных нейрохирургическому пособию и его исходам [Крылов В. В. и др., 2009, 2014; Michael T. et al., 2017; Weimer J. M. et al., 2017; Witsch J. et al., 2017]. Изучение больных, которым по различным причинам оперативное лечение не проводилось, остается вне зоны фокуса внимания, и на вопросы о предрасполагающих факторах и механизмах возникновения САК у этой категории больных, особенностей его течения, прогноза и исходов в литературных источниках ответа нет.

**Степень разработанности темы диссертации.** В литературных источниках имеются единичные работы, посвященные анализу предрасполагающих факторов и механизмов возникновения САК у лиц молодого возраста [Корнач Н. В., 2006; Schubert G. A. et al., 2011; Woitzik J. et al., 2012; Czorlich P. et al., 2017; Grasso G. et al., 2017]. Вопросы тактики ведения группы неоперированных больных САК на сегодняшний день относятся к разряду междисциплинарных проблем, представляя особый как научный, так и практический интерес для неврологов, поскольку причинный фактор возникновения аневризмы у лиц молодого возраста остается в состоянии изучения. В литературе последних лет описываются изменения церебральных сосудов с идиопатическим расширением стенки артерий эластического типа с формированием аневризмы, патологической извитостью, петлеобразованием [Земцовский Э. В., 2008; Нечаева Г. И. и др., 2012; Grattan-Smith J. D. et al., 2008; Galiwango P. J. et al., 2009; Aksay M. et al., 2010; Lehman V. T. et al., 2017; Zeiler F. A. et al., 2017; Blessing N. R. et al., 2018], что наблюдается в структуре системного диспластического процесса. Именно своевременная оценка клинических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) может помочь ранней диагностике с

определением особенностей течения, исходов и прогноза развития САК с определением дальнейшей правильной тактики ведения пациентов и созданием полноценной системы профилактических мер [Нечаева Г. И. и др., 2007, 2008, 2012; Друк И. В. и др., 2011; Яковлев М. В. , 2011; Богомолова И. К., 2010, 2015; Клеменов А. В., 2015, 2016; Vanakker O. M. et al., 2011; Kluger B. M. et al., 2013; Kutlubaev M. A. et al., 2013]. Недостаточная изученность данного вопроса влечет за собой необходимость дальнейшего исследования.

Настоящее исследование выполнено в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России по теме: «Клинико-патогенетическая характеристика наследственных, демиелинизирующих и сосудистых заболеваний центральной нервной системы, методы профилактики и лечения дегенеративных заболеваний нервной системы, в том числе, сопровождающихся когнитивными нарушениями», номер государственной регистрации АААА-А15-115120910169-8.

**Объект исследования:** 165 пациентов с САК.

**Предмет исследования:** субарахноидальное кровоизлияние.

**Гипотеза:** для возникновения САК и его своевременного выявления у лиц молодого возраста имеет значение наличие и правильная оценка внешних и внутренних фенотипических признаков НДСТ, среди которых особое место занимает краниоцефальная патология. Изучение исходов САК позволяет создать клинико-математическую прогностическую модель.

**Цель исследования.** Выявление факторов риска возникновения субарахноидального кровоизлияния в разных возрастных группах с определением их прогностической значимости и создание клинико-математической модели для решения лечебно-профилактических и экспертных вопросов.

**Задачи исследования**

1. Установить основные и дополнительные факторы риска возникновения субарахноидального кровоизлияния в разных возрастных группах.

2. Изучить значение внешних и внутренних фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с определением уровня стигматизации у больных с субарахноидальным кровоизлиянием.

3. Оценить клинические проявления субарахноидального кровоизлияния у больных с разным уровнем стигматизации в разных возрастных группах.

4. Установить связь между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных субарахноидальным кровоизлиянием в условиях недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

5. Изучить исходы субарахноидального кровоизлияния с оценкой качества жизни в разных возрастных группах с созданием прогностической модели.

**Научная новизна.** В результате изучения факторов риска возникновения субарахноидального кровоизлияния в разных возрастных группах с применением единого клинко-диагностического алгоритма впервые:

- систематизированы и охарактеризованы основные и дополнительные факторы риска возникновения субарахноидального кровоизлияния в разных возрастных группах;

- установлено значение внешних и внутренних фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у больных с субарахноидальным кровоизлиянием;

- показано значение уровня стигматизации у больных субарахноидальным кровоизлиянием в возникновении, течении и исходах болезни;

- определено значение количественных и качественных нарушений краниовертебрального перехода и особенностей диспластического строения сосудов головного мозга у больных молодого возраста с субарахноидальным кровоизлиянием;

- установлена связь между клиническими, лабораторными и инструментальными данными у больных с субарахноидальным кровоизлиянием в условиях недифференцированной дисплазии соединительной ткани;

- изучены особенности психовегетативных, астенических и когнитивных нарушений у больных субарахноидальным кровоизлиянием в разных возрастных группах с определением их влияния на качество жизни;

- на основе полученных данных создана прогностическая модель возникновения, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния в разных возрастных группах с определением значения недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В результате проведенного исследования получены новые данные, позволившие дополнить существующее представление о причинных факторах возникновения субарахноидального кровоизлияния, его течения и исходах в разных

возрастных группах.

Установлена прогностическая значимость своевременного выявления внешних, висцеральных и краниоцефальных фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани у лиц молодого возраста, что позволит правильно оценить начальные проявления заболевания и определить тактику ведения пациентов.

Созданный прогностический алгоритм позволил создать группы риска возникновения САК в молодом возрасте. В связи с низким качеством жизни пациентов после перенесенного САК полученные результаты позволят разработать теоретически обоснованные рекомендации по профилактике, диспансеризации и системной реабилитации данной категории больных. Основные положения работы могут быть включены в программу преподавания курса неврологии на учебных кафедрах и кафедрах ФУВ медицинских образовательных учреждений, а также использоваться в диагностическом и лечебном процессах сосудистых отделений.

**Внедрение результатов работы.** Основные научные теоретические положения и практические рекомендации, сформулированные в результате выполненного исследования, внедрены в клиническую практику отделения для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (РСЦ № 1) города Новосибирска, в учебно-преподавательский процесс на кафедрах неврологии и кафедры клинической неврологии и нейрогериатрии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

**Методология и методы диссертационного исследования.** В соответствии с целью исследования и поставленными задачами, в рамках разработанного клинико-диагностического алгоритма обследовано 165 пациентов. Объект исследования – группа пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре № 1 города Новосибирска в период с 2013 по 2017 годы. Предмет исследования – данные комплексного клинико-инструментального и лабораторного обследования больных субарахноидальным кровоизлиянием. Достоверность полученных данных подтверждена современными методами статистического анализа.

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

1. Прогностическое значение для развития, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния имеют клиническая степень тяжести заболевания, выраженность и сроки возникновения сосудистого спазма, подтвержденные транскраниальной доплерографией, глубина и динамика

неврологических расстройств, сопоставимая с данными КТ-признаков, выявление маркеров деградации коллагена в условиях клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

2. У лиц молодого возраста субарахноидальное кровоизлияние имеет аневризматическое происхождение, в основе которого лежат конституционально-анатомические и функциональные нарушения, характерные для системного диспластического процесса: количественные и качественные изменения краниовертебрального перехода в сочетании с аномалией развития ромбовидного мозга, гипопластическое строение сосудов головного мозга, незамкнутый Виллизиев круг.

3. Установлено прогностическое значение внешних и висцеральных фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани с определением уровня стигматизации в разных возрастных группах у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием с оценкой тяжести сосудистого процесса.

4. Исходы субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого возраста со снижением качества жизни определяют выраженность психовегетативных нарушений, симптоматической органической астении, когнитивных нарушений, тревожно-депрессивных расстройств.

5. Результатом выполненной работы явилось создание клинико-математической прогностической модели оценки индивидуального риска возникновения, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния аневризматической этиологии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность полученных результатов выполненного исследования подтверждена достаточным объемом исходных данных (165 пациентов), современными методами клинического и инструментально-лабораторного обследования, современными и корректными методами статистической обработки.

Основные положения, результаты и выводы выполненного исследования представлены и обсуждены на: 4-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна. (Новосибирск, 2013); конференции «Актуальные вопросы современной медицины» (Новосибирск, 2013, 2014); 5-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна (Новосибирск, 2014); 7-й Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна (Новосибирск, 2016); 20-й Юбилейной Всероссийской научно-практической конференции: Интегративная медицина

(Ленинск-Кузнецк, 2016); Всероссийской научно-практической конференция «Психофизиология профессионального здоровья человека» (Санкт-Петербург, 2017); 12-й Международной конференции «Актуальные проблемы современной науки и пути их решения» (Москва, 2017).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные вопросы неврологии и психиатрии» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 21 научная работа, в том числе 6 статей в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

**Структура и объем диссертации.** Диссертационная работа изложена на 200 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав (обзор литературы, описание материала и методов исследования, три главы результатов собственных исследований), обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала и приложений. Список литературы представлен 247 источниками, из которых 123 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 51 таблицы и 8 рисунков.

**Личный вклад автора.** Анализ данных отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационного исследования, разработка дизайна, постановка научных задач, сбор и систематизация первичного материала, включая клиническое обследование, анализ историй болезни и амбулаторных карт, анкетирование и психологическое тестирование больных, анализ статистической обработки полученного материала выполнены лично автором. В соавторстве подготовлены публикации по основным положениям диссертации.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Методологические подходы и методы исследования.** Для достижения поставленной цели была изучена группа больных субарахноидальным кровоизлиянием из 165 человек, находившихся на лечении в Региональном сосудистом центре № 1 г. Новосибирска в период с 2013 по 2017 годы. Среди



обследованных было 76 (46,1 %) мужчин и 89 (53,9 %) женщин, средний возраст которых составил  $(48,82 \pm 5,29)$  лет [Me = 44; Mo = 60; K-S  $p < 0,01$ ; Lilliefors  $p < 0,01$ ]. На возрастные группы больные были разделены согласно классификации ВОЗ. Согласно стандарту обследования больного с САК (формализованная история болезни) проводился сбор жалоб и анамнеза с выявлением сосудистых факторов риска, определение сопутствующей соматической патологии с оценкой ее тяжести, классический неврологический осмотр, КТ и КТ-ангиография, люмбальная пункция, транскраниальная доплерография, ультразвуковое исследование магистральных сосудов головы и шеи, сердца, органов брюшной полости.

Критериями исключения явились: перевод в нейрохирургическое отделение для оперативного лечения, декомпенсированная сопутствующая соматическая патология (сердечная недостаточность; заболевания легких, печени и почек; болезни крови; неопластические процессы; тяжелый сахарный диабет; гипотиреоз; тиреотоксикоз и другие), отказ больного. Ограничения по возрасту не было.

Для оценки тяжести состояния при субарахноидальном кровоизлиянии была использована классификация, предложенная W. Hunt и R. Hess, и шкала оценки нарушения сознания Глазго. Для верификации диагноза САК применялся метод КТ с использованием критерия Fisher С. М. (1980). Для оценки глубины неврологического дефицита при сосудистом спазме были применены шкала степени тяжести инсульта Американского Института неврологических расстройств и инсульта (NIHSS) и шкала активности повседневной жизни (индекс мобильности Ривермида). Оценка степени нарушений функций и выраженность нарушений жизнедеятельности проводилась по шкале Рэнкина.

Диспластическое строение сосудов головного мозга и особенности краниовертебрального перехода целенаправленно оценивались при выполнении КТ-ангиографии, УЗДГ, R-графии черепа и МРТ.

При физикальном исследовании оценивался комплекс внешних признаков системного вовлечения соединительной ткани по балльной градации Л. А. Фоминой в модификации А. В. Клеменова (2015).

Для оценки вегетативного обеспечения больные оценивались по шкале вегетативных реакций Вейна А. М. (1998) в модификации Голубева В. Л. (2010). Общая и психическая астения оценивалась по опроснику MFI-20.

Для изучения состояния когнитивной сферы были использованы: Монреальская шкала оценки когнитивных функций, Тест «Заучивания 5 слов»

(Words List Recall, ADAS-Cog), Тест повторения цифр вперед и назад (Векслер), Тест рисования часов (Clock Drawing Test, CDT), Вербальные ассоциации: литеральные и семантические категориальные, Тест на «зачеркивание цифр». Для оценки психоэмоционального статуса применялась шкала реактивной и личностной тревожности Ch. D. Spielberger (1970) в модификации Ю. А. Ханина (1976). Депрессивные расстройства выявлялись с применением шкалы Гамильтона (Hamilton psychiatric rating scale for depression – HRDS).

Оценка качества жизни проводилась с использованием двух частей Ноттингемского профиля здоровья, первая часть которого показывает влияние болезни на параметры повседневной жизни пациента, вторая – самооценку влияния состояния здоровья на повседневную жизнь.

Общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, исследование системы гемостаза, определение оксипролина в моче, гликозамингликанов (ГАГ) в суточной моче и случайной порции мочи, электролитов крови проводили в условиях отделения лабораторной диагностики Областного диагностического центра НСО г. Новосибирска, ГБУЗ НСО Городской клинической больницы № 1 г. Новосибирска на анализаторах: гематологический анализатор закрытого типа Sysmex-2000, Sysmex-4000; автоматический анализатор AU-480 Becton-Culter; спектрофотометрическая установка PD-303UV, Apel.

**Статистические методы исследования.** Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием статистических программ Excel из пакета Microsoft Office 2007 (США), Statistica for Windows, v.10.0. Для проверки гипотезы о соответствии выборочных распределений теоретическому нормальному распределению Гаусса – Лапласа использовались сравнение средних ( $M$  – средней арифметической,  $Me$  – медианы,  $Mo$  – моды), а также критерий Колмогорова – Смирнова (K-S) и критерий Лиллиефорса (Lilliefors). Результаты проверки «нормальности» указывали, что абсолютное большинство показателей не имели нормального распределения в объединенной группе и отдельных клинических подгруппах больных. Для последующего анализа количественных показателей использовались непараметрические статистические оценки и методы анализа. Данные представляли в виде  $Me \{25\%; 75\%\}$ , где  $Me$  – медиана, 25% – нижние и 75% – верхние перцентили. В процессе сравнения двух независимых выборок применяли U-критерий (Манна – Уитни), исследование более двух независимых выборок проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса, теста Дункана. При анализе качественных признаков использовали двусторонний точный

критерий Фишера. Определение направленности и силы связи между изучаемыми показателями проводили ранговым непараметрическим корреляционным анализом по Спирману. Результат представляли в виде значения коэффициента корреляции  $r$  и доверительной вероятности  $p$ .

Отношение шансов (OR), его достоверность ( $p$ ) и доверительные лимиты ( $-95\% \text{ CL}$ ;  $+95\% \text{ CL}$ ) – статистически значимые значения OR больше 1 указывали на увеличение шансов благополучного исхода, а меньше 1 – на снижение этого шанса под влиянием данного фактора.

Метод логистической регрессии (множественная регрессия с логит-преобразованием) – для моделирования использовался модуль «Нелинейное оценивание» (Nonlinear Estimation) с функцией Quick logit regression пакета статистических программ STATISTICA v. 10.0. Процедура моделирования проводилась методом пошагового исключения (backward stepwise). С целью улучшения качества прогностической модели была применена оценка OR развития, неблагоприятного течения и исходов события при указанном значении исследованной переменной в сравнении с отсутствием этого значения с границами доверительных лимитов  $-95\% \text{ CL}$ ;  $+95\% \text{ CL}$ , его достоверностью ( $p$ ) и ошибкой первого рода по критерию  $\chi^2$  Вальда (Wald's Chi-squar), затем все переменные были преобразованы в альтернативные. Применение метода моделирования привело к созданию логистических классификационных моделей. Для всех вариантов статистического анализа принимался критический уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты собственных исследований.** При изучении группы неоперированных больных с САК из 165 человек согласно классификации ВОЗ были сформированы три возрастные группы. В первую группу вошли пациенты молодого возраста (до 45 лет – 93 чел.), вторую составили лица среднего возраста (45–59 лет – 25 чел.), третью – пожилого и старческого возраста (от 60 и более лет – 47 чел.), объединить которых позволила гомогенность основных показателей, а также малочисленность лиц старческого возраста.

При анализе первых симптомов болезни в разных возрастных группах были получены интересные сведения. Головная боль, интенсивная, диффузная с ощущением «жара» в голове, шее, традиционно считается облигатным симптомом в дебюте САК, трактуется как сложный многокомпонентный саногенетический механизм, связанный с возникновением острой внутричерепной гипертензии, раздражением менингеальных оболочек, активированием преимущественно симпатического звена вегетативной нервной системы. Описанный характер головной боли встречался у 86,7 % больных и

только у 9,7 % боли были локальными, преимущественно в лобной или затылочной области, меньшей степени интенсивности. В 91,5 % головная боль сопровождалась тошнотой и рвотой типичного мозгового характера. В группе молодых пациентов преобладало сочетание типичной головной боли с болью в шейном отделе позвоночника (62,3 %), в то время как в старшей возрастной группе этот показатель составлял только 14,8 % ( $p < 0,0001$ ).

Степень тяжести САК по шкале W. Hunt & R. Hess коррелировала (таблица 1) со шкалой уровня расстройства сознания Glasgow и КТ-признаками САК (по шкале Fisher). Количество больных с I–II степенью тяжести в совокупности было равно количеству больных с III степенью (33,9 % и 35,2 % соответственно).

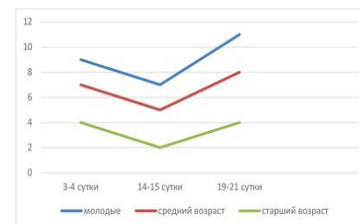
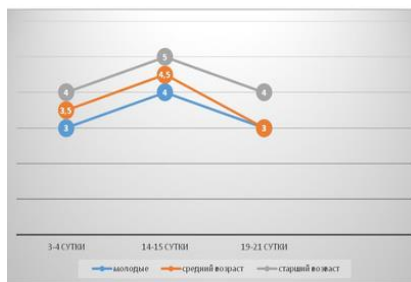
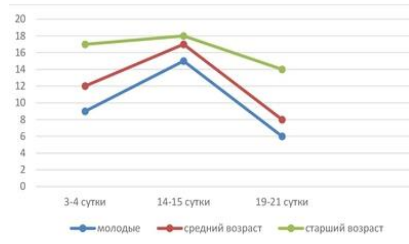
Таблица 1 – Сопоставление степени тяжести больных с САК Hunt & Hess, Glasgow и Fisher

| Тяжесть состояния Hunt & Hess | КТ-признаки |              |              |              | N = 165      | Тяжесть состояния по шкале Glasgow Me [25 %; 75 %] |
|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--|
|                               | I степень   | II степень   | III степень  | IV степень   |              |  |
| I–II степень                  | 14<br>8,5 % | 42<br>25,5 % | —            | —            | 56<br>33,9 % | 15,0<br>[15,0; 15,0]                               |
| III степень                   | —           | 13<br>7,8 %  | 45<br>27,3 % | —            | 58<br>35,2 % | 13,5<br>[13,0; 14,0]                               |
| IV степень                    | —           | —            | 23<br>13,9 % | 9<br>5,5 %   | 32<br>19,4 % | 11,0<br>[9,0; 13,0]                                |
| V степень                     | —           | —            | 1<br>0,6 %   | 18<br>10,9 % | 19<br>11,5 % | 6,0<br>[4,0; 8,0]                                  |
| Всего                         | 14<br>8,5 % | 55<br>33,3 % | 69<br>41,8 % | 27<br>16,4 % | 165<br>100 % | —  |

Для уточнения наличия и тяжести раннего сосудистого спазма (СС) уже в первые сутки в рамках алгоритма обследования больных с САК в условиях РСЦ всем пациентам выполнялась транскраниальная доплерография. Изменения параметров кровотока в виде увеличения показателя ЛСК разной степени было выявлено практически у всех больных, поступивших в первые сутки, при этом отмечалась прямо пропорциональная зависимость между нарастанием скорости кровотока и степенью тяжестью пациентов ( $r = 0,47$ ).

Вторичный СС начинался на 3–4 сутки САК, в отличие от первичного был пролонгирован во времени и потому оценивался в два этапа: на 3–4 сутки и 14–15 сутки. Клинические проявления вторичного СС были более тяжелыми, не вызывали трудностей в диагностике и оценивались с использованием стандартных шкал: Американской шкалы инсульта (NIHSS), шкалы Рэнкина,

индексу Ривермида (рисунки 1, 2 и 3).



Рисунки 1, 2 и 3 – Клиническая неврологическая характеристика больных САК по шкале NIHSS, по шкале Рэнкина, по индексу Ривермида

Сумма неврологического дефицита (см. рисунок 1) по функциональной шкале национального института здоровья (по J. Biller и соавт., 1990; T. Brott и соавт., 1989), составляла соответственно срокам оценки вазоспазма у лиц молодого возраста 9,0 [4,0; 10,0] – 15,0 [5,0; 19,0] – 6,0 [3,0; 9,0]; в старшей возрастной группе 17,0 [8,0; 20,0] – 18,0 [17,0; 21,0] – 14,0 [9,0; 19,0], что достоверно отличало эти группы друг от друга ( $p < 0,0001$ ). Была отмечена тесная связь функциональной шкалы со шкалой инвалидизации Рэнкина (см. рисунок 2), включающей пять степеней тяжести неврологических симптомов. Средний уровень инвалидизации составил в оцениваемые сроки у лиц молодого возраста соответственно 3,0 [2,0; 5,0] – 4,0 [2,0; 5,0] – 3,0 [4,0; 5,0]; у лиц пожилого возраста эти показатели были 4,0 [3,0; 5,0] – 5,0 [4,0; 5,0] – 4,0 [3,0; 5,0], что также достоверно отличало эти группы друг от друга.

Индекс мобильности Ривермида (см. рисунок 3) изменялся во всех группах в соответствии с показателями шкалы NIHSS и шкалы Рэнкина.

При анализе данных КТ-ангиографии и УЗДГ обращали на себя внимание особенности строения сосудистого русла головного мозга. Практически у всех больных были выявлены те или иные особенности строения сосудов головного мозга, выраженные в большей или меньшей степени. Так, в группе пациентов молодого возраста в отличие от старшей возрастной группы достоверно чаще ( $p < 0,005$ ) встречались патологическая извитость (100 %), гипоплазия (87,1 %), аплазия (77,4 %) – [OR = 77,1 (9,2; 646,5),  $p < 0,0001$ ]; незамкнутый Виллизиев круг (70,9 %) – [OR = 24,6 (7,4; 81,6),  $p < 0,0001$ ], что относится к врожденным диспластическим изменениям. В старшей возрастной группе преобладали атеросклеротические изменения с признаками перекалибровки сосудов. Что касается перегибов сосудов (kinking) и петлеобразования (koyling), они почти с одинаковой частотой встречались во всех обследованных группах, но имели различное происхождение: диспластикообусловленные изменения – у лиц

молодого возраста, атеросклеротические – в старшей возрастной группе. Установлена положительная корреляционная связь между параметрами изменений при КТ-ангиографии и данными УЗДГ сосудов головного мозга ( $r = 0,87$ ).

В связи с выявлением диспластического строения сосудов головного мозга был продолжен поиск по выявлению других стигм дизэмбриогенеза. Согласно данным литературы диспластическое строение сосудов головного мозга нередко сочетается с аномалиями краниовертебрального перехода. При целенаправленном обследовании этой области у лиц молодого возраста были выявлены следующие изменения: аномалия краниовертебрального перехода - образование костных перемычек Кеммерле (90,3 %), платибазия (63,4 %), манифестация затылочных позвонков (49,5 %), образование проатланта (38,7 %) – [OR = 56,3 (11,3; 281,6),  $p < 0,0001$ ], что статистически значимо отличалось от показателей (8,6 %, 14,9 %, 8,6 % и 2,1 % соответственно) в старшей возрастной группе ( $p < 0,005$ ).

При исследовании внешних фенотипических проявлений НДСП чаще других у лиц молодого возраста встречались стигмы, свидетельствующие о вовлечении костно-мышечной системы, кожи и ее дериватов: наличие рубчиков на коже (84,9 %), расширенные капилляры (79,6 %), гипермобильность суставов (78,5 %), плоскостопие (77,4 %), астеническое телосложение (74,2 %). По клинико-математическим характеристикам обращала на себя внимание неоднородность группы лиц молодого возраста, что привело к повторной рандомизации, в результате которой образовалось две подгруппы: в одной из них оказались больные преимущественно с 3 степенью стигматизации (молодые 1 – средний балл 28,0 [27,0; 29,0]), в другой – с 1 и 2 степенью (молодые 2 – средний балл 8,0 [7,0; 18,0]). Одновременно установлено, что в подгруппе молодых (2) с относительно низким уровнем стигматизации достоверно чаще по сравнению со всеми другими подгруппами ( $p < 0,0001$ ) выявлялся нефроптоз II и III степени и другие аномалии почек, чем объяснялось наличие у данной группы больных ранней АГ.

С целью выявления возможных лабораторных и биохимических маркеров всем группам больных было проведено комплексное обследование, в результате которого стало ясно, что показатели общеклинических анализов существенно не отличались от референтных значений. При целенаправленном анализе маркеров, свидетельствующих о нарушении метаболизма соединительной ткани, таких как свободный оксипролин, ГАГ в случайной и суточной порции мочи, гомоцистеин, глюкуроновая кислота, то показатели в различных группах существенно отличались: в группе молодые (1) эти

показатели составили 13,7 [10,9; 14,9]; 5,2 [4,7; 5,4]; 15,9 [10,9; 14,9], 20,1 [18,7; 21,6]; 2,2 [1,9; 2,4]; в группе молодые (2) – 4,7 [4,5; 5,2]; 2,0 [1,9; 2,2]; 4,1 [3,9; 4,9]; 17,4 [16,9; 18,1]; 0,7 [0,7; 0,8]; в группе среднего возраста – 8,9 [6,7; 9,9]; 4,1 [3,7; 4,9]; 10,3 [9,7; 10,7]; 20,4 [19,2; 21,2]; 1,0 [0,9; 1,2]; в группе старшего возраста – 13,4 [13,1; 14,9]; 5,1 [4,8; 5,7]; 14,3 [13,2; 16,2]; 20,6 [19,2; 22,1]; 1,4 [1,3; 1,6] соответственно. Отмечено, что наименьшие отличия ( $p > 0,05$ ) по указанным параметрам наблюдались между группой молодые (1) и пациентами старшей возрастной группы, что объяснялось у первых нарушением коллагеногенеза в условиях НДСТ, у последних – наличием остеопороза и выраженной АГ. Таким образом, лабораторное подтверждение особую ценность представляет именно у лиц молодого возраста для верификации происхождения клинических синдромов при НДСТ.

При оценке вегетативного обеспечения установлено, что средний балл в подгруппе молодые (1) составил 49,0 [44,0; 53,0] баллов, а в подгруппе молодые (2) – 31,0 [27,0; 35,0] балл, что достоверно отличало эти группы друг от друга ( $p = 0,006$ ). Другая ситуация наблюдалась в подгруппах пациентов средней и старшей возрастных групп. Так, средний балл в группе пациентов среднего возраста составил 14,0 [12,0; 18,0] баллов, в группе старшего возраста – 15,0 [13,0; 16,0] баллов, что статистически не отличало одну подгруппу от другой ( $p > 0,05$ ). Была обнаружена существенная статистическая разница ( $p < 0,0001$ ) между группой пациентов молодого возраста и старшей возрастной группой и в целом и по подгруппам. Обнаруженная закономерность нашла свое подтверждение при анализе второй части опросника, заполненной врачом. Так, в подгруппе молодые (1) средний балл составил 73,0 [68,0; 75,0], что существенно отличалось от подгруппы молодые (2) – 57,0 [53,0; 59,0] баллов ( $p = 0,0023$ ). В подгруппе больных среднего возраста средний балл при подсчете составил 27,0 [24,0; 31,0], что существенно не отличалось от показателя старшей возрастной группы – 24,0 [22,0; 27,0] балла ( $p = 0,6066$ ). Более убедительная достоверность разницы средних величин, как показателей пациента, так и показателей врача, была получена при сравнении группы молодых (1) и группы среднего возраста ( $p < 0,0001$ ), а также группы молодые (1) и старшей возрастной группы ( $p < 0,0001$ ), в то время как достоверность разницы этих показателей между группой молодые (2) и средней возрастной группой составляла  $p < 0,0010$ , как и старшей возрастной группой ( $p < 0,0010$ ). Во всех группах определялась прямая корреляционная зависимость между показателями в баллах, определенными больным и врачом ( $r=0,87$ ;  $p=0,0035$ ). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что вегетативные расстройства являются актуальными для лиц молодого возраста,

причем их выраженность напрямую зависит от уровня стигматизации.

Во всех обследуемых подгруппах отмечалось повышение уровня общей и психической астении: молодые (1) – 17,0 [13,0; 18,0] и 18,0 [14,0; 21,0] баллов; молодые (2) – 17,0 [14,0; 19,0] и 18,0 [15,0; 20,0] баллов; средняя возрастная группа – 18,0 [15,0; 19,0] и 18,0 [14,0; 20,0] баллов; старшая возрастная группа – 18,0 [14,0; 19,0] и 19,0 [17,0; 22,0] баллов соответственно. Очевидным является тот факт, что уровень и общей, и психической астении во всех подгруппах был приблизительно одинаков ( $p > 0,05$ ).

Для полноты исследования в рамках заданного клинико-диагностического алгоритма была обследована доступная группа родственников первой линии родства, которая составила 83 человека. Был выявлен тот факт, что большинство показателей в группах молодые (1) и их родственники и молодые (2) и их родственники сопоставимы, что объяснялось нами конституционально зависимыми факторами. Исключением являлась выраженность психовегетативного синдрома у родственников группы молодые (1) в отличие от группы родственников молодые (2) – 46,0 [42,0; 52,0] и 68,0 [62,0; 75,0] против 27,0 [22,0; 32,0] и 52,0 [48,0; 58,0],  $p < 0,0001$ . Выявленная закономерность еще больше проявилась при анализе выраженности синдрома общей и психической органической астении – 18,0 [13,0; 21,0] и 18,0 [12,0; 22,0] против 13,0 [11,0; 17,0] и 13,0 [10,0; 18,0],  $p = 0,0001$ , что еще раз подтверждало конституциональную детерминированность выявленных расстройств.

При исследовании когнитивных функций выявлено снижение во всех обследованных возрастных группах. Но если для старшей возрастной группы имелось закономерное усугубление когнитивного дефицита в условиях острого сосудистого события, то для молодых пациентов когнитивное снижение существенно выходило за рамки возрастной нормы. При проведении корреляционного анализа с оценкой взаимосвязи выраженности когнитивного дефекта с возрастом, тяжестью САК и наличием основных и дополнительных факторов риска получена прямая корреляционная зависимость ( $r = 0,628$ ;  $p = 0,0001$ ). При оценке уровня реактивной и личностной тревожности во всех обследованных группах выявлены изменения: молодые (1) – 55,0 [52,0; 58,0]; молодые (2) – 49,0 [44,0; 50,0]; средний возраст 44,0 [42,0; 46,0]; старшая возрастная группа – 43,0 [41,0; 46,0]. Объяснялось это реакцией на острое развитие патологического процесса. Личностная тревожность была достоверно выше и достигала уровня выраженной у лиц молодого возраста {1 и 2} (47,0 [45,0; 48,0] и 45 [42,0; 46,0];  $p = 0,0023$ ). При этом показатели достоверно отличались от таковых в группах пациентов среднего {3} и старшего {4} возраста (34,0 [33,0; 35,0] и 32,0 [30,0; 35,0]; {1-3}  $p < 0,0001$ ; {1-4}  $p < 0,0001$ ;



{2-3}  $p < 0,0010$ ; {2-4}  $p < 0,0010$ ; {3-4}  $p = 0,6066$ ). При анализе количественных показателей степени выраженности депрессии было установлено, что в группе молодые (1) преобладали пациенты с отсутствием признаков депрессии или с легкой ее степенью, которые в совокупности составили 91,2 %, что практически не отличалось ( $p = 0,8320$ ) от показателей группы молодые (2) – 81,8 %. При этом показатели уровня легкой депрессии в средней и старшей возрастных группах по количеству пациентов соответственно составили 21,0 % и 29,0 %, что достоверно не отличало эти группы между собой ( $p = 0,0430$ ), но достигало статистической разницы с группами молодые (1) и молодые (2): {1-2}  $p = 0,8320$ ; {1-3}  $p < 0,0001$ ; {1-4}  $p = 0,0007$ ; {2-3}  $p < 0,0001$ ; {2-4}  $p = 0,0006$ ; {3-4}  $p = 0,0043$ . Следует отметить, что именно в средней и старшей возрастных группах преобладали пациенты со средней и тяжелой степенью депрессии (79,0 % и 71,0 % соответственно) против 8,8 % и 18,2 % в группах молодые (1) и молодые (2). Качественные показатели по уровню достоверности соответствовали количественным: средний балл по шкале HRDS в группе молодые (1) составил 9,0 [6,0; 14,0], молодые (2) – 10,0 [7,0; 14,0], в группе среднего возраста – 15,0 [15,0; 15,0], в старшей возрастной группе 18,0 [15,0; 20,0], соответственно уровень достоверности {1-2}  $p = 0,8989$ ; {1-3}  $p = 0,0429$ ; {1-4}  $p = 0,0328$ ; {2-3}  $p = 0,0431$ ; {2-4}  $p = 0,0452$ ; {3-4}  $p = 0,7214$ .

Наиболее чувствительным инструментом, предназначенным для оценки качества жизни при тяжелых состояниях, связанных с заболеванием, является Ноттингемский профиль здоровья, который и был использован в данной работе. Для получения объективной информации и правильной трактовки полученных результатов оценка проводилась в два этапа (на момент выписки из стационара и через 5–7 месяцев) с привлечением дополнительной контрольной группы – больные с НДСТ без САК. Анализ результатов показал, что не только в острый (19–21 день), но даже в отсроченный период (через 5–7 месяцев) по всем субшкалам I и II части Ноттингемского профиля здоровья показатели достоверно указывали на снижение качества жизни пациентов, перенесших САК. При этом было выявлено, что у лиц пожилого возраста по всем субшкалам I части Ноттингемского профиля здоровья наметилась незначительная положительная динамика, что определяло тот же уровень качества жизни. У лиц молодого возраста в обеих подгруппах все показатели достоверно изменились в лучшую сторону, но не достигли нормальных значений.

С применением метода backward stepwise была получена наиболее эффективная математическая модель со следующими характеристиками:

$\chi^2 = 84,494$ ;  $p < 0,00001$ . Она включила в себя следующие переменные: «поступление сут.» ( $x_1$ ) значения (1 – 1 сут., 2 – 2 сут. и более), АГ ( $x_2$ ) значения (0 – нет, 1 – есть), СФР ( $x_3$ ) значения (0 – нет, 1 – есть), ИМТ  $\geq 25$ » ( $x_4$ ) значения (0 –  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, 1 –  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>), «телосложение астеническое» ( $x_5$ ) значения (0 – нет, 1 – да), «ДСТ кранио-вертебрального перехода» ( $x_6$ ) значения (0 – нет, 1 – есть), ДСТ Вилизиев круг ( $x_7$ ) значения (1 – замкнут, 2 – не замкнут), «УЗИ сосудов головного мозга: диспластические изменения» ( $x_8$ ) значения (0 – нет, 1 – есть), «Шкала Ханта и Хесса» ( $x_9$ ) значения (0 –  $< 4$ , 1 –  $\geq 4$ ), «Шкала Фишера» ( $x_{10}$ ) значения (0 –  $< 4$ , 1 –  $\geq 4$ ), «сутки развития ангиоспазма  $\geq 4$ » ( $x_{11}$ ) значения (0 – до четверных суток, 1 – четвертые сутки и позднее), «Фоминой балл» ( $x_{12}$ ) значения (0 – меньше 15 баллов, 1 – 15 баллов и более), «свободный оксипролин мочи  $\geq 12$  мг» ( $x_{13}$ ) значения (0 – менее 12 мг, 1 –  $\geq 12$  мг).

Математическое выражение модели имеет следующий вид:

$$Y = 26,413 - 11,165 \times x_1 + 4,46 \times x_2 + 8,946 \times x_3 - 3,575 \times x_4 + 8,002 \times x_5 - 13,252 \times x_6 - 6,446 \times x_7 - 6,311 \times x_8 + 18 \times x_9 - 20,726 \times x_{10} - 5,134 \times x_{11} - 6,311 \times x_{12} + 5,447 \times x_{13}$$

Для получения индивидуального значения вероятности для пациента полученная величина  $Y$  используется в формуле:

$$P = \frac{e^Y}{(1 + e^Y)},$$

где  $P$  – расчетная вероятность;

$e$  – число Эйлера = 2,7182.

Полученная вероятность от 0,5 до 1,0 указывает на прогноз неблагоприятного клинического исхода, а от 0,0 до 0,49 – благоприятного. В результате верификации модели на всех пациентах выяснилось, что общая информативность модели составила 92 %. Классификация случаев по соответствию наблюдаемого и расчетного исхода показала: 100 % специфичность и 84 % чувствительность для неблагоприятного исхода.

Таким образом, полученная математическая формула полностью соответствует клинической модели (рисунок 4), что позволяет констатировать создание клинико-математической прогностической модели оценки индивидуального риска возникновения, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния аневризматической этиологии у лиц молодого возраста, обладающей высокой диагностической эффективностью, максимальной чувствительностью и специфичностью.

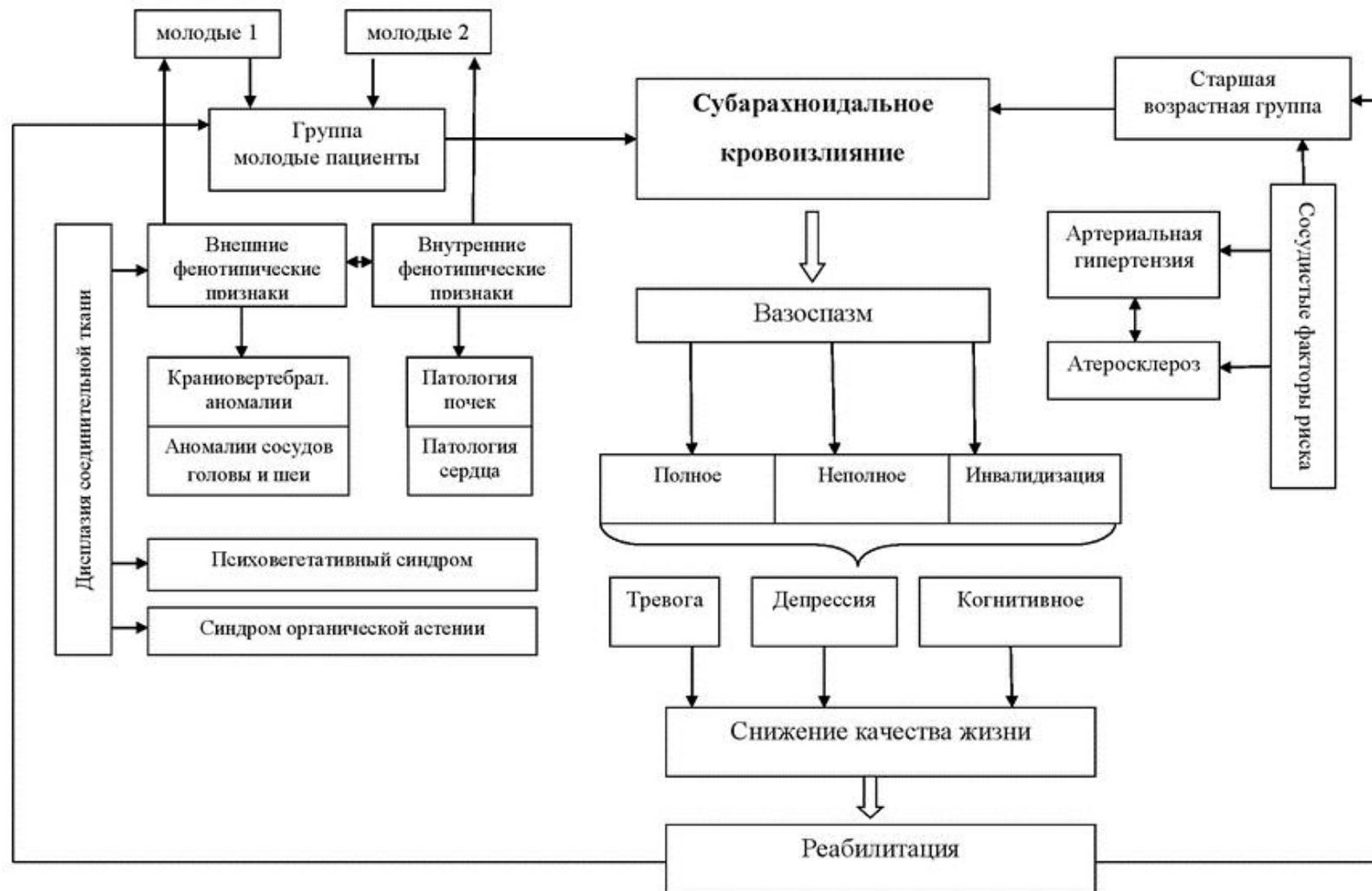


Рисунок 4 – Клиническая модель возникновения субарахноидального кровоизлияния и его исходов

## ВЫВОДЫ

1. Прогностическое значение для развития, течения и благоприятного исхода субарахноидального кровоизлияния для лиц молодого возраста имеют клиническая степень тяжести заболевания (I–III степень тяжести по шкале Hunt & Hess – 86,0 % [OR = 10,0 (0,0; 32,0),  $p < 0,0001$ ]; компьютерные признаки тяжести кровоизлияния (II–III степень тяжести по Fischer) [OR = 9,0 (0,2; 31,0),  $p < 0,0019$ ]; для старшей возрастной группы – I–III степень тяжести по шкале Hunt & Hess – 60,0 % [OR = 9,0 (0,0; 18,0),  $p < 0,0001$ ; компьютерные признаки тяжести кровоизлияния (II–III степень тяжести по Fischer) [OR = 5,1 (0,5; 65,0),  $p < 0,0004$ ]; глубина и динамика неврологических расстройств [OR = 35,0 (7,9; 156,1),  $p < 0,0001$ ]; для всех возрастных групп – выраженность сосудистого спазма, подтвержденная транскраниальной доплерографией [менее 220,0 (180,0; 240,0) см/сек,  $p < 0,0051$ ]; глубина и динамика неврологических расстройств [OR = 16,9 (5,7; 50,1),  $p < 0,0001$ ], сопоставимая с данными КТ-признаков.

2. Конституционально-анатомическими и функциональными нарушениями, определяющими развитие субарахноидального кровоизлияния аневризматического происхождения у лиц молодого возраста в условиях недифференцированной дисплазии соединительной ткани, являются: аномалия краниовертебрального перехода – образование костных перемычек Кеммерле (90,3 %), платибазия (63,4 %), манифестация затылочных позвонков (49,5 %), образование проатланта (38,7 %) – [OR = 56,3 (11,3; 281,6),  $p < 0,0001$ ]; диспластическое строение сосудов – патологическая извитость (100 %), гипоплазия (87,1 %), аплазия (77,4 %) – [OR = 77,1 (9,2; 646,5),  $p < 0,0001$ ]; незамкнутый Виллизиев круг (70,9 %) – [OR = 24,6 (7,4; 81,6),  $p < 0,0001$ ], что статистически значимо отличалось от показателей в старшей возрастной группе.

3. Наиболее частыми фенотипическими признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием молодого возраста в порядке убывания были: диспластические изменения костно-суставного аппарата (81,0 %) – [OR = 77,1 (9,2; 646,5),  $p < 0,0001$ ], астеническое телосложение (90,1 %) – [OR = 48,5 (13,3; 176,8),  $p < 0,0001$ ], бледность кожных покровов (90,1 %) – [OR = 33,4 (10,0; 111,4),  $p < 0,0001$ ].

4. Количественной оценкой выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани является уровень стигматизации, который у лиц молодого возраста составил 25,0 [7,0; 29,0] баллов в целом по группе с

выделением подгрупп с высоким уровнем стигматизации – 28,0 [27,0; 29,0] баллов и низким уровнем – 8,0 [7,0; 13,0] баллов; выявление маркеров деградации коллагена (свободный оксипролин мочи [OR = 11,2 (3,9; 32,5),  $p < 0,0001$ ] и гликозамингликаны в случайной порции мочи [OR = 36,4 (10,0; 132,5),  $p < 0,0001$ ] в условиях клинических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани, что в дальнейшем имело свою прогностическую значимость для развития, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния.

5. Снижение качества жизни в результате перенесенного субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого возраста зависело от уровня стигматизации и определялось выраженностью психовегетативных нарушений (молодые 1 – 73,0 [68,0; 75,0] балла; молодые 2 – 57,0 [53,0; 59,0] баллов;  $p = 0,0023$ ), симптоматической общей астении (17,0 [13,0; 18,0] и 13,0 [11,0; 15,0] баллов соответственно,  $p = 0,0031$ ), симптоматической психической астении (18,0 [15,0; 20,0] и 13,0 [11,0; 14,0] баллов соответственно,  $p = 0,0001$ ), реактивной тревожности (55,0 [48,0; 58,0] и 49,0 [44,0; 50,0] баллов соответственно,  $p = 0,0006$ ) и личностной тревожности (47,0 [45,0; 48,0] и 45,0 [42,0; 46,0] баллов соответственно,  $p = 0,0023$ ), депрессивных расстройств (9,0 [6,0; 14,0] и 10,0 [7,0; 14,0] баллов соответственно,  $p = 0,8989$ ), когнитивных нарушений равнозначных в обеих группах.

6. Создана клиничко-математическая прогностическая модель оценки индивидуального риска возникновения, течения и исходов субарахноидального кровоизлияния аневризматической этиологии, обладающая высокой диагностической эффективностью, максимальной чувствительностью (100 %) и специфичностью (84 %).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Данные, полученные в результате проведенного исследования, могут быть рекомендованы для своевременного выявления факторов риска развития субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого возраста при скрининговом обследовании на амбулаторном этапе. Выявленные внешние, внутренние и краниоцефальные фенотипические признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани, позволяют правильно оценить предрасположенность к развитию аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

2. Имеющие место на доклиническом этапе субарахноидального кровоизлияния психовегетативные нарушения и симптомы органической астении должны получать правильную интерпретацию и являться поводом для

включения пациентов в группу риска.

3. Поскольку сохраняющееся после перенесенного субарахноидального кровоизлияния снижение качества жизни обусловлено астеническими, тревожно-депрессивными и когнитивными нарушениями, необходимо учитывать этот факт при составлении индивидуальных реабилитационных программ.

4. Созданный прогностический алгоритм может быть рекомендован для создания групп риска развития субарахноидального кровоизлияния.

5. Полученная клиничко-математическая модель позволяет рассчитать риск неблагоприятного течения и исхода заболевания в разных возрастных группах.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Киметова, Е. В. Критерии неблагоприятного исхода внутречерепных кровоизлияний у пациентов молодого возраста / Е. В. Киметова, А. С. Антипьева // Материалы IV Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна 2013. – Новосибирск, 2013. – С. 151–153.

2. Некоторые особенности иммунометаболического статуса у больных с сосудистыми когнитивными расстройствами при хронической ишемии головного мозга / Т. В. Михеенко [и др.; в том числе Е. В. Киметова] // Academic science – problems and achievements III. – 2013. – Vol 2. – С. 64–68.

3. Киметова, Е. В. Данные клиничко-нейропсихологического исследования больных молодого возраста с нетравматическим кровоизлиянием в головной мозг / Е. В. Киметова, А. В. Звонкова // Материалы V Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна 2014. – Новосибирск, 2014. – С. 385–386.

4. Петрова, Е. В. Цереброваскулярная патология в молодом возрасте, ассоциированная с системной дисплазией соединительной ткани / Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова И. А. Грибачева // Сибирский научный вестник. – 2015. – Вып. XIX. – С. 9–15.

5. Оценка морфологических изменений у больных с кровоизлиянием в головной мозг в зависимости от возраста развития заболевания / Е. В. Петрова [и др.] // Сибирский научный вестник. – 2015. – Вып. XIX. – С. 15–21.

6. Петрова, Е. В. Исходы субарахноидального кровоизлияния по данным специализированного неврологического отделения / Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова, И. А. Грибачева // Сибирский научный вестник. – 2015. – Вып. XIX. – С. 3–8.

7. Опыт работы регионального сосудистого центра по оказанию помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения в Новосибирске / Б. М. Доронин [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // **Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова**. – 2016. – Т. 116. – № 8-2. – С. 88–90.

8. Петрова, Е. В. Факторы, влияющие на течение и прогноз субарахноидального кровоизлияния / Е. В. Петрова // Материалы VII Российской (итоговой) научно-практической конкурс-конференции студентов и молодых ученых Авиценна 2016. – Новосибирск, 2016. – С. 523–524.

9. Краниовертебральные аномалии как дополнительный фактор риска развития цереброваскулярной патологии в молодом возрасте / А. Б. Дмитриев [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // Сибирский научный вестник. – 2016. – Вып. XX. – С. 13–14.

10. Петрова, Е. В. Клинические особенности течения кровоизлияний в головной мозг и их влияние на прогноз у пациентов молодого возраста / Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова, И. А. Грибачева // Мат. науч-практ. конференции «Актуальные проблемы в современной науке и пути их решения». – Москва, 2016. – С. 89–94.

11. Петрова, Е. В. Влияние вегетативного тонуса на формирование иммунного ответа у больных с цереброваскулярной патологией в условиях дисплазии соединительной ткани / Е. В. Петрова, Т. Ф. Попова, И. А. Грибачева // Сибирский научный вестник. – 2016. – Вып. XX. – С. 5–9.

12. Клинические проявления церебральной ишемии у больных с мальформацией Киари I типа / А. Б. Дмитриев [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // Сибирский научный вестник. – 2016. – Вып. XX. – С. 17–22.

13. Инсульт и беременность: основные факторы риска / Г. К. Тайтубаева [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // **Исследования и практика в медицине**. – 2017. – Т. 4. – № 4. – С. 27–34.

14. Применение фармакопунктуры в комплексной реабилитации больных в раннем восстановительном периоде мозгового инсульта / В. А. Дробышев [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // **Consilium Medicum**. – 2017. – № 2, 3. – С. 19–22.

15. Петрова, Е. В. Ранние клинические проявления ишемии головного мозга у больных с дисплазией соединительной ткани / Е. В. Петрова // Мат. VIII Российской (итоговой) научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых Авиценна 2017. – Новосибирск, 2017. – С. 546–547.

16. Особенности развития и течения ОНМК у лиц молодого возраста с системным диспластическим процессом / А. Е. Пятова [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // XX Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция: Интегративная медицина, 10 лет журналу Политравма. – Ленинск-Кузнецкий, 2017. – С. 235–237.

17. Начальные клинические проявления церебральной ишемии у больных с дисплазией соединительной ткани / А. Б. Дмитриев [и др.; в том числе Е. В. Петрова] // XX Юбилейная всероссийская научно-практическая конференция: Интегративная медицина, 10 лет журналу Политравма. – Ленинск-Кузнецкий, 2017. – С. 245–246.

18. Vascular endothelium dysfunction in the patients with solid malignancies and their regression following the radical surgery / E. V. Cherepkova [et all...among then E. V. Petrova] // 33rd Ernst Klenk Symposium in Molecular Medicine Tissue

regeneration, wound healing and fibrosis: Translating basic concepts into regenerative therapy. – Cologne, 2017. – P. 88.

19. Влияние дисплазии соединительной ткани на состояние когнитивных и нейропсихологических функций у больных молодого возраста с субарахноидальным кровоизлиянием / Е. В. Петрова [и др.] // **Уральский медицинский журнал**. – 2018. – № 01 (156). – С. 42–47.

20. Особенности развития и течения нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е. В. Петрова [и др.] // **Сибирский медицинский журнал**. – 2018. – Т. 33. – № 1. – С. 61–65.

21. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте / Е. В. Петрова [и др.] // **Исследования и практика в медицине**. – 2018. – Т. 5. – № 4. – С. 72–79.

### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

|      |   |
|------|---|
| АГ   | – артериальная гипертензия                            |
| ВНС  | – вегетативная нервная система                        |
| ГАГ  | – гликозаминогликаны                                  |
| ИМТ  | – индекс массы тела                                   |
| КВП  | – краниовертебральный переход                         |
| КЖ   | – качество жизни                                      |
| КТ   | – компьютерная томография                             |
| ЛСК  | – линейная скорость кровотока                         |
| МРТ  | – магнитно-резонансная томография                     |
| НДСТ | – недифференцированная дисплазия соединительной ткани |
| ОП   | – оксипролин  |
| САК  | – субарахноидальное кровоизлияние                     |
| СС   | – сосудистый спазм                                    |
| УЗДГ | – ультразвуковая доплерография                        |
| ФР   | – факторы риска                                       |
| ОР   | – отношение шансов                                    |
| РОС  | – логистическая регрессия                             |