

На правах рукописи

ПРАЗДНИЧКОВА

Елена Васильевна

**ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ**

14.01.11 — Нервные болезни

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Екатеринбург–2020

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

Научный руководитель

доктор медицинских наук, доцент

Волкова Лариса Ивановна

Официальные оппоненты:

Доронин Борис Матвеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ВО Новосибирского государственного медицинского университета Минздрава России.

Кулеш Алексей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО Пермского государственного медицинского университета имени академика Е.А. Вагнера, заведующий неврологическим отделением для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (РСЦ) ГАУЗ Пермского края ГКБ № 4.

Ведущая организация

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

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 г. в «___» часов на заседании Совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.03, созданного на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией и авторефератом можно ознакомиться в библиотеке имени В.Н. Климова ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, на сайте университета www.usma.ru, а также на сайте ВАК Минобрнауки России: vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан «___» 2020 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета Д 208.102.03,
доктор медицинских наук, профессор

**Базарный
Владимир Викторович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

В структуре смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации церебральный инсульт занимает второе место после инфаркта миокарда и составляет 175 на 100 тыс. населения в год. Инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: 31% пациентов, перенесших инсульт, требуют посторонней помощи; 20% не могут самостоятельно передвигаться; и лишь 8% могут вернуться к прежней работе (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2013; Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Клочихина О.А., 2019). Самым эффективным и безопасным методом терапии ишемического инсульта является внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) альтеплазой, проводимая в первые 4,5 часа от начала инсульта согласно протоколу реперфузионной терапии (Шамалов Н.А., Хасанова Д.Р., Стаховская Л.В., Вознюк И.А., Янишевский С.Н., Виноградов О.И., 2019), утвержденному Всероссийским научным обществом неврологов, рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation), Американской кардиологической ассоциации и Американской ассоциации по лечению инсульта (AHA/ASA) (уровень доказательности 1, степень рекомендации А). Несмотря на значительные ограничения при отборе пациентов на ТЛТ, существующие показания не позволяют обеспечить максимально высокий уровень эффективности реперфузионной терапии. Исходы системной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в Российской Федерации сравнимы с мировыми данными: летальность составляет 13%, в 7% развивается геморрагическая трансформация (Лазукин А.Н., Шамалов Н.А., Холопов М.А., 2015). Благоприятный исход, которым считается достижение способности к самообслуживанию, наблюдается у 49% пациентов. Исходя из фармакоэкономических данных во всем мире прилагаются значительные усилия для расширения использования различных методов реперфузионной терапии. Однако до настоящего времени пороговые значения параметров, влияющих на неэффективность ТЛТ, не были определены.

Степень разработанности темы исследования

Важной научно-исследовательской задачей является изучение факторов, достоверно влияющих на неблагоприятный результат ТЛТ, в том числе летальный

исход и развитие геморрагической трансформации. Многочисленные литературные данные чаще всего включали анализ госпитальных показателей, при этом догоспитальные факторы наиболее важны для раннего прогнозирования исхода ТЛТ. Большинство исследований не были систематизированы на основе многоцентровой популяции, включающей пациентов первичных сосудистых отделений.

Цель исследования

На основании клинико-лабораторного исследования установить факторы, влияющие на неблагоприятный результат системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте, и разработать шкалу прогнозирования исходов реперфузионной терапии.

Задачи исследования

1. Выявить влияние социально-демографических, анамнестических, клинических, лабораторно-инструментальных факторов на неэффективность системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте.
2. Оценить значение клинико-лабораторных показателей на вероятность развития геморрагической трансформации очага инфаркта после ТЛТ.
3. Проанализировать факторы, влияющие на развитие летального исхода после ТЛТ при ишемическом инсульте.
4. Разработать прогностическую шкалу исходов ТЛТ для оптимизации реперфузионной терапии ишемического инсульта.

Научная новизна исследования

Впервые был проведен комплексный анализ влияния социально-демографических, анамнестических, клинических факторов догоспитального этапа и периода подготовки к ТЛТ при ишемическом инсульте на наступление неблагоприятного исхода заболевания (недостижение целевого показателя уменьшения неврологического дефицита на 4 и более баллов по шкале NIHSS), а также на развитие летального исхода и геморрагической трансформации очага ишемии на основе многоцентровой популяции, включающей пациентов первичных сосудистых отделений.

Впервые проведенный ROC-анализ позволил определить пороговые значения ряда параметров, определяющих развитие неблагоприятного исхода ТЛТ: уровень систолического давления более 158 мм рт. ст., время до начала тромболизиса от момента появления первых симптомов инсульта 199 минут.

Впервые было изучено влияние возраста на особенности исходов ТЛТ. Установлено, что возраст пациента более 73 лет сопровождается достоверно худшим исходом ТЛТ; а более 64 лет является достоверно критическим для повышения вероятности развития геморрагической трансформации очага инфаркта.

На основании анализа «сигнальных» факторов, сочетание которых позволяет прогнозировать риск неэффективности тромболитической терапии, вероятность развития летального исхода и геморрагической трансформации, впервые был разработан прогностический показатель, учитывающий удельный «вес» основных показателей. Расчет по шкале исходов ТЛТ может быть выполнен при поступлении пациента, не требует дополнительных методов обследования, включает данные анамнеза, объективного осмотра и результаты лабораторных исследований, используемые в рутинной практике при определении показаний и противопоказаний к ТЛТ.

Практическая значимость работы

1. Результаты проведенного исследования позволили установить факторы, достоверно влияющие на исход системной тромболитической терапии: временной интервал между первыми симптомами инсульта и проведением реперфузионной терапии, систолическое АД и уровень гликемии при поступлении, учет которых повысит эффективность терапии ишемического инсульта.

2. Доказательства достоверного влияния времени развития инсульта в утренние часы с 6 до 9 часов на неблагоприятный исход тромболитической терапии, требуют проведения у пациентов профилактических мер с коррекцией показателей гемодинамики и гемореологии на этапе госпитализации для достижения высокой эффективности ТЛТ.

3. Разработанная шкала раннего прогноза исходов ТЛТ является дополнительным инструментом, способствующим принятию обоснованного решения о целесообразности и безопасности проведения реперфузионной процедуры у пациентов пожилого возраста, при наличии гипергликемии и длительной экспозиции симптомов инсульта.

Положения, выносимые на защиту

1. Ранними прогностическими факторами риска неэффективности тромболитической терапии являются начало инсульта в утренние часы (период с 6 до 9 утра), большой временной интервал от появления первых симптомов инсульта до поступления в стационар и до проведения реперфузионной терапии, исходно высокие цифры систолического АД и уровня глюкозы крови.

2. Предикторами развития летального исхода и геморрагической трансформации после тромболитической терапии являются пожилой возраст пациентов, выраженная степень функциональных нарушений вследствие инсульта и гипергликемия на момент поступления в стационар; риск геморрагической трансформации очага ишемии возрастает при фибрилляции предсердий и ассоциированным с ней кардиоэмболическим инсультом с множественными очагами ишемии, предшествующими острому периоду повторного инсульта.

3. Прогностическая шкала исходов тромболитической терапии может быть применена на этапе поступления пациента в первичное сосудистое отделение, что позволит определить группу риска и оптимизировать отбор пациентов для ТЛТ с целью профилактики неблагоприятных исходов реперфузионной терапии.

Апробация работы

Результаты проведенного исследования были представлены на следующих научно-практических конференциях: XXI World Congress of Neurology (г. Вена, Австрия, сентябрь 2013 г.), III Российском Международном Конгрессе Национальной ассоциации по борьбе с инсультом «Цереброваскулярная патология и инсульт» (г. Казань, октябрь 2014 г.); Итоговой областной конференции по результатам работы Регионального сосудистого центра, первичных сосудистых отделений, неврологических отделений Свердловской области и города Екатеринбурга за 2015 год (г. Екатеринбург, апрель 2015 г.); Конференции Свердловского областного общества неврологов «Ангioneврология» (г. Екатеринбург, сентябрь 2015 г.); коллегиях Министерства здравоохранения Свердловской области по вопросам организации медицинской помощи больным неврологического и кардиологического профилей (г. Екатеринбург, 2016, 2017 гг.); заседании Свердловского областного общества неврологов «Сосудистые заболевания головного мозга» (г. Екатеринбург, сентябрь 2018 г.); Итоговой областной конференции по результатам работы Регионального сосудистого центра,

первичных сосудистых отделений Свердловской области и города Екатеринбурга за 2019 год (г. Екатеринбург, апрель 2019 г.).

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы внедрены в практику первичных сосудистых отделений ГАУЗ СО «Городская больница город Каменск-Уральский», ГАУЗ СО «Городская больница город Асбест», ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» с 01.03.2019 г. Анализ установленных в результате работы факторов риска неэффективности системной тромболитической терапии позволяет прогнозировать исход тромболиза у больных с ишемическим инсультом на этапе поступления в приемное отделение.

Прогностическая шкала ранних исходов ТЛТ используется в клинической практике и является дополнительным инструментом, определяющим назначение ТЛТ в спорных случаях, что является экономически обоснованным.

Личный вклад автора в исследование

Цели и задачи лично сформулированы автором в процессе работы в Региональном сосудистом центре, произведен анализ современной зарубежной и отечественной литературы, обработка историй болезни пациентов, получивших тромболитическую терапию в первичных сосудистых отделениях. Автором предложена и разработана прогностическая шкала исходов системной тромболитической терапии, позволяющая прогнозировать тяжелые осложнения ТЛТ. Сбор, анализ, статистическая обработка результатов, подготовка статей и докладов, оформление диссертационной работы проводились лично диссертантом.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, из них 10 — в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 3 — в международных журналах, входящих в базу данных Scopus.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 141 странице машинописного текста, включает введение, обзор литературы, материалы и методы, три главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, включающий 143 источника, из них 35 — отечественных авторов, 108 — зарубежных и приложения. Диссертация иллюстрирована 32 рисунками и 37 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Методология и методы исследования

Исследование проведено в государственном автономном учреждении здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (главный врач Трофимов И.М.), в неврологическом отделении для лечения больных с острым нарушением мозгового кровообращения (заведующий к.м.н. Алашеев А.М.). Отделение входит в состав Регионального сосудистого центра, созданного в Свердловской области в соответствии с федеральной программой совершенствования оказания специализированной медицинской помощи больным с острой сосудистой патологией (руководитель д.м.н., профессор Белкин А.А.).

Дизайн программы исследования и информированное согласие утверждено на заседании ЛЭК ГБУЗ СО «СОКБ№1» от 02 апреля 2012г.

Согласно целям настоящего исследования, был проведен скрининг 469 пациентов, получивших системную тромболитическую терапию в четырех первичных сосудистых отделениях Свердловской области за 6 летний период с 2013 по 2018 год.

Критерии включения:

1. Диагноз «Ишемический инсульт», подтвержденный при нейровизуализации (КТ головного мозга).

2. Отсутствие противопоказаний для проведения ТЛТ согласно инструкции к препарату Альтеплаза (Актилизе) и клиническим рекомендациям по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте [под ред. Скворцовой В.И., 2011 г.].

3. Наличие в медицинской документации протокола общего и неврологического осмотра пациента с клиническими шкалами, результатов лабораторных исследований и компьютерной томографии головного мозга на момент поступления пациента в стационар.

4. Выполнение системной тромболитической терапии в период от 0 до 4,5 часов от начала инсульта;

Критерии исключения:

1. Отсутствие заполненных опросника СМП, проверочного листа, клинических шкал оценки степени тяжести инсульта при динамическом наблюдении;

2. Отсутствие необходимого перечня лабораторных данных (уровень глюкозы крови, МНО, АЧТВ, число тромбоцитов);

3. Отсутствие результатов компьютерной томографии в динамике: при поступлении, через 24 часа после тромболитической терапии, через 7 суток и при ухудшении состояния.

В соответствии с критериями включения и исключения, в группу исследования были включены 143 пациента с ишемическим инсультом, которым была проведена системная тромболитическая терапия в четырех первичных сосудистых отделениях: ГАУЗ СО «СОКБ № 1» (80 пациентов, зав. отд. Алашеев А.М.), ГБ № 3 г. Каменск Уральский (33 пациента, зав. отд. Юровских Н.В.), Алапаевской ЦГБ (11 пациентов, зав. отд. Томашевич Г.В.), ЦГБ № 1 г Серов (19 пациентов, зав. отд. Русаков И.Л.).

У всех пациентов было проведено общеклиническое и неврологическое обследование, включавшее динамическую оценку неврологического дефицита и артериального давления: при поступлении, далее каждые 15 минут в ходе тромболиза, по окончании тромболиза в течение 6 часов – каждые 30 минут, далее в течение суток после тромболиза – каждый час. Для оценки неврологического дефицита использовалась шкала Национального Института здоровья (NIHSS). Возможность самообслуживания пациента при поступлении и при выписке оценивалась с помощью модифицированной шкалы Рэнкин (mRS). Патогенетические варианты инсульта были квалифицированы по подтипам согласно классификации TOAST (1993г.)

В исследовании были изучены следующие лабораторные и инструментальные методы обследования:

1. Определение числа тромбоцитов, сахара крови, АЧТВ, МНО при поступлении пациента. Лабораторные исследования проводились в биохимических

и клинических лабораториях соответствующих ЛПУ, имеющих стандартизованные методики с унифицированными нормативами лабораторных показателей;

2. Электрокардиография при поступлении пациента;

3. Компьютерная томография проводилась при поступлении пациента, далее через 24 часа после тромболизиса, на седьмые сутки после введения альтеплазы, и далее при любом ухудшении состояния. В ГАУЗ СО «СОКБ № 1» компьютерная томография проводилась на аппарате Toshiba Aquilion 16 TSX –101 A/GC 6 C D08X3 350 (64 среза) (зав. отделением Башкирцева Т.Ю), в ГБ № 3 г Каменск-Уральский – на аппарате Philips Brilliance CT 16 slices (зав. отделением Лукин А.В.), в ЦГБ№1 г Серов на аппарате Aquilion 16 TSX –101 A/GC 6 C D08X3 350 (16 срезов) (зав. отделением Татаров В.М.) и Алапаевской ЦГБ – на аппарате Aquilion 16 TSX –101 A/GC 6 C D08X3 350 (16 срезов) (зав. отделением Шнайдер В.В.).

Всем пациентам в условиях отделения реанимации или интенсивной терапии проводилась системная тромболитическая терапия препаратом Актилизе (в соответствии с инструкцией (2007 г.) в суммарной дозе 0,9 мг/кг, 10% вводилось внутривенно струйно, оставшаяся доза - путем внутривенного капельного введения в течение 60 минут. По окончании суток после тромболизиса пациенту назначалась сосудистая, метаболическая и симптоматическая терапия согласно федерального стандарта оказания помощи больным с ОНМК (Приказ МЗРФ № 1740н от 29.12.2012 «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга»).

Основным критерием эффективности ТЛТ принято улучшение состояния на 4 и более баллов по шкале Национальных институтов здоровья согласно исследованию The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (1995).

Для выполнения цели и задач ретроспективного когортного многоцентрового исследования среди 143 пациентов были выделены: основная группа пациентов (49 - 34,3%) с неэффективным тромболизисом, к которым были отнесены случаи с летальным исходом, а также не достигшие улучшения на 4 и более баллов по шкале NIHSS к моменту выписки, и группа сравнения с благоприятным исходом тромболизиса (94 - 65,7%) (рисунок 1).

С целью анализа факторов риска развития различных вариантов неблагоприятных исходов ТЛТ (n=49), были выделены 3 подгруппы (рисунок 1): I подгруппа (n=30) – без динамики по NIHSS, II подгруппа (n=4) с отрицательной

динамикой NIHSS и III подгруппа (n=15) с летальным исходом заболевания. В группу сравнения были включены 128 выживших пациентов.

В исследовании также были изучены факторы риска развития геморрагических осложнений тромболитической терапии. В общей исследуемой популяции (143 пациента) было выделено 2 подгруппы: с геморрагической трансформацией (ГТ+) - 24 пациента (16,8%), у которых по данным компьютерной томографии головного мозга через 24 часа после ТЛТ развились внутримозговые кровоизлияния и без геморрагических осложнений (ГТ-) - 119 пациентов. Случаи геморрагической трансформации (ГТ) классифицированы в соответствии с критериями ECASS II. К симптомным кровоизлияниям отнесены паренхиматозные гематомы 2 типа (более 33% от зоны инфаркта), образование которых сопровождалось ухудшением состояния пациента на 4 и более балла по шкале Национальных институтов здоровья (NIHSS).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

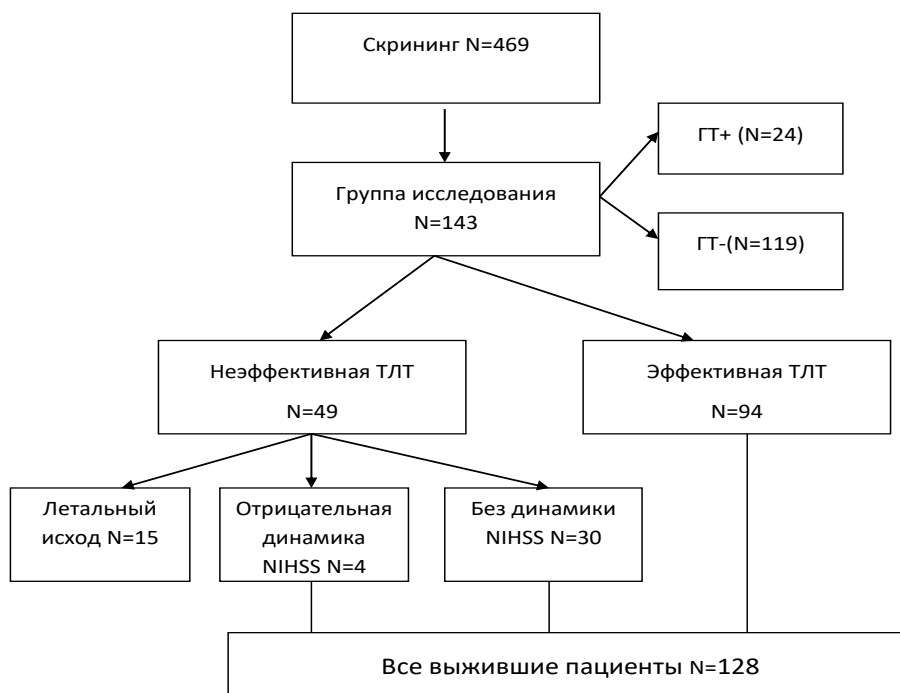


Рисунок 1 — Схема дизайна исследования

Для статистического анализа использовались программы «Microsoft Excel 2007» (Microsoft Corp.), Medcalc 14.8.1. (Medcalc Software Ltd., Бельгия). Все количественные признаки тестировались на соответствие их нормальному распределению критерием Д. Агостино-Пирсона. Параметрические данные

описаны в виде среднего арифметического и, в скобках, стандартного отклонения. Непараметрические данные представлены в виде медианы и, в скобках, межквартильного диапазона. Другие качественные признаки описывались простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории. Пороговые уровни показателей, характеризующиеся оптимальной чувствительностью и специфичностью, определены с использованием ROC-анализа. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критериев Манна-Уитни и Уилкоксона, для качественных использовались критерии хи-квадрат (χ^2) и Фишера. Для всех сравнений ошибка первого рода (α) устанавливалась равной 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ возрастных особенностей в группах исследования выявил, что неэффективный результат ТЛТ чаще наблюдался у лиц пожилого возраста (51,0%, в группе сравнения -33,0%, $p=0,056$), при этом молодой возраст ассоциировался с благоприятным результатом терапии (12,5% против 4,1%, $p=0,207$), влияния на исход системного тромболитика средней возрастной группы не было выявлено (рисунок 2). Средний возраст пациентов основной группы исследования с неэффективным ТЛТ составил 71 (61;75) год, больные из группы сравнения были моложе на 6 лет – 65 (52;76) года ($p=0,083$).

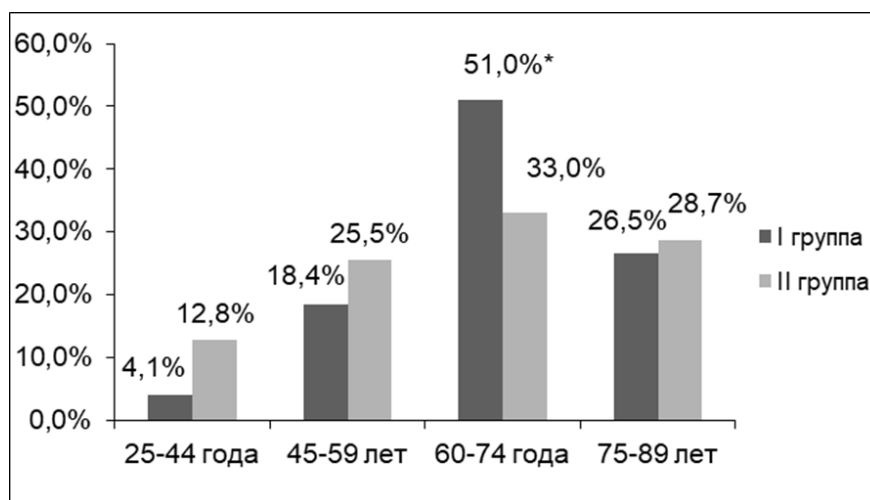


Рисунок 2 — Возраст пациентов в группах исследования (* $p=0,056$)

Таким образом, старший возраст пациентов (более 65 лет) можно отнести к одному из факторов риска неэффективности ТЛТ.

Установлено, что инсульты у больных из основной группы исследования в сравнении с группой эффективной ТЛТ чаще развивались в период с 6.05 до 9 часов утра (22% и 7%, $p=0,009$) и с 12.05 до 15.00 (29% и 16%, $p=0,068$), однако различие групп во втором случае было статистически незначимо. Выявлено также влияние на благоприятный исход ТЛТ ишемических инсультов, развившихся в мае и в период с 9 до 12 час. Ранний период развития инсульта – с 6 до 9 часов, являющийся «классическим» для атеротромботических инсультов на фоне циркадианного подъема артериального давления и гиперкоагуляции, сопровождался более низкой эффективностью системного тромболитизиса (рисунок 3).

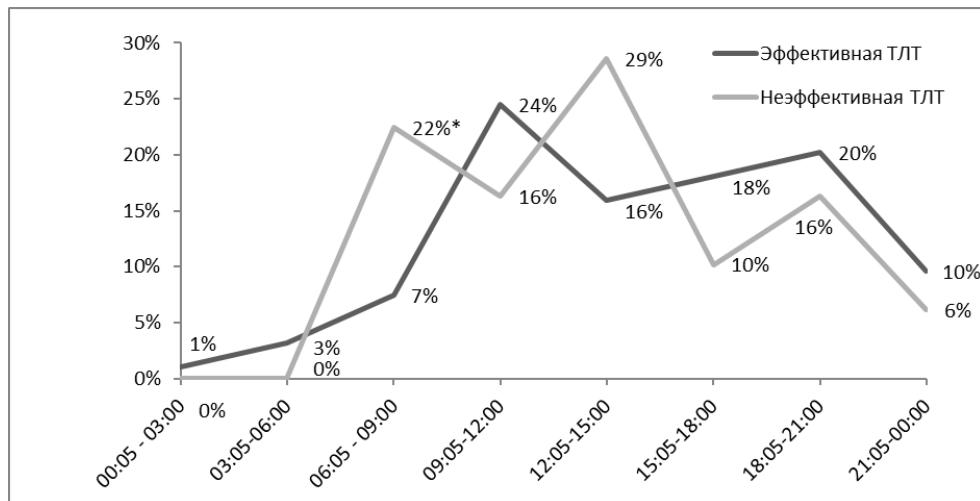


Рисунок 3 — Циркадианная периодичность развития инсульта в течение суток (* $p=0,009$)

Изучение влияния патогенетических подтипов ишемического инсульта на результаты тромболитической терапии показало, что группы исследования значимо не отличались по доле больных с атеротромботическим, кардиоэмболическим и лакунарным инсультами (рисунок 4).

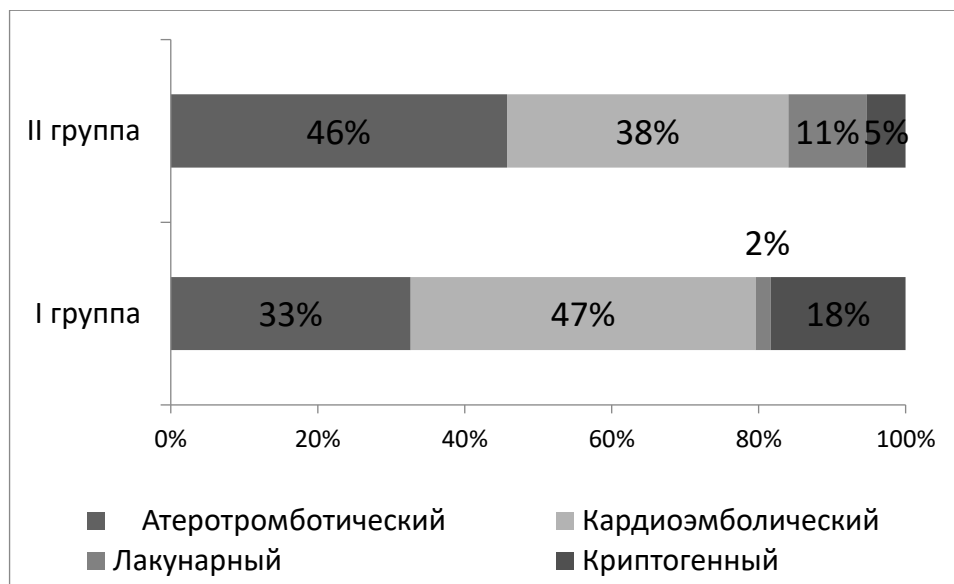


Рисунок 4 — Патогенетические варианты инсульта в группах исследования, * $p=0,018$

Исключение составили лишь криптогенные инсульты (неустановленная причина или сочетание патогенетических факторов), доля которых была достоверно выше среди пациентов с неблагоприятным исходом тромболитической терапии, что вероятно обусловлено взаимным влиянием нескольких патогенетических механизмов развития инсульта.

При этом чаще неэффективный тромболизис в группе криптогенного инсульта наблюдался у мужчин— 22% в сравнении с 5% в группе сравнения ($p=0,052$). Чаще у мужчин основной группы наблюдалось сочетание различных причин инсульта, включавшее эмболизацию из неустановленных источников эмболии (таких, как ушко левого предсердия, межпредсердная перегородка, открытое овальное окно, нестенозирующие нестабильные атеросклеротические бляшки в области дуги аорты и сонных артерий) и стенотически-окклюзирующие изменения сонных артерий менее 50% просвета. По отдельности эти факторы характеризуются низким риском развития ишемического инсульта, однако в совокупности определяют повышение вероятности инсульта, который, в соответствии с классификацией, относят к криптогенному патогенетическому подтипу. Кроме того, обращает на себя внимание большая частота лакунарного подтипа инсульта (11%), а также атеротромботического инсульта (46%) в группе больных с благоприятным исходом тромболизиса, однако эти различия не были статистически достоверны.

Тяжесть неврологического дефицита при поступлении в группах исследования была сравнима и составила в среднем 11 баллов (9;17) по шкале NIHSS в группе неэффективного тромболизиса, и 12 (9;15) баллов в группе больных с благоприятным исходом ТЛТ ($p=0,942$). В основной группе в два раза чаще встречались пациенты с большей степенью тяжести неврологического дефицита от 17 до 20 баллов (12 (24%) и 10 (11%), $p=0,049$).

Анализ влияния показателей АД на момент поступления пациентов в стационар на эффективность ТЛТ показал, что в группах исследования наблюдались достоверные различия. Уровень систолического давления (САД) при поступлении в группе неблагоприятного исхода тромболизиса был достоверно выше и составил, в среднем, 157 мм рт. ст., тогда как при благоприятном исходе этот показатель был достоверно ниже и составил 148,5 мм рт. ст. ($p=0,032$). При этом диастолическое АД в исследуемых группах исследования было одинаковым и составило 90 (80; 100) мм рт. ст. (рисунок 5).

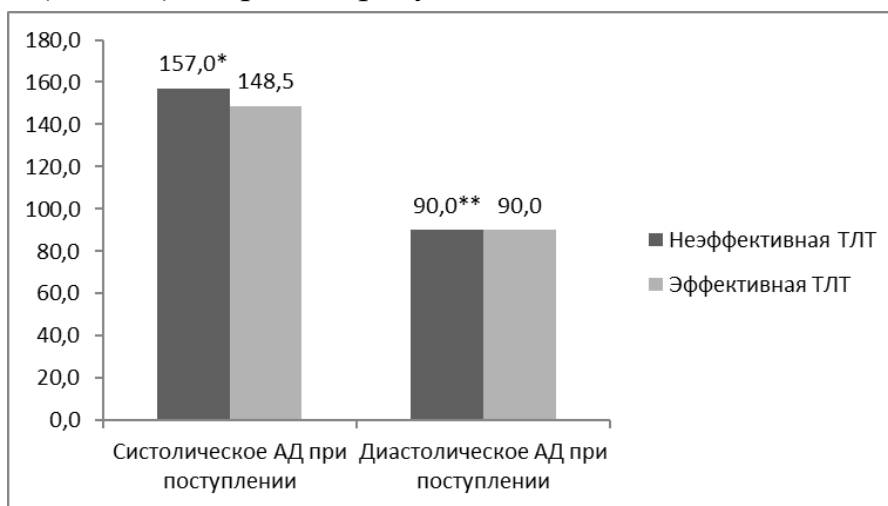


Рисунок 5 — Средние показатели АД на момент поступления в группах исследования, мм рт. ст. (* $p=0,032$)

В ходе ROC-анализа было установлено, что пороговым критерием САД при поступлении является 158 мм рт. ст. Отношение шансов для развития неэффективности ТЛТ применительно к данному пороговому критерию составило 2,26 (95% ДИ 1,1; 4,6), $p=0,025$. Таким образом, при повышении систолического артериального давления при поступлении более 158 мм рт. ст. риск неэффективности ТЛТ увеличивался в 2,26 раза.

Анализ показателей артериального давления у мужчин первой и второй групп показал, что у мужчин группы сравнения выявлялось более низкое

систолическое давление при поступлении - 150,0 (136,5; 160,0) мм рт. ст., в сравнении с пациентами из основной группы, которые поступали в отделение с достоверно более высоким систолическим артериальным давлением - 160,0 (140,8; 175,3) мм рт. ст. ($p=0,014$). Диастолическое давление при поступлении также было более высоким у мужчин с неэффективным ТЛТ (100,0 (90,0;102,8) мм рт. ст.) в сравнении с мужчинами, имевшими благоприятный исход тромболизиса (90 (80;100) мм рт. ст.), $p=0,028$. (рисунок 6). Среди женщин в группах исследования не было выявлено статистически достоверных различий по уровням систолического и диастолического АД.

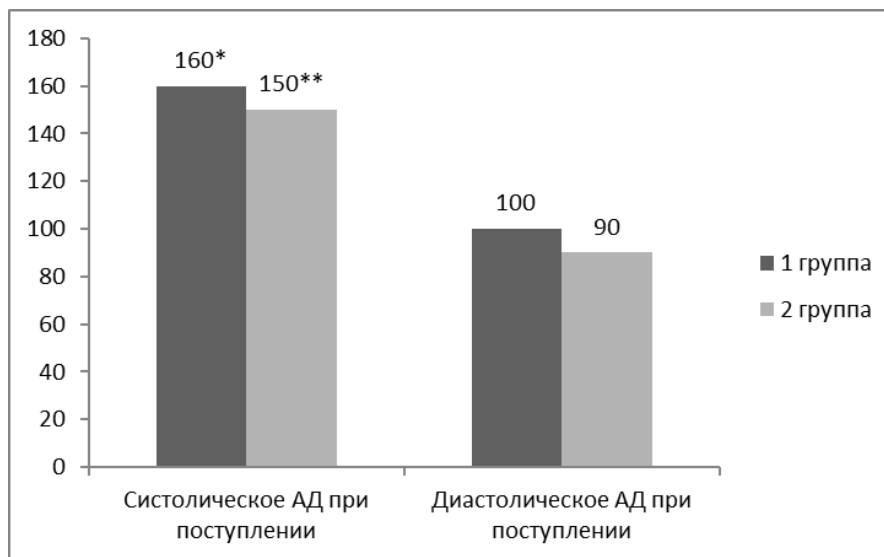


Рисунок 6 — Уровни систолического и диастолического давления у мужчин групп исследования, мм рт. ст. (* $p=0,014$, ** $p=0,028$)

У пациентов среднего и пожилого возраста систолическое АД было достоверно выше в группе с неблагоприятным исходом ТЛТ, тогда как у молодых пациентов (25-44 года) достоверно более высокое АД регистрировалось в группе с благоприятным исходом ТЛТ. В основной группе диастолическое АД было достоверно выше во всех возрастных группах, за исключением пациентов старческого возраста 75-89 лет, где более высокие показатели АД выявлялись в группе с благоприятным исходом ТЛТ.

Таким образом, статистически достоверно, что к предикторам неблагоприятного исхода ТЛТ следует отнести высокие цифры систолического АД, имевшие наибольшее значение у мужчин и пациентов среднего и пожилого возраста. Ремоделирование церебрального кровеносного русла у больных артериальной гипертензией, включающее утрату способности к ауторегуляции

сосудистого тонуса и повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, обеспечивают условия для неблагоприятного исхода тромболизиса.

Важным прогностическим фактором неэффективной ТЛТ явился высокий уровень гликемии при поступлении. Так, в основной группе данный показатель был достоверно выше (6,5 (5,7; 8,3) ммоль/л), в сравнении с группой благоприятного результата тромболизиса (5,7 (5,1; 6,6) ммоль/л), $p=0,002$ (рисунок 7).

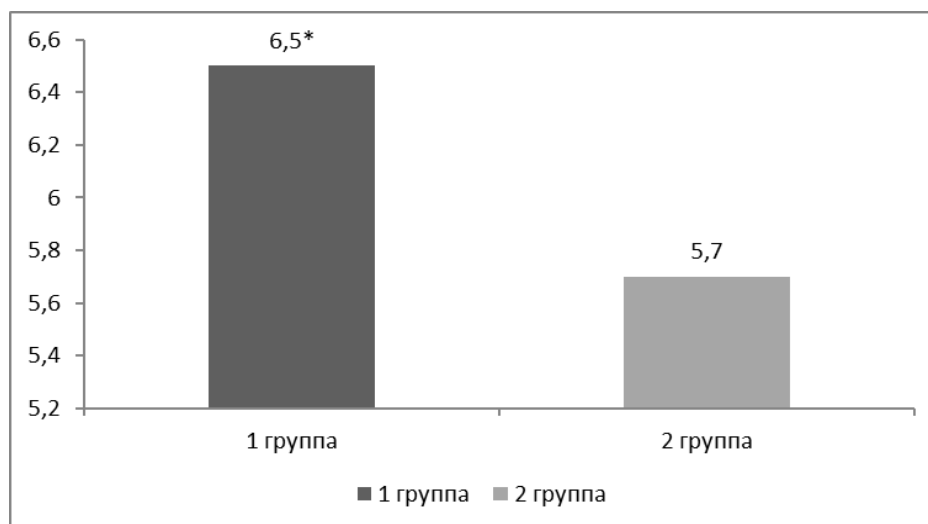


Рисунок 7 — Показатели глюкозы в группах сравнения до ТЛТ (* $p=0,002$)

Особенно высокие параметры достоверности были получены по уровню глюкозы при поступлении у женщин групп сравнения, он составил 7,0 (6,4;9,4) мг/л в первой группе и 5,5 (5,1;6,5) мг/л во второй группе ($p=0,001$). Вместе с тем, у мужчин групп исследования показатели гликемии при поступлении статистически значимо не отличались, и составили, соответственно, 5,8 (5,2; 6,7) мг/л и (5,7 (5,0;6,7) мг/мл), $p=0,4394$. Методом ROC-анализа было установлено пороговое значение уровня глюкозы при поступлении, составившее 5,7 ммоль/л (рис. 7). При расчете отношения шансов выявлено повышение риска неэффективности ТЛТ в 3,6 раза при проведении реперфузионной терапии пациентам с уровнем глюкозы при поступлении более 5,7 ммоль/л (ОШ=3,6 (95%ДИ 1,7-3,6, $p=0,001$).

Более высокий уровень глюкозы при поступлении (7,1 (5,7, 8,8) ммоль/л) был выявлен у пациентов с кардиоэмболическим инсультом и неблагоприятным результатом ТЛТ, что достоверно превышало показатели во второй группе исследования (5,7 (5,2, 6,0) ммоль/л, $p=0,045$). Аналогичная тенденция была выявлена и при криптогенном инсульте – неблагоприятный исход тромболизиса

ассоциировался с более высоким уровнем глюкозы (6,7 (6,3, 7,2), в сравнении с 5,7 (5,2,6,0), $p=0,020$).

Значимость данного показателя объясняется тем, что гипергликемия оказывает дополнительное повреждающее действие на эндотелий микрососудистого русла и сопровождается снижением собственной фибринолитической активности крови, что затрудняет восстановление жизнедеятельности нейронов даже в условиях полной реканализации после ТЛТ (Vaidyula V.R., Rao A.K., Mozzoli M., Homko C., Cheung P., Boden G., 2006).

Установлено, что достоверное влияние на неблагоприятный исход ТЛТ ($p=0,048$) оказывал более тяжелый неврологический дефицит при поступлении (оценка по NIHSS, в среднем, 15 баллов) у пациентов с ишемическим инсультом в вертебро-базиллярном бассейне (в том числе, задней мозговой артерии).

При анализе временного интервала от момента развития первых симптомов заболевания до поступления в стационар установлено, что пациенты с неблагоприятным исходом тромболизиса характеризовались, в среднем, более длительным периодом времени от начала симптомов до момента поступления в стационар (150 (105; 181) минут, тогда как в группе сравнения пациенты достоверно поступали быстрее, в среднем, через 122 (70;160) минуты после дебюта заболевания ($p=0,012$).

В основной группе лишь 71% пациентов поступили в отделение до 180 минут от начала заболевания, тогда как в группе сравнения в первые 3 часа поступили 93% ($p=0,001$).

Таким образом, достоверно позитивное влияние на эффективность тромболитической терапии имело более раннее время госпитализации пациентов ($p=0,012$) с момента развития первых симптомов заболевания.

Длительность экспозиции заболевания от момента появления первых симптомов до начала ТЛТ в основной группе была статистически больше ($p=0,001$) и составила 215 (185, 245) минут, в отличие от группы сравнения – 190 (160, 215 минут). В основной группе ТЛТ была выполнена в течение 200 минут от начала заболевания лишь 34% пациентов, тогда как при благоприятном исходе ТЛТ у 62% ($p=0,015$) (рисунок 8).

В ходе ROC-анализа влияния этого параметра на исход ТЛТ было установлено, что пороговое значение времени до начала тромболизиса составило 199 минут (3,3 часа), при этом выполнение ТЛТ позднее 199 минут от начала симптомов сопровождалось повышением риска неэффективности тромболизиса в 3,9 раза (ОШ=3,9 (95% ДИ 1,8 - 8,1 $p=0,001$)). Полученные данные подтвердили

результаты ранее проведенных исследований, согласно которым для пациентов, получивших ТЛТ в интервале от 0 до 90 минут от начала симптомов инсульта, в сравнении с пациентами, которым ТЛТ была проведена через 181-270 минут, были характерны более благоприятные результаты лечения: меньшая летальность (соответственно 7,7% и 8,0%), меньшая частота возникновения симптомных внутричерепных кровоизлияний (4,0% и 5,1%, $p=0,004$), большая доля пациентов, которые выписывались независимыми (35,4% и 33,8%) в повседневной жизни (Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E., 2013).

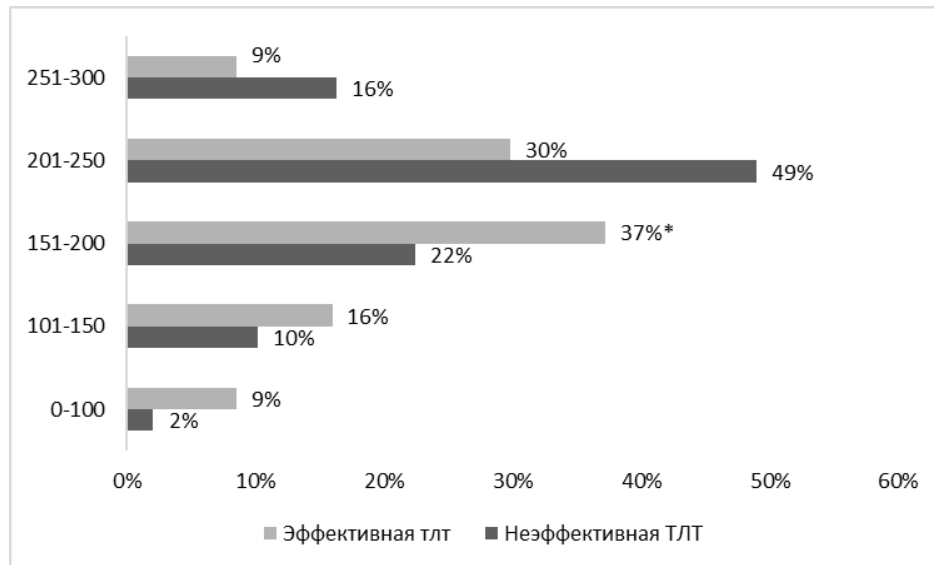


Рисунок 8 — Время от начала заболевания до проведения ТЛТ в группах исследования (* $p=0,015$)

Данные показатели подтверждают результаты ранее проведенных исследований, описанных в литературе, свидетельствующих о прямой взаимосвязи высокой эффективности ТЛТ с ранними сроками проведения терапии от момента появления первых признаков заболевания.

Изучение характера геморрагической трансформации (ГТ) очага ишемии у 24 пациентов (16,8%) после проведения системной тромболитической терапии в общей группе исследования показало, что наиболее часто (у 7 пациентов, 29,2%) встречались сливающиеся петехиальные кровоизлияния в области ишемии, чуть реже (у 6 пациентов, 25%) наблюдались небольшие петехии или сливающиеся петехиальные кровоизлияния на удалении от очага ишемии. На третьем месте по частоте встречаемости (у 4 пациентов, 16,7%) были гематомы менее 30% объема очага поражения с незначительным масс-эффектом, реже встречались гематомы на удалении от очага ишемии (12,5%) и другие варианты кровоизлияний.

Выявлено увеличение вероятности развития ГТ с увеличением среднего возраста пациентов. Так, разница среднего возраста пациентов с ГТ в сравнении с пациентами без ГТ составила около 8,5 лет ($p=0,093$) (рисунок 9).

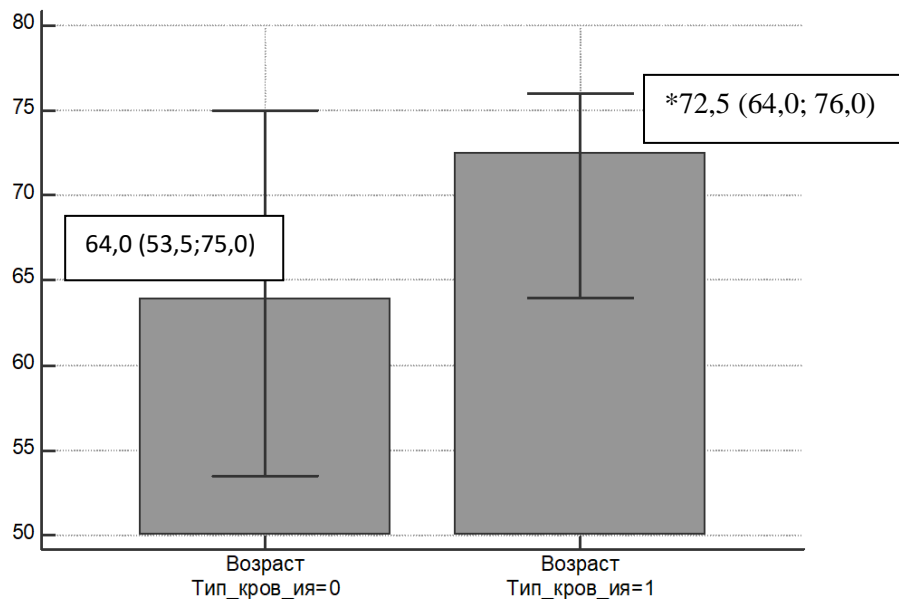


Рисунок 9 — Средний возраст пациентов с наличием и отсутствием геморрагической трансформации очага инфаркта, * $p=0,093$

С целью выявления наиболее значимых факторов, влияющих на летальный исход после ТЛТ, была выделена подгруппа умерших, составившая 15 пациентов (10,5%), сравнение проведено со 128 выжившими пациентами. При анализе причин летального исхода по результатам патологоанатомической экспертизы, выполненной у всех пациентов, было установлено, что у подавляющего большинства (12, 80%) непосредственной причиной смерти стал отек и вклинение головного мозга вследствие формирования большого очага инфаркта; ретромбоза, повторного инсульта (у одного пациента); внутримозговой гематомы с прорывом в желудочки (у одного пациента). Остальные пациенты (3, 20%) погибли от осложнений - вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

Выявлена тенденция к ухудшению исхода ТЛТ при увеличении возраста пациентов. Так, средний возраст в подгруппе с летальным исходом после ТЛТ составил 74,0 (74,0;79,5) года, что достоверно отличалось от выживших пациентов, имевших более молодой возраст, составивший 64,5 (55,0;75,0) года, ($p=0,005$). Путем ROC-анализа был установлен пороговый показатель возраста, составивший 73 года. При этом выполнение ТЛТ более старшим пациентам сопровождалось повышением риска летального исхода в 9,6 раза ($ОШ=9,6$ (95% ДИ 2,6 - 36,1 $p=0,001$)). Высокую степень достоверности для развития летального исхода после

ТЛТ имела и степень тяжести неврологического дефицита при поступлении. В подгруппе умерших пациентов средняя оценка по шкале NIHSS при поступлении составила 17 (10;20) баллов. Между тем, состояние всех выживших пациентов при поступлении было достоверно менее тяжелым (NIHSS, в среднем, составила 11,0 (8;15) балла, $p=0,014$) (рисунок 10). Однако, влияния тяжести неврологического дефицита при поступлении на развитие геморрагической трансформации выявлено не было.

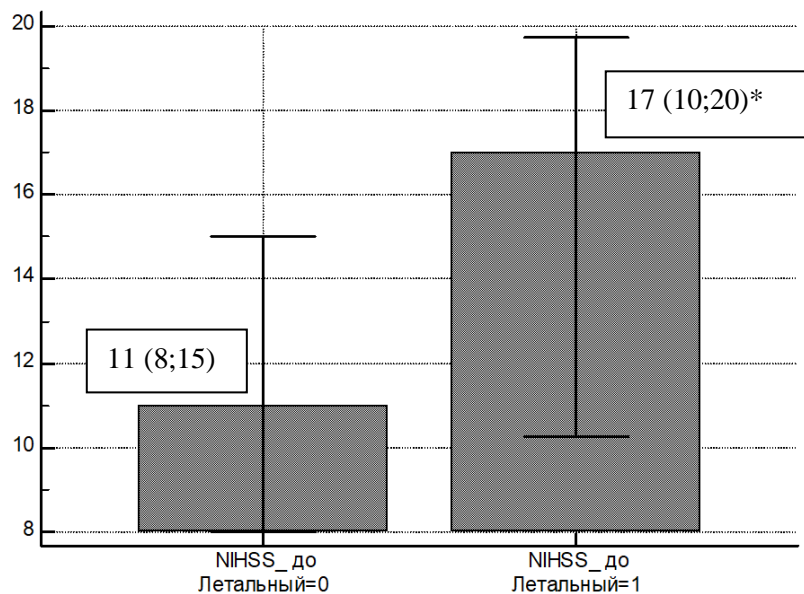


Рисунок 10 — Неврологический дефицит при поступлении в подгруппах умерших и выживших после ТЛТ пациентов (* $p=0,014$)

Тяжелая инвалидизация (mRS 5 баллов) отмечалась чаще у пациентов с летальным исходом после ТЛТ (47%), тогда как для подгруппы всех выживших пациентов был характерен менее выраженный функциональный дефицит (доля пациентов с выраженным функциональным дефицитом при поступлении составила лишь 25%, $p=0,071$).

Было также отмечено влияние выраженности инвалидизации пациентов при поступлении по шкале Ренкин на развитие геморрагической трансформации у 46% пациентов ($p=0,067$). Это свидетельствует о значимости показателя способности к самообслуживанию у пациентов с ишемическим инсультом для прогноза развития летального исхода, геморрагических осложнений и восстановления после инсульта.

Достоверно ($p=0,003$) наиболее высокий уровень сахара крови отмечался у пациентов с летальным исходом после ТЛТ - 7,1 (6,2;10,9) ммоль/л, что демонстрировало достоверно высокое прогностическое значение высоких

показателей гликемии при поступлении не только для развития неблагоприятного исхода ТЛТ, но и для прогнозирования летального исхода заболевания. Выявлено также, что уровень гликемии имеет достоверно высокое прогностическое значение и для развития ГТ после ТЛТ: в данной подгруппе пациентов показатель сахара крови составил 6,4 (5,7;8,1) ммоль/л ($p=0,031$), что достоверно отличалось от пациентов без ГТ. Проведение ТЛТ пациентам с более высоким уровнем гликемии при поступлении характеризовалось повышением риска ГТ в 2,1 раза (ОШ=2,1 (95% ДИ 1,3 - 3,1 $p=0,004$)).

Анализ других лабораторных показателей (число тромбоцитов, АЧТВ, МНО), не выявил достоверного влияния на исходы тромболитической терапии.

Наряду с выявлением значимых для исхода ТЛТ параметров, были получены данные о вероятно негативном влиянии фибрилляции предсердий в анамнезе жизни пациентов с ишемическим инсультом. Увеличение тяжести неблагоприятного исхода ТЛТ было ассоциировано с нарастанием частоты встречаемости фибрилляции предсердий, от 41% в общей группе выживших пациентов до 53% в подгруппе пациентов с летальным исходом ($p=0,376$). У 54,2% пациентов с геморрагической трансформацией при поступлении регистрировалась фибрилляция предсердий, тогда как в группе сравнения — это нарушение сердечного ритма наблюдалось у 40,3% пациентов ($p=0,303$).

Изучение влияния на исход ТЛТ различных патогенетических подтипов и локализации ишемического инсульта, позволило выявить, что во всех подгруппах с неблагоприятным исходом, в т.ч. среди пациентов с летальным исходом, преобладали пациенты с кардиоэмболическим вариантом ишемического инсульта – 47-50%. В группе с геморрагической трансформацией также наибольшую долю составили пациенты с кардиоэмболическим инсультом ($n=12$, 50%), что следует рассматривать как фактор риска развития этого неблагоприятного осложнения, которое, более вероятно, связано с ранним и быстрым развитием гиперперфузии, иногда спонтанно развивающейся, особенно на фоне тромболитической терапии.

В соответствии с целью и задачами исследования, на основании выявленных статистически значимых факторов, влияющих на исход ТЛТ, предложена авторская прогностическая шкала исходов ТЛТ, включающая четыре параметра с наиболее высоким уровнем доказательности.

Алгоритм расчета прогностической шкалы исходов у больных после тромболитической терапии представлен в таблице 1.

Зависимость вероятности летального исхода и частоты неэффективности от показателей прогностической шкалы исходов ТЛТ представлена графически на

рисунке 13. Было установлено, что в исследуемой группе повышение балла прогностической шкалы до 50 баллов и более сопровождается ростом частоты неэффективности ТЛТ до 58%, при 60 баллах – до 67%. Итоговый анализ исходов лечения в объединенной группе пациентов с баллом прогностической шкалы 50 и более, показал, что этот уровень является критическим для роста численности пациентов с летальным исходом с 10% при 40 баллах до 26-33% при 50-60 баллах.

Таблица 1 — Алгоритм расчета прогностической шкалы исходов после ТЛТ

Параметр	Число баллов
Время от начала инсульта до ТЛТ, мин.	
<199	0
≥199	20
Уровень глюкозы в сыворотке крови при поступлении, ммоль/л	
<5,7	0
≥5,7	20
Начало инсульта в период с 6 до 9 утра	
Да	10
Нет	0
Систолическое АД при поступлении	
< 158 мм рт. ст.	0
≥158 мм рт. ст.	10

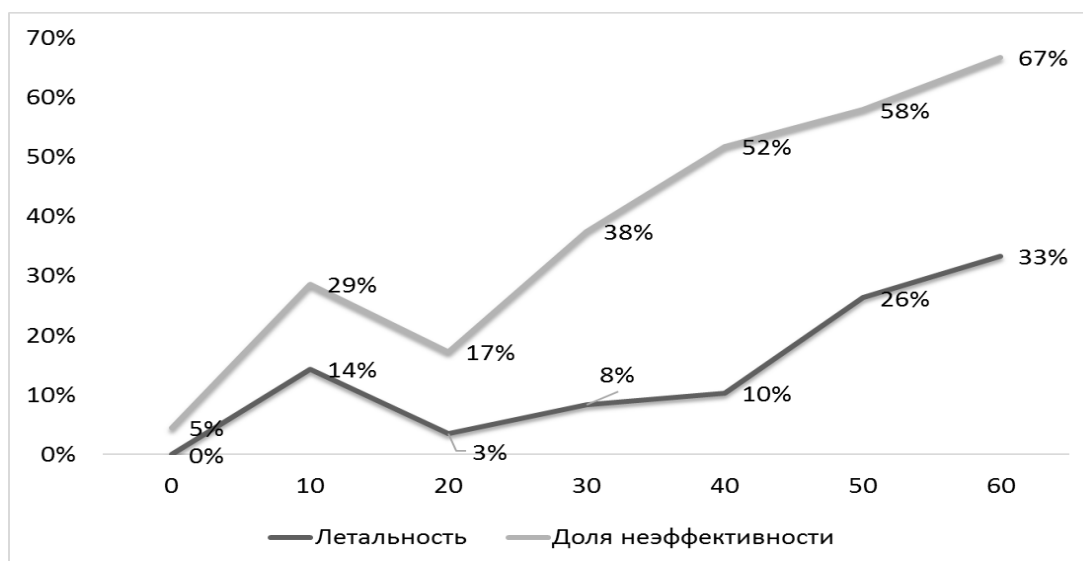


Рисунок 11 — Изменение вероятности летального исхода и частоты неэффективности в зависимости от прогностической шкалы исходов ТЛТ

Данная прогностическая шкала основана на 4 базовых показателях догоспитального этапа, отражающих анамнестические, временные факторы, показатели АД и уровня глюкозы, не требующих специального оборудования и возможных для подсчета в ЛПУ первичных сосудистых отделений при поступлении пациентов – кандидатов для системной тромболитической терапии и в случаях набора баллов, прогнозирующих неблагоприятный исход терапии, осуществления детальной коррекции показателей гемодинамики и гемореологии, мониторингования состояния пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Достоверно высокий риск развития неблагоприятных исходов тромболитической терапии ассоциирован с ранним началом инсульта в период с 6 до 9 утра, увеличением длительности временного интервала между появлением первых симптомов инсульта и проведением ТЛТ с пороговым значением 199 минут (3,3 часа), уровнем глюкозы в крови более 5,7 ммоль/л, высокими показателями систолического АД при поступлении.

2. Сигнальными факторами развития геморрагической трансформации являются уровень гликемии более 6,4 ммоль/л, пожилой возраст пациента и выраженная степень инвалидизации (mRS более 4 баллов по шкале Ренкин) при поступлении, фибрилляция предсердий и ассоциированный с ней кардиоэмболический инсульт с множественными очагами ишемии, предшествующими острому периоду повторного инсульта.

3. Риск развития летального исхода после ТЛТ связан с пожилым и старческим возрастом пациентов (более 73 лет), значительной тяжестью неврологического дефицита по шкале NIHSS (более 16 баллов), тяжелой инвалидизацией по шкале Ренкин (mRS 5 баллов) и гипергликемией более 6,5 ммоль/л при поступлении.

4. Разработанная прогностическая шкала исходов ТЛТ позволяет определить пациентов группы риска неблагоприятного исхода ТЛТ, может быть применена на этапе поступления пациента в первичное сосудистое отделение и благодаря своевременному проведению корректирующих мероприятий, способствовать увеличению эффективности реперфузионной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью уменьшения частоты неблагоприятных исходов ТЛТ важно учитывать пороговое значение временного интервала между первыми симптомами инсульта и проведением реперфузионной терапии – 199 минут (3,3 часа) и осуществлять информирование населения о симптомах инсульта и необходимости раннего обращения за медицинской помощью, а также организовать приоритетную экстренную транспортировку бригадами СМП пациентов с инсультами в специализированные стационары.

2. Важными корректируемыми факторами риска развития неблагоприятных результатов ТЛТ явились артериальная гипертензия и уровень глюкозы в крови, требующие наблюдения и назначения своевременной и эффективной терапии на догоспитальном этапе и этапе подготовки к проведению ТЛТ с пороговыми показателями систолического АД более 158 мм рт. ст. и гликемии – выше 5,7 ммоль/л.

3. Полученные в ходе анализа сведения о достоверно влияющих на исход ТЛТ корректируемых факторах риска возможно использовать при разработке дополнений в существующий Порядок оказания помощи больным с острым нарушением мозгового кровообращения.

4. Прогностическая шкала исходов ТЛТ проста в использовании, не требует дополнительного оборудования и может быть внедрена в клиническую практику неврологических отделений для лечения больных ОНМК с целью градации пациентов по степени риска развития неблагоприятных исходов ТЛТ на догоспитальном, раннем госпитальном этапах лечения и явиться дополнительным инструментом, определяющим назначение ТЛТ в спорных случаях, что является экономически обоснованным.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Анализ факторов, влияющих на раннюю эффективность тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е. В. Праздничкова, А. М. Алашеев, О. А. Шалагина, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 3. – С. 32-35.**

2. **Predictors of early efficacy of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke / L. Volkova, E. Prazdnichkova, A. Alasheev [et al.] // Journal of the Neurological Sciences. – 2013. – Vol. 333, № 1. – P. e197.**

3. Реперфузионные успехи и геморрагические неудачи системной тромболитической терапии ишемического инсульта в Свердловской области / Е. В. Праздничкова, А. М. Алашеев, А. А. Белкин, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – Т. 9, № 123. – С. 76.
4. Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов свердловской области / Е. В. Праздничкова, А. М. Алашеев, А. А. Белкин, Л. И. Волкова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2015. – № 1. – С. 33-36.
5. Цереброкардиальные проявления при острой церебральной недостаточности различного генеза: дифференциальная диагностика и лечебная тактика / В. С. Громов, А. Л. Левит, А. А. Белкин [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – Т. 18, № 3. – С. 48-52.
6. Сопоставление прикроватной и дистанционной оценок по шкале NIHSS у больных в острейшем периоде инсульта / А. М. Алашеев, А. Ю. Андреев, Ю. В. Гонышева [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – Т. 116, № 3-2. – С. 23-27.
7. Comparison of bedside and remote assessments on the NIHSS scale in patients in the acute period of stroke / A. M. Alasheev, A. Y. Andreev, Y. V. Gonysheva [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2017. – Т. 47, № 7. – С. 828-832.
8. Рандомизированное контролируемое исследование влияния нейрореанимационной роботизированной телеконсультации на летальность больных с внутримозговыми кровоизлияниями / А. М. Алашеев, А. А. Белкин, Н. Ш. Гаджиева [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 1 (145). – С. 16-20.
9. Эффективность и безопасность телетромболиза при открытии нового первичного сосудистого отделения / Т. В. Баркова, А. М. Алашеев, А. А. Белкин [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12-2. – С. 70-74.
10. Фармакологическая нейромодуляция в комплексной репаративной терапии при ишемическом инсульте: исследование «complex repair in ischemic stroke-arm» / А. А. Белкин, А. М. Алашеев, Е. В. Праздничкова [и др.] // Фарматека. – 2018. – № 5 (358). – С. 39-45.
11. Шестакова, Ю. Ю. Эффективность тромболитической терапии при различных патогенетических типах инсульта / Ю. Ю. Шестакова, Е. В. Праздничкова, Л. И. Волкова // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы I Международной (71 Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов. – 2016. – С. 1527-1531.
12. A comparison of remote and bedside assessment of the national institute of health stroke scale in acute stroke patients / A. M. Alasheev, A. Y. Andreev, Y.V. Gonysheva [et al.] // European Neurology. – 2017. – Т. 77, № 5-6. – С. 267-271.
13. Праздничкова, Е. В. Шкала прогноза неэффективности системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте / Е. В. Праздничкова // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2020. – Вып. 1-2. – С. 63-65.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГАУЗ СО «СОКБ № 1»	– Государственное автономное учреждение здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»
ГКБ	– городская клиническая больница
ГТ	– геморрагическая трансформация
ДИ	– доверительный интервал
ИИ	– ишемический инсульт
КТ	– компьютерная томография
ЛЭК	– Локальный этический комитет
МЗСО	– Министерство здравоохранения Свердловской области
МЗ и СР	– Министерство здравоохранения и социального развития
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МНО	– международное нормализованное отношение
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОШ	– отношение шансов
РФ	– Российская Федерация
САД	– систолическое артериальное давление
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ФП	– фибрилляция предсердий
ЦГБ	– Центральная городская больница
ЭКГ	– электрокардиография
ATLANTIS	– исследование тромболизиса альтеплазой при ишемическом инсульте
ECASS	– объединенное европейское исследование острого инсульта
mRS	– модифицированная шкала инвалидизации Рэнкин
NIHSS	– шкала Национальных институтов здоровья
NINDS	– Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта
TOAST	– классификация подтипов ишемического инсульта

Праздничкова Елена Васильевна

ПРЕДИКТОРЫ НЕЭФФЕКТИВНОСТИ
СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

14.01.11 — Нервные болезни

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета Д208.02.03
ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России 26.06.2020 г.

Подписано в печать 30.06.2020 г.

Формат 60 × 84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.