



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина“
Катедра „Нервни болести и невронауки“**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

НА ТЕМА:

**ОСТРИ МОЗЪЧНО-СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ ПРИ
ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ-КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ И
КОРЕЛАЦИОННИ ЗАВИСИМОСТИ**

Д-р Кристиян Николаев Георгиев

Докторска програма: „Нервни болести”

Шифър на специалността: 03.01.19

Научен ръководител:

Проф. д-р Силва Петева Андонова-Атанасова, д.м.н.

Научен консултант:

Доц. д-р Иван Щерев Донев, д.м.

Варна, 2022 г.



**Медицински университет -Варна
„Проф. Д-р Параскев Стоянов”**

**Факултет „Медицина“
Катедра „Нервни болести и невронауки“**

АВТОРЕФЕРАТ

за присъждане на образователна и научна степен „Доктор”

НА ТЕМА:

ОСТРИ МОЗЪЧНО-СЪДОВИ ИНЦИДЕНТИ ПРИ ОНКОЛОГИЧНИ ПАЦИЕНТИ-КЛИНИЧНИ АСПЕКТИ И КОРЕЛАЦИОННИ ЗАВИСИМОСТИ

Д-р Кристиян Николаев Георгиев

Област на висше образование: „Здравеопазване и спорт“

Професионално направление: 7.1 „Медицина”

Докторска програма: „Нервни болести”

Шифър на специалността: 03.01.19

Научен ръководител:

Проф. д-р Силва Петева Андонова-Атанасова, д.м.н.

Научен консултант:

Доц. д-р Иван Щерев Донеv, д.м.

Варна, 2022 г.

Дисертационният труд съдържа 141 стандартни страници и е онагледен с 6 таблици, 36 фигури и 1 приложение. Библиографията включва 242 литературни източника, от които 7 на кирилица и 235 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита от Катедра по Нервни болести и невронауки при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна на

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на в Катедра по Нервни болести и невронауки при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

Материалите по защитата са на разположение в Катедра по Нервни болести и невронауки при Медицински университет "Проф. Д-р Параскев Стоянов" – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	5
1. ВЪВЕДЕНИЕ	6
2. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА	9
3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	10
4. РЕЗУЛТАТИ	12
5. ОБСЪЖДАНЕ	38
6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
7. ИЗВОДИ	47
8. ПРИНОСИ	48
9. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД	49

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА КИРИЛИЦА

БТЕ	Белодробна тромбемболия
ДЛ	Дислипидемия
ЗД	Захарен диабет
ИБС	Исхемична болест на сърцето
ИМИ	Исхемичен мозъчен инсулт
КТ	Компютърна томография
ЛЕ	Левкоенцефалопатия
МИЕП	Мултиинфарктна енцефалопатия
МРТ	Магнитно-резонансна томография
МСБ	Мозъчно-съдова болест
НБТЕ	Небактериален тромботичен ендокардит
ОЛЛ	Остра лимфобластна левкемия
ПМ	Предсърдно мъждене
РПН	Ритъмно-проводно нарушение
РФ	Рискови фактори
САХ	Субарахноидална хеморагия
СЗО	Световна здравна организация
ТИА	Транзиторна исхемична атака
ХБ	Хипертонична болест
ХБН	Хронична бъбречна недостатъчност
ХМИ	Хеморагичен мозъчен инсулт

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ НА ЛАТИНИЦА

HGF	Хемопоеични растежни фактори
HSCT	Трансплантация на хемопоеични стволови клетки
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale

1. ВЪВЕДЕНИЕ

Според Световната здравна организация (СЗО) инсултът е бързо развитие на клинични признаци на огнищни смущения на мозъчната функция, продължаващи повече от 24 часа или водещи до смърт, без друга причина, различна от съдов произход. Мозъчно-съдовите заболявания (МСБ) заемат основно място сред социално значимите болести поради високата заболеваемост, смъртност, тежката инвалидизация на преживелите инсульта болни. Във България се явяват водеща причина за смъртност и инвалидност [Титянова Е. и съавт. 2015]. Около 75% от инсултите са при пациенти над 65 г., като при по-млади пациенти са редки, но с повишаваща се честота през последните години. В България средната смъртност от мозъчно-съдови инциденти е до четири пъти по-висока в сравнение с останалите страни в Европа. В края на 2008 г. тя е с най-висока обща смъртност (14.5 на 1000 души население) и в челните места по смъртност [Е. Титянова и съавт, 2010]. В клиничната практика се проявяват нови предизвикателства във връзка със сложните механизми, водещи етиологично до появата на мозъчно-съдови инциденти, както и взаимодействието на други заболявания с появата на остри нарушения на мозъчното кръвообращение.

В последните години, фокусът при лечението на мозъчните инсулти се премества към превенцията им, като се обръща внимание на ефективната профилактика, епидемиологията, изучаването на различните рискови фактори и детерминирането на нови такива чрез клинични, лабораторни и апаратни методи. По този начин се цели ефективно подобряване качеството на живот, намаляване на заболеваемостта и смъртността от мозъчните инсулти. Към различните рискови фактори в проведените проучвания се причисляват и придружаващи заболявания със свой собствен рисков профил, свързан с етиопатогенетични механизми, допринасящи за появата на остри мозъчни инсулти.

Онкологичните заболявания са широко разпространени и заемат значим дял в заболеваемостта на човечеството. Основни проблеми в медицината, свързани с онкоболните, са придружаващите сърдечно-съдови заболявания и съпътстващите инфекции. Онкологични заболявания са били основна причина за летален изход при 9,5 милиона души през 2018г, като за същия период са установени нови 18,1 милиона случая на онкологично заболяване в световен мащаб [Cancer.gov]. Честотата на заболелите и починалите от злокачествени тумори се различават, тъй като голяма част от заболелите се лекуват успешно. Това съотношение между заболели и починали е много различно за

отделните локализации и форми на неоплазмите. Така например сквамозният и базалноклетъчният карцином на кожата са чести тумори, но те обикновено се лекуват успешно и смъртността от тях фактически е нулева. Увеличената продължителност на живота, снижената смъртност, по-добрата достъпност до здравни грижи, по-добрата регистрация на нови случаи на онкологични заболявания също допринасят за тази статистика [Ferlay J., et al, 2015]. В България починали с онкологична диагноза за 2020г са 18 670 души [НСИ]. Благодарение на подобряващите се условия на здравеопазване, първична профилактика и образна диагностика, се забелязва улеснено диагностициране на онкологични заболявания и нарастване относителния дял на онкоболните. Провеждането на химиотерапия и лъчелечение водят до висока честота на развитие на инфекциозни заболявания като съпътстващи усложнения на онкологичните диагнози. В следствие от натрупаният опит в лечението на тези съпътстващи инфекции, инфекциозните процеси вече заемат второ място като причина за летален изход при онкоболните [Gerald PD., et al, 1975; Barry WB., et al, 1993]. Zaorsky NG., et al в проучването си от 2017 година доказват тенденцията за все по-голям относителен дял на сърдечно-съдовите заболявания като причина за смърт сравнено с инфекциозна причина при онкоболни, като от проследените 651 287 починали пациенти с онкологична диагноза, при 279 039 (42%) пациента основна причина за смъртта са посочени сърдечно-съдовите заболявания [Zaorsky NG., et al, 2017; Янчев А, 2021].

При задълбочен анализ на публикуваната литература се открояват недостатъчно добре дефинирани аспекти на взаимовръзката между онкологичните заболявания, тяхното системно проявление, лечението им и появата на остър инсулт при част от тези пациенти.

Множество видове ракови заболявания имат висока асоциативност към исхемични или хеморагични инсулти. Онкологичните заболявания могат да допринесат за патофизиологията на инсулта директно (чрез директни туморни ефекти: артериална и венозна инвазия, венозна тромбоза на синусите, лептоменингеални метастази, туморни емболи, компресия на кръвоносни съдове, оток в туморното ложе, вътретуморен кръвоизлив, интраваскуларна лимфоматоза) или чрез нарушаване на коагулацията, причинявайки хиперкоагулабилитет, ДИК-синдром, небактериален тромботичен ендокардит (НБТЕ), тромбоцитопения, производство на муцин. Съпътстващите инфекции при онкоболни довеждат до системна възпалителна реакция, която може да увреди съдовият ендотел и предразполага към появата на интрапаренхимни кръвоизливи; инфекциозният ендокардит е причина за инсулт чрез емболизация на

мозъчното кръвообращение; увредата на съдовата стена от бактерии или емболи може да доведе до дилатационни и аневризмални изменения на съдовата стена. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, бета-хемолитичните стрептококи могат да усложнят възпалителния ендокардит с интрацеребрални кръвоизливи. Възможностите за лечение на онкологични заболявания допринасят за повишаването на риска от инсулт [Grisold W., et al, 2009]. Приложението на химиотерапия с Метотрексат, 5-флуороурацил, цисплатина, L-аспаргиназа, антиестрогенни агенти, андроген-изчерпващи терапии, миелоаблация е свързано с повишена ендотелна токсичност и нарушение на коагулацията [Li SH., et al, 2006]. Лъчелечението в областта на главата и шията води до поява на следрадиационна вазопатия на интра- и екстракраниални съдове, като тези със среден и голям калибър са най-често засегнати. Последващата стеноза и тромбоза е най-значима в зоната на облъчване, но атеросклеротични промени се наблюдават и в съседни зони. Хирургичните процедури и изследвания също могат да доведат до развитието на инсулт, като туморите могат да имат отрицателен ефект върху появата на интраоперативни и постпроцедурни усложнения; провеждането на лумбална пункция, интратекална химиотерапия и краниотомия са свързани с повишен риск от субдурални кръвоизливи [Nguyen T., et al, 2006]. При хирургична намеса риска от емболичен инсулт е повишен, тъй като може да се предизвика освобождаване на емболи; белодробните интервенции (фибробронхоскопия и фиброскопски биопсии) се свързват с повишена честота на инсултите в пери- и постоперативният период [Dardiotis E., et al, 2019]

Клиничната изява на острите мозъчни инсулти при онкоболните може да е разнообразна в зависимост от подлежащата причина. Онкологично обусловените инсулти засягат множествени съдови територии (мултифокалност) или се обозначават като инсулти с неизяснена етиология (криптогенност). Налице е пряка корелация между някои серумни маркери, като повишени стойности на С-реактивен протеин, D-димери и фибрин-деградационни продукти, и появата на исхемични мозъчни инсулти [Elikowski W., et al, 2006; De Lucia D., et al, 2005; Selvik HA., et al, 2015].

Настоящият труд цели изследване на рисковият профил на пациенти с клиника на остър мозъчно-съдов инцидент с подлежащо онкологично заболяване, сравнен с пациенти без установено онкологично заболяване и клиника на остър мозъчно-съдов инцидент, като целта е да се потърси наличие на връзка между по-тежкото протичане на мозъчните инсулти при подлежащо онкологично заболяване.

2. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ И ХИПОТЕЗА

2.1. Цели

Да се проведе сравнително проучване за влиянието на подлежащо онкологично заболяване върху тежестта на острият инсулт и прогнозата на заболяването.

2.2. Задачи

1. Да се проведе проучване на острите мозъчно-съдови инциденти при пациенти с онкологични заболявания, някои клинични аспекти при протичането и корелационни зависимости.
2. Да се определи броят и честотата на основните рискови фактори при болни с остър мозъчен инсулт до шестия месец от установяването на онкологично заболяване.;
3. Да се потърси връзката между основните рискови фактори и тежестта на острия мозъчен инсулт при пациенти с и без поставена онкологична диагноза;
4. Да се потърси наличието на корелационни зависимости между подлежащо онкологично заболяване и появата на остър мозъчен инсулт.

2.3.Хипотеза

Допускаме, че комбинацията на основните рискови фактори за остър мозъчен инсулт с онкологично заболяване повишават тежестта на инсулта и водят до по-висока честота на летален изход.

3. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

2.1. Предмет на изследване

Изследвано е влиянието на онкологично заболяване за появата на остър мозъчен инсулт върху тежестта на мозъчно-съдовия инцидент и изхода от заболяването.

2.2. Обект на изследване

Обект на настоящето ретроспективно проучване са 277 пациенти с остър мозъчен инсулт, разпределени в две групи: 182 пациенти с онкологични заболявания и 95 пациенти без онкологични заболявания, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с Отделение за лечение на остри мозъчни инсулти (ОЛОМИ) и Отделение за интензивно лечение на неврологичните болести (ОИЛНБ) на УМБАЛ „Света Марина“ за периода 2007г до 2020 г.

Пациентите са подбрани по точно определени критерии за включване и изключване в изследването.

Критерии за включване в изследването на пациенти с онкологични заболявания:

- Хоспитализирани пациенти през периода 2007-2020г.
- Пациенти с остър инсулт, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ в УМБАЛ “Света Марина” ЕАД – Варна;
- Потвърден мозъчно-съдов инцидент чрез компютърна томография (КТ) или ядрено-магнитен резонанс (ЯМР);
- Наличие на доказано онкологично заболяване в последните шест месеца преди хоспитализацията или по време на самата хоспитализация.
- Подписано информирано съгласие

Критерии за включване в изследването на пациенти от контролната група:

- Хоспитализирани пациенти през периода 2007-2020г.
- Пациенти с остър инсулт, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ в УМБАЛ “Света Марина” ЕАД – Варна;
- Потвърден мозъчно-съдов инцидент чрез компютърна КТ или ЯМР;
- Липса на доказано онкологично заболяване
- Пациенти с навършени 18 години
- Пациенти, подписали информирано съгласие

Критерии за изключване от изследването:

- Пациенти под 18 годишна възраст
- Пациенти с онкологично заболяване диагностицирано повече от шест месеца преди острият мозъчно-съдов инцидент, повод за хоспитализацията
- Пациенти с деменция или психиатрични заболявания

2.2.1. Конкретни проучвания

За постигане на научно-изследователската цел и за решаване на формулираните задачи са проучени и анализирани данните на пациентите с остър мозъчно-съдов инцидент, на които са проведени изследвания според стандартния протокол: анамнеза на болестта и съпътстващите заболявания, рискови фактори, физикален преглед, КТ или МРТ. Въз основа на тези данни е поставена диагнозата.

Двете групи изследвани пациенти са разпределени по пол, възраст, рискови фактори, съпътстващи заболявания и тежест на инсулта.

2.3. Методи на изследването

2.3.1. Клинично изследване

2.3.2. Скала за оценка тежестта на инсултите - National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS

National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) – скалата за оценка тежестта на инсултите се използва за да се определи тежестта на инсулта въз основа, на което да се предскаже клиничния резултат (**Приложение 1**).

3.3.3. Образни методи

3.3.4 Определяне на рисковият профил на пациентите

3.3.5. Статистически методи

- Дисперсионен анализ
- Вариационен анализ
- Корелационен анализ
- Регресионен анализ
- Анализ за оценка на риска
- Прогностичен анализ
- Сравнителен анализ

За визуализиране на резултатите е използван графичен и табличен метод.

При всички проведени анализи се приема допустимо ниво на значимост $p < 0.05$ при доверителен интервал 95%.

Данните са обработени с помощта на SPSS v.20.0 for Windows.

Клиничното проучване е проведено след получено разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към Медицински университет – Варна – Протокол/решение №95/23.07.2020 г. Всички участници или техните близки в изследването са попълнили информирано съгласие.

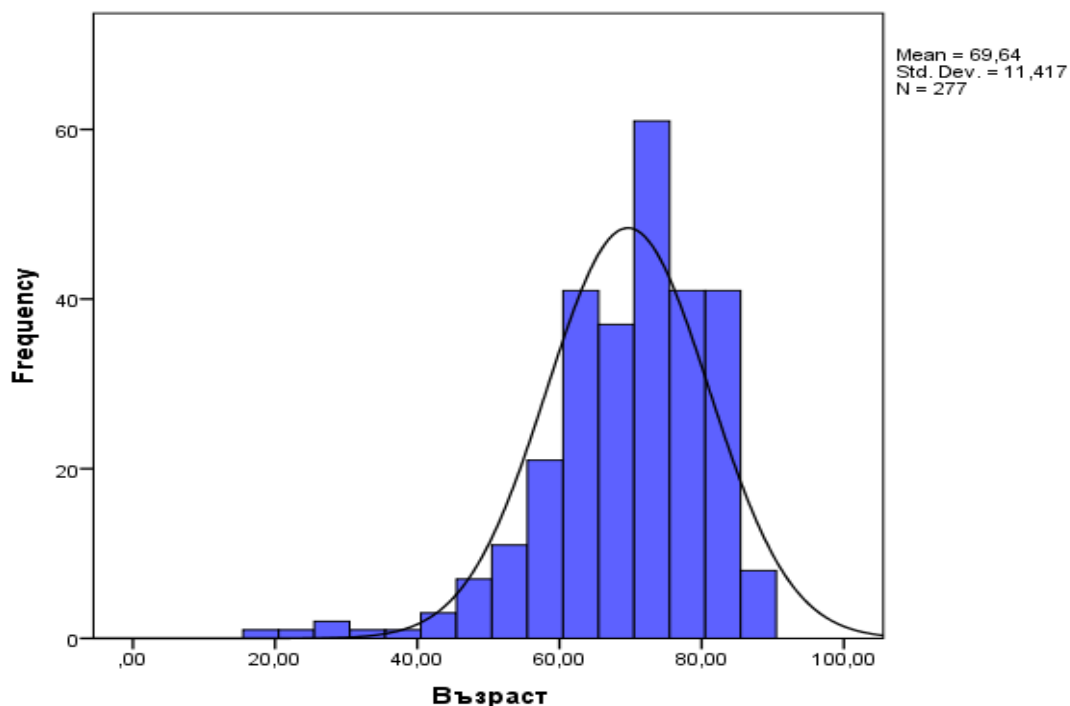
4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Описание на изследваната популация

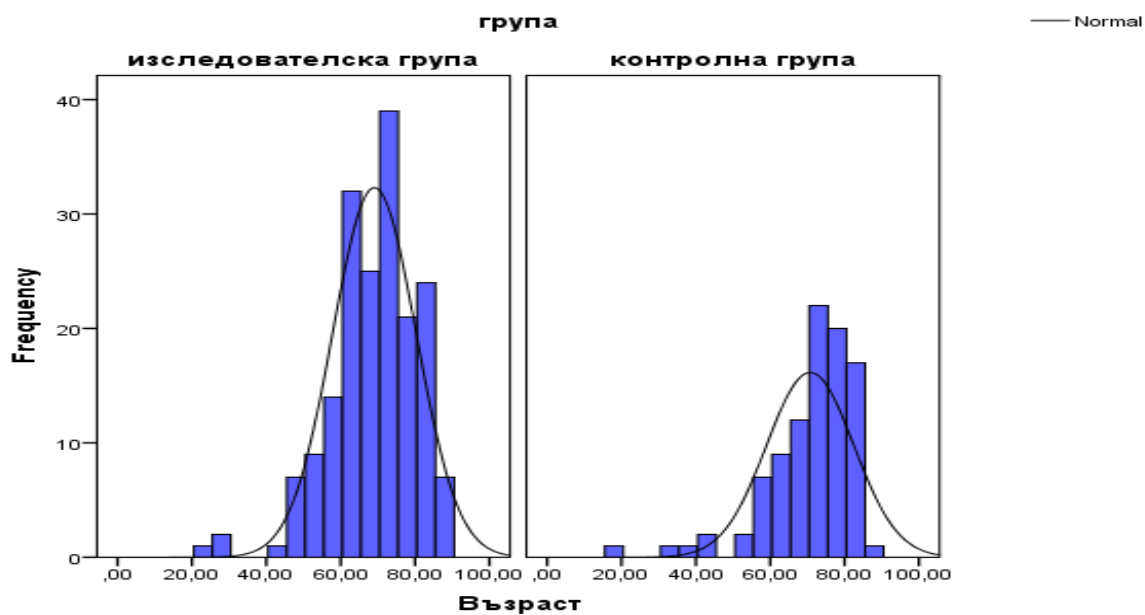
4.1.1. Демографски данни

В изследването са включени 277 пациенти, които са разпределени в две основни групи: пациенти с остър инсулт и доказани злокачествени заболявания – изследователска група и пациенти с инсулт без доказани злокачествени заболявания – контролна група. В първата група влизат пациенти, при които онкологичната диагноза е поставена в периода на настоящата хоспитализация или до шест месеца от същата, докато във втората група са включени пациенти, при които е изразено съмнение, но отхвърлено чрез образни и лабораторни данни, за активно раково заболяване.

Средната възраст на цялостната извадка е 69.6 г. \pm 11.4 г., като варира от 18 г. до 89 г. ($p=0,001$) (Фиг. 2). При общият преглед на разпределението по възраст, се вижда, че преобладават пациентите след 60 годишна възраст.



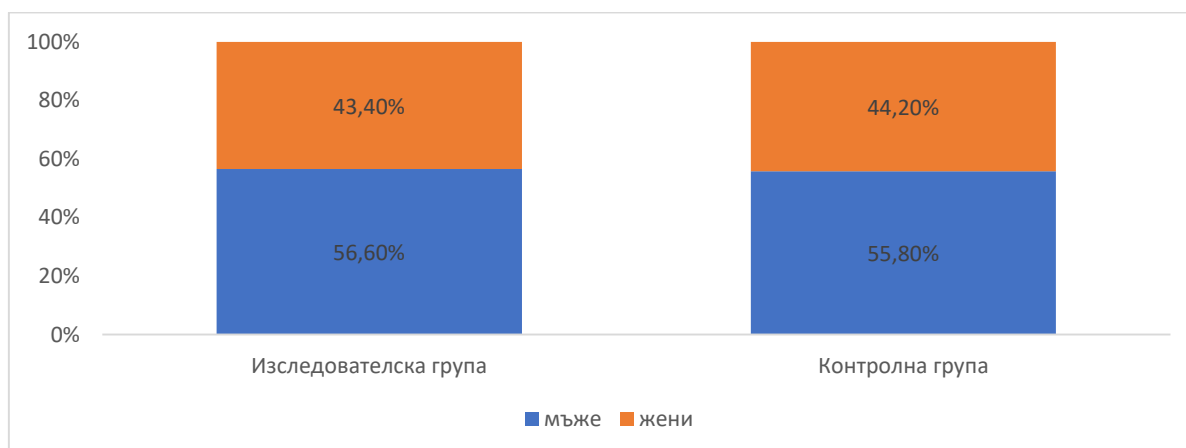
Фиг. 2. Разпределение според възрастовата група на всички пациенти в изследването (изследователска и контролна група)



Фиг. 2а. Разпределение по възраст според изследваната група

Не се установява значима разлика в средната възраст между изследователската и контролната група, като средната възраст на пациентите в изследователската група е 69.1 г., а тази на пациентите в контролната група е 70.7 г. (фиг. 2а.) ($p = 0.255$).

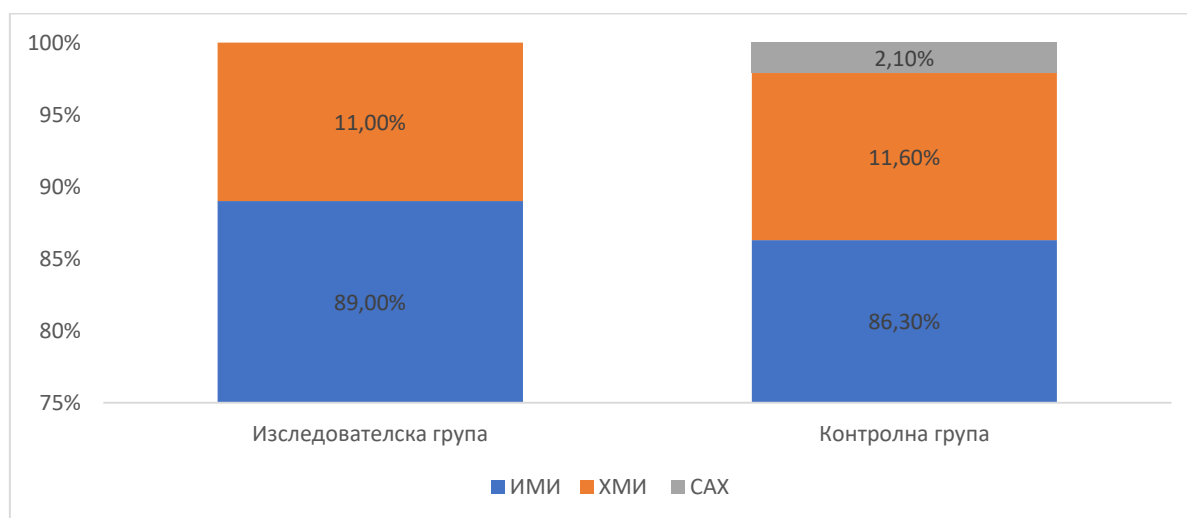
От гледна точка на пола, има лек превес на мъжете и в двете групи (Фиг. 3), като разликата не е статистически значима ($p > 0.05$).



Фиг. 3. Разпределение според пола

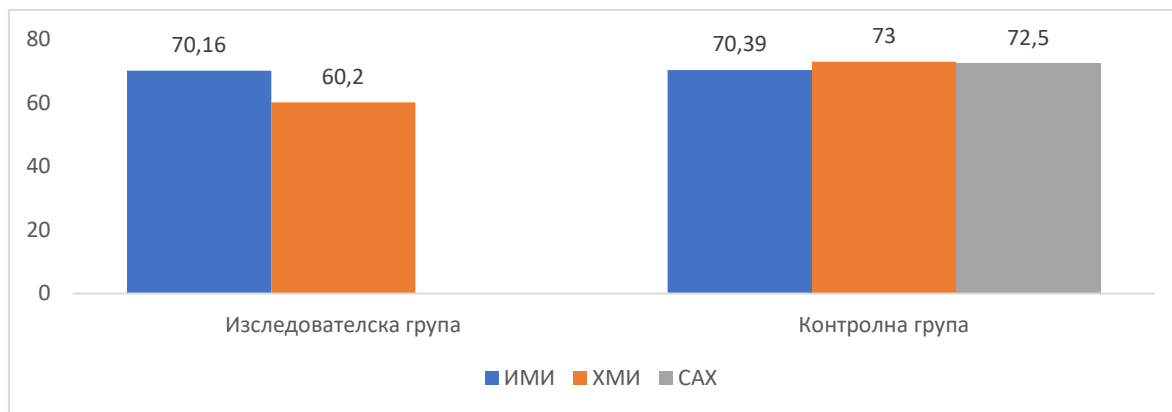
4.1.2 Вид и локализация на инсулта

Не се установява статистическа разлика и по отношение на вида на инсулта, като и в двете групи преобладава ИМИ (Фиг. 4). Описаната честота съвпада с общото популационно разпределение на острите мозъчно-съдови инциденти в световен мащаб. В изследователската група са наблюдавани 4 (20%) вътретуморни хеморагии и 16 (80%) паренхимни. Един случай с мозъчен кръвоизлив с множествена локализация при пациент с левкемия.



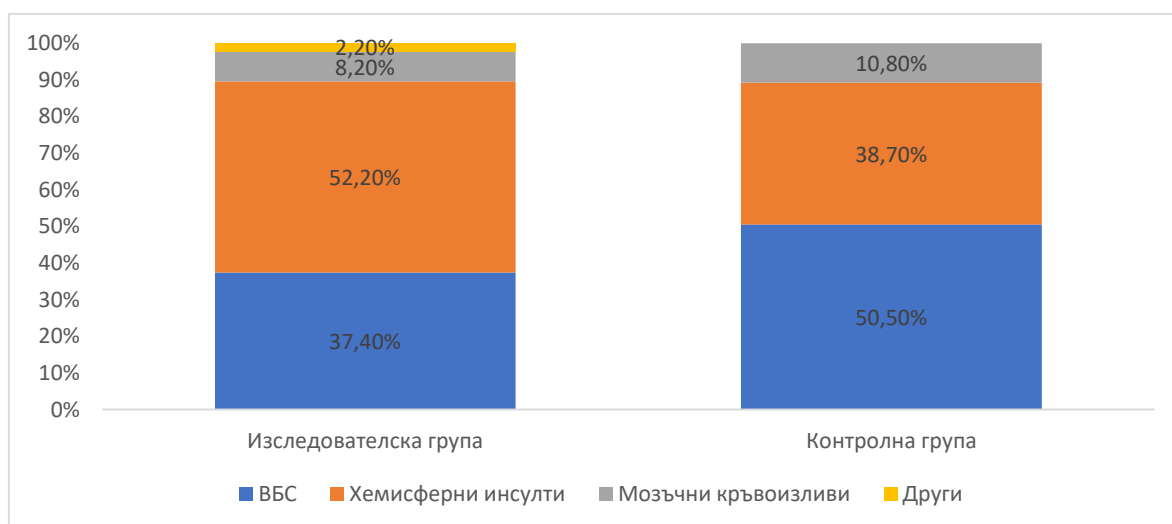
Фиг. 4. Разпределение според вида на инсулта

При анализ на средната възраст в двете групи спрямо типа на острия мозъчно-съдов инцидент се установява съществена разлика в средната възраст на пациентите с ХМИ ($p=0.005$), като в контролната група пациентите са по-възрастни (Фиг. 5). Това показва повишен риск от появата на мозъчен кръвоизлив при онкологични пациенти, които, в рамките на първата година, е със смъртност от 51% до 65% от всички наблюдавани случаи (Rumer MM., 2011). Това допринася значимо за прогнозираната смъртност и остатъчна неврологична симптоматика при онкологичните пациенти. Подобна възрастова разлика в субгрупите на пациентите с ИМИ отсъства (70.16г за изследователската група спрямо 70.39г за контролната група) (фиг. 5).



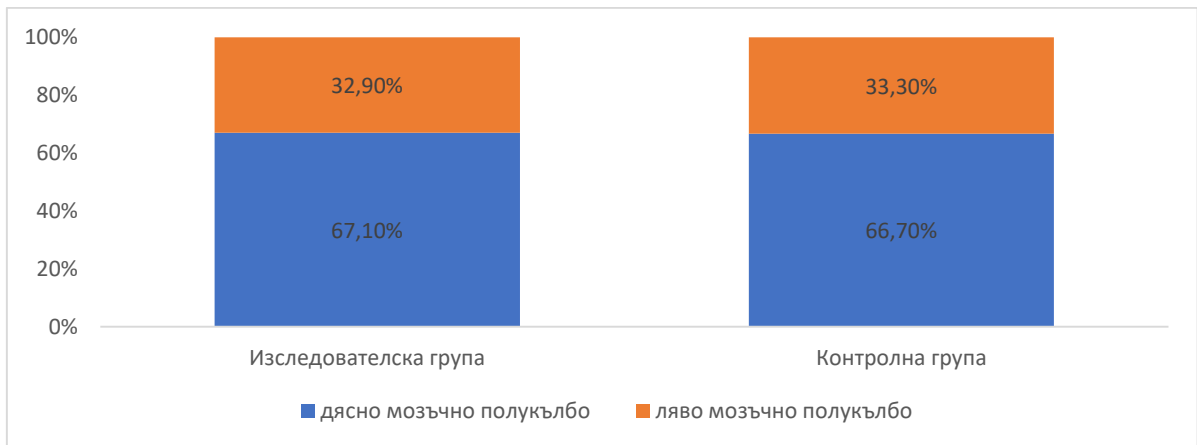
Фиг. 5. Средна възраст според изследваната група и вида на инсульта

Съществена разлика се установява по отношение на засегнатата област ($p=0.035$), като 52.2 % от инсултите в изследователската група са хемисферни, докато половината от инсултите (50.5 %) в контролната група са в територията на ВБС. В група „Други“ са включени четири пациента – двама с исхемичен инсулт със засягане на множествени територии и подлежащ белодробен карцином; двама с хеморагичен инсулт и установена левкемия (Фиг. 6).



Фиг. 6. Разпределение според изследваната група и засегнатата област

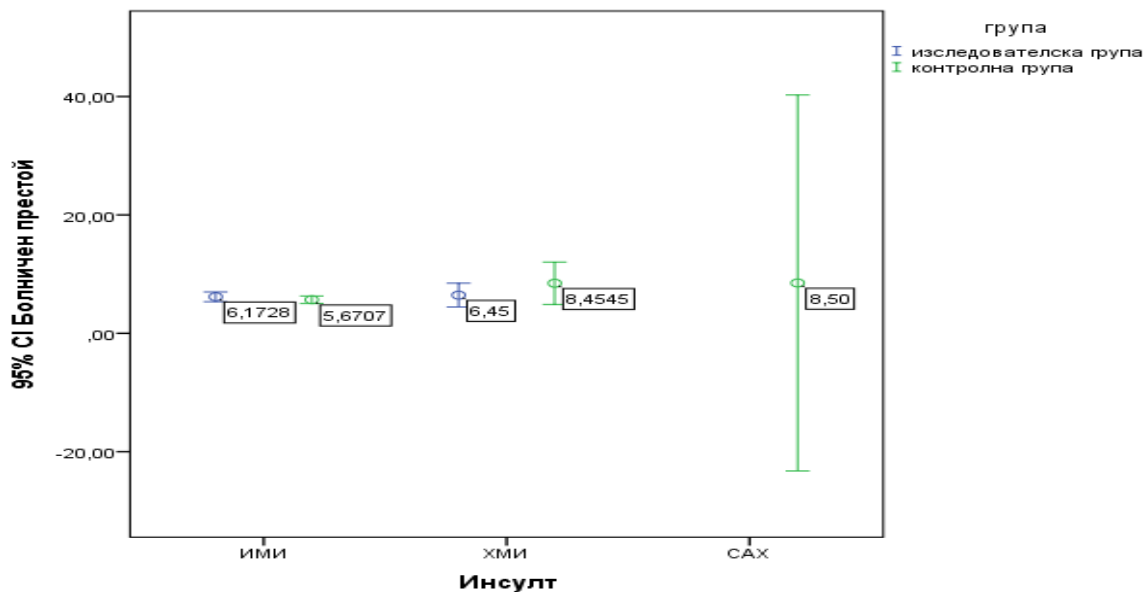
И при двете групи пациенти, над 2/3 от инсултите са засегнали дясното полукълбо на мозъка (Фиг. 7).



Фиг. 7. Разпределение според изследваната група и засегнатото мозъчно полукълбо

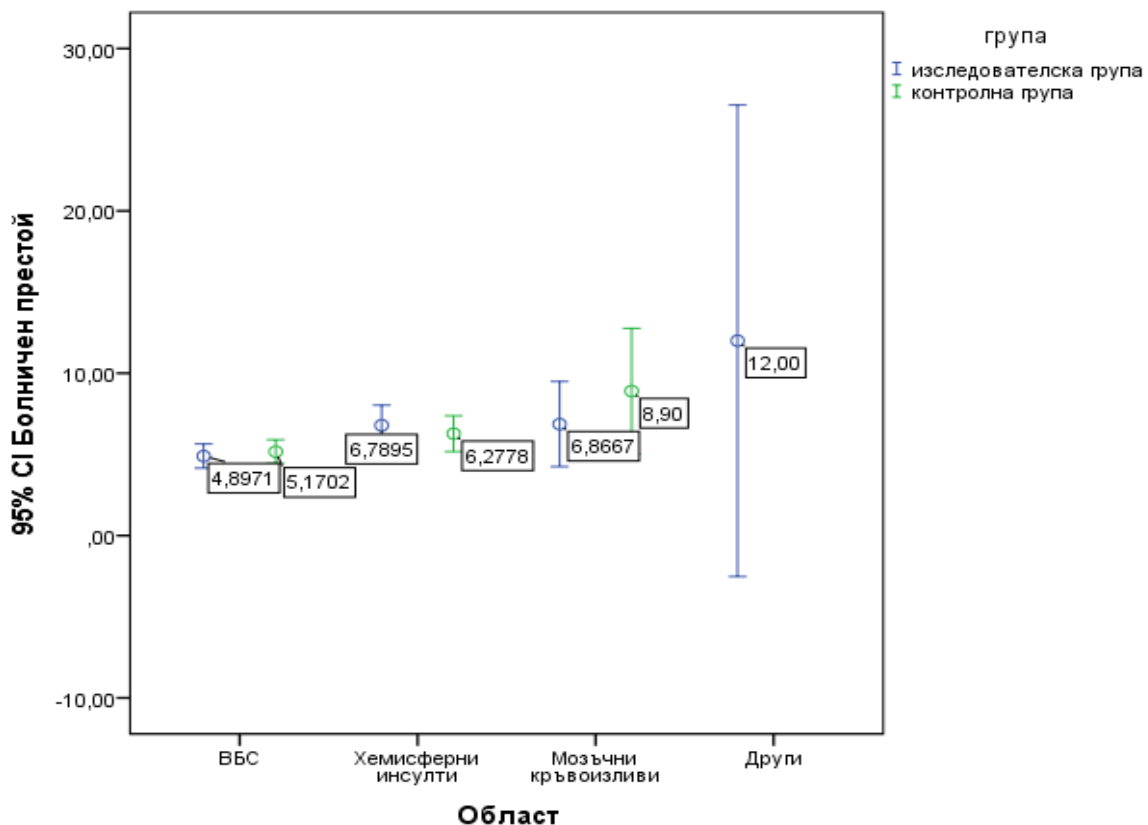
Болничният престой при пациентите с исхемичен инсулт в двете групи не се различава статистически значимо. В изследователската група е 6,17 дни, докато в контролната група е 5,67 дни ($p=0.015$). Престоят на пациентите с хеморагичен инсулт в изследователската група е 6,45 дни, а в контролната група – 8,45, като разликата е статистически незначима ($p=0,05$) (Фиг. 8).

4.1.3 Болничен престой спрямо изследвана група и вид на инсулта



Фиг. 8. Среден болничен престой според изследваната група и вида на инсулта

Съществена разлика ($p=0.021$) и слаба зависимост се установи между продължителността на болничния престой, изследваната група и засегнатата област ($r=0.242$; $p<0.001$) (Фиг. 9). В първите две графи на графиката (ВБС и Хемисферни инсулти) са представени пациентите от съответните групи с исхемични мозъчни инсулти. В третата графа са представени хеморагичните инсулти. В графа „Други“ са включени инсулти с множествена локализация (четирима пациента от изследователската група със засягане на повече от една съдова територия, 2,1% от популацията, в контролната група такива случаи не бяха открити).

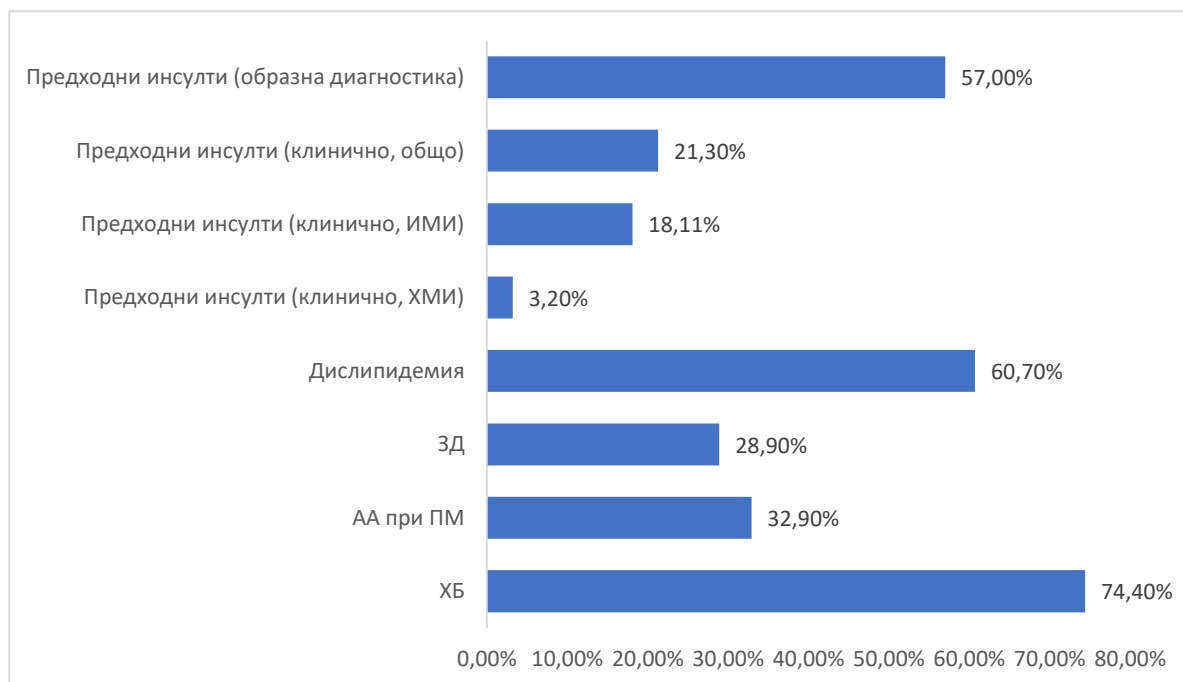


Фиг. 9. Средна продължителност на болничния престой според изследваната група и засегнатата област.

4.1.4. Рискови фактори за поява на инсулт в цялата изследвана популация

При пациентите в двете групи бе проведена оценка на честотата и разпределението на рисковите фактори. При анализа на придружаващите заболявания на пациентите се установи, че преобладават пациентите с ХБ (74.4 %), следвани от пациентите с ДЛ (60.7 %) и предходни инсулти спрямо анамнестичните данни и

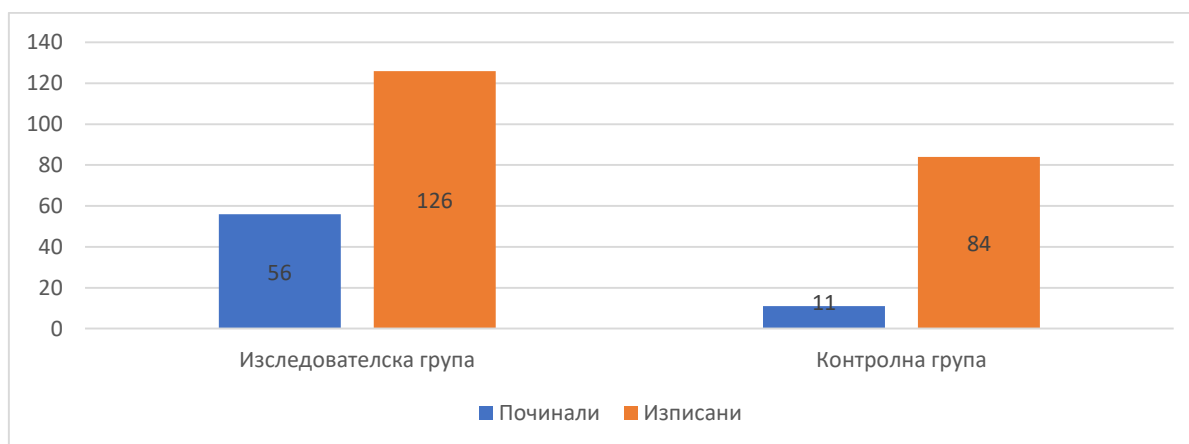
проведените образни изследвания. (57.0 %). Анамнестично известните инсулти са разпределени на исхемични и хеморагични инсулти, субарахноидални кръвоизливи отсъстват. На фиг. 10 са представени честотите на различните рискови фактори за цялата изследвана популация, като разпределението на отделните рискови фактори в двете групи е показано в следващи фигури.



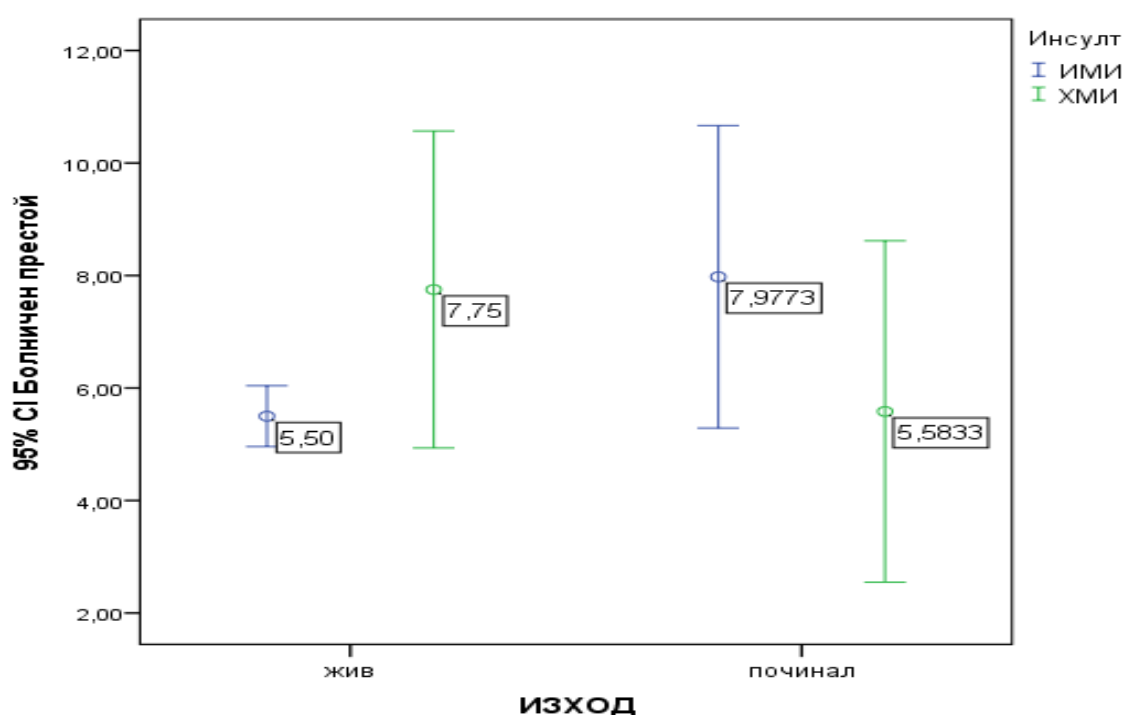
Фиг. 10. Относителен дял на пациентите с конкретният рисков фактор

4.1.5. Наблюдавана смъртност по диагноза, причина и изследвана група

При пациентите в изследователската група смъртността е 30.8 %, като няма разлика между мъжете и жените, както и възрастта на пациентите. В изследователската група, смъртността е 11.57%, почти три пъти по-ниска в сравнение с изследователската група (Фиг. 11). Установява се съществена разлика в продължителността на болничния престой между изписаните и починалите пациенти ($p=0.03$) (Фиг. 12).

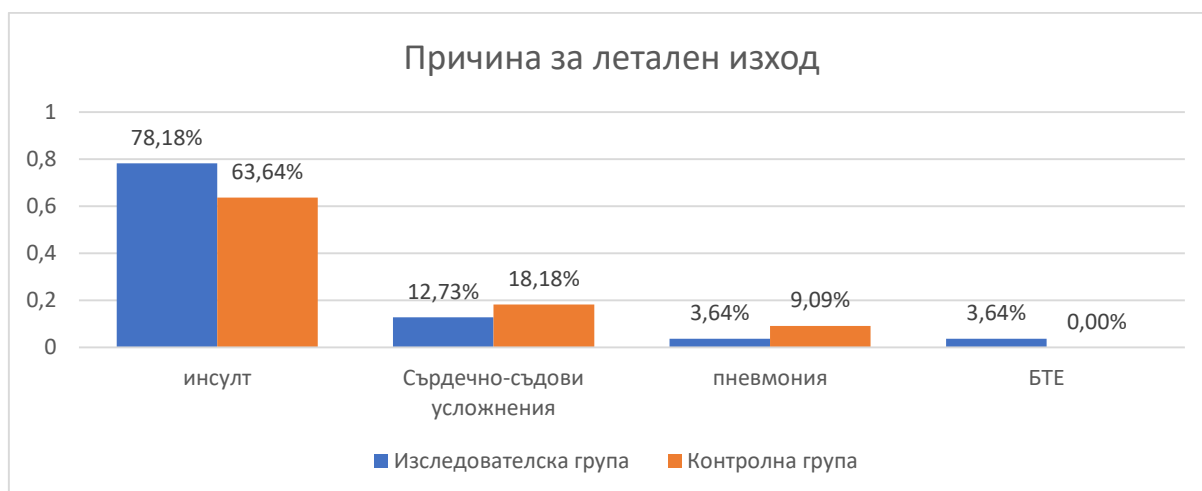


Фиг. 11. Разпределение на починали и изписани пациенти в двете групи



Фиг. 12. Среден болничен престой според изхода от заболяването

В изследователската група при 43 пациента (78,2%) причина за летален изход е била инсулта и развиващите се като усложнение мозъчен оток и стволова дисфункция, при 7 (12,7%) водещи са били ритъмно-проводни нарушения, остри миокардни инфаркти и остра сърдечна недостатъчност (сърдечно-съдови усложнения), при двама пациента (3,63%) е наблюдавана пневмония, при двама пациента (3,63%) има доказан белодробен тромбемболизъм. В контролната група 7 пациента (63,6%) са починали в следствие на инсулта, от сърдечно-съдови усложнения – 2 (18%), от пневмонични изменения – 1 (9%) ($p=0.0148$). Описаните резултати са представени на фигура 13.



Фиг. 13 Причина за смърт по групи

Установява се слаба зависимост между смъртността и вида на инсулта ($r=0.223$; $p=0.003$), като пациентите с ИМИ са с по-висока смъртност (78.6 %).

Установява се слаба зависимост между наличието на ХБ и изхода от заболяването, като при 57.1 % от починалите пациенти са с придружаващо заболяване ХБ ($r=0.202$; $p=0.006$).

Установява се слаба зависимост между наличието на ДЛ и изхода от заболяването, като 35.2 % от починалите пациенти са с придружаващо заболяване ДЛ ($r=0.246$; $p=0.001$) (Табл 5).

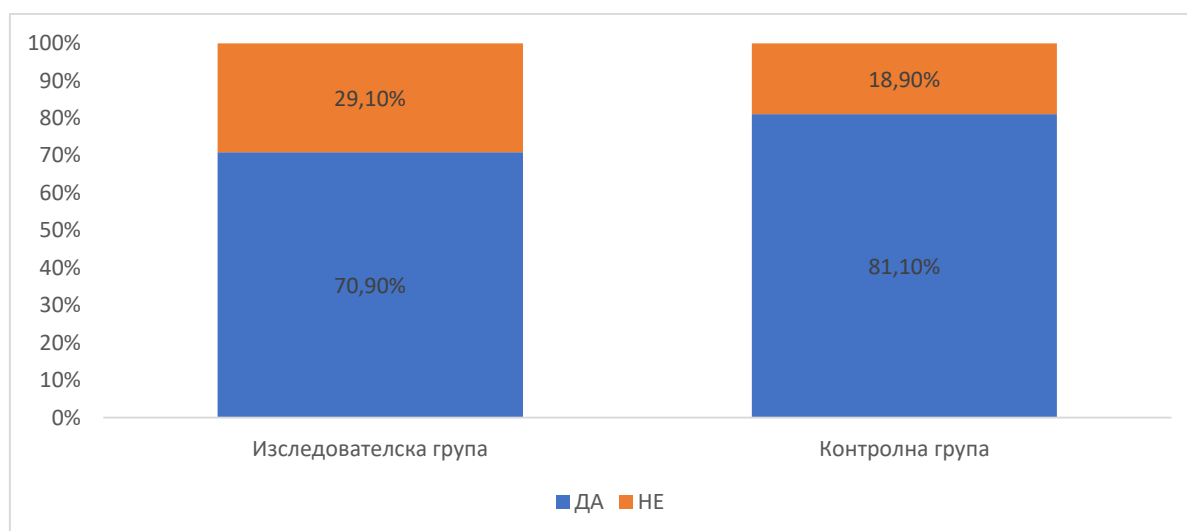
Табл. 5. Оценка на рисковите фактори за неблагоприятен изход при пациентите с инсулт и злокачествено онкологично заболяване

Показател	OR	95%CI	P value
ИМИ	4.023	1.541-10.498	0.004
ХБ	2.51	1.281-4.914	0.006
ЗД	1.29	0.634-2.647	0.030
ДЛ	2.99	1.541-5.816	0.001
Предходен инсулт (клинично известен, исхемичен или хеморагичен)	1.25	0.561-2.807	0.038

Според резултатите представени на табл. 5, с най-висок риск от настъпване на неблагоприятен изход от заболяването при пациенти със злокачествено заболяване е появата на остър мозъчен инсулт, установен с образни или клинични данни, който увеличава риска 4 пъти, следван от ДЛ (2.99 пъти) и ХБ с 2.51 пъти.

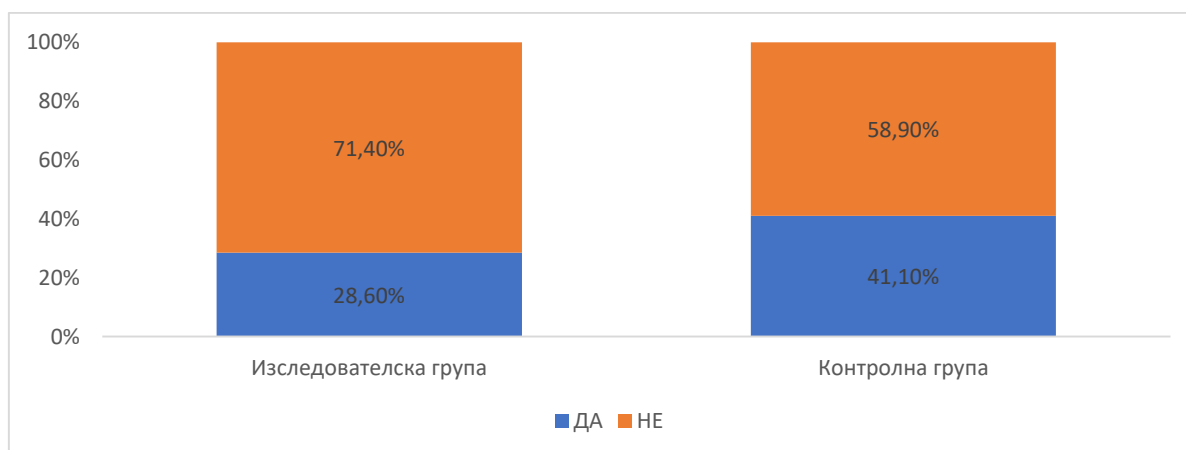
4.1.6 Разпределение на рисковите фактори в изследваните групи

Установява се съществена разлика в относителния дял на пациентите с ХБ според изследваната група ($p=0.043$), като този рисков фактор преобладава при пациентите в контролната група (Фиг. 14). Резултатите от проведената оценка на рисковите фактори показват, че ХБ е рисков фактор за пациентите в контролната група ($OR=1.54$ ($0.957-2.468$); $p<0.05$).



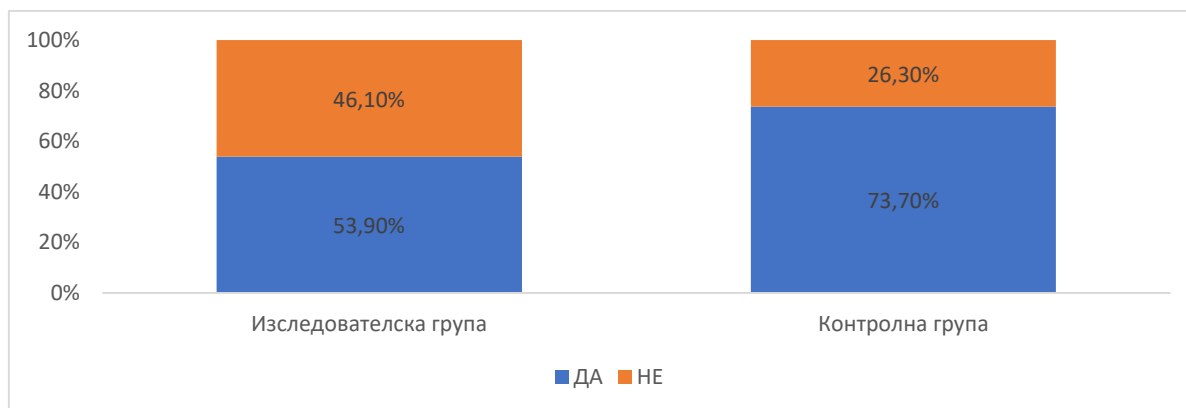
Фиг. 14. Разпределение според изследваната група и наличието на ХБ

Друга съществена разлика, която се установява е по отношение на АА при ПМ, където отново преобладава относителният дял при пациентите в контролната група ($p=0.025$). От проведената оценка на рисковите фактори се установява, че АА при ПМ е рисков фактор за пациентите в контролната група ($OR=1.21$ ($1.001-1.467$); $p=0.036$) (Фиг. 15).



Фиг. 15. Разпределение според изследваната група и наличието на АА при ПМ

ЗД се среща с почти еднаква честота при пациентите от двете групи. ДЛ от своя страна се среща по-често при пациентите от контролната група ($p=0.001$), като наличието на това заболяване носи 1.7 пъти по-висок риск от инсулт ($OR=1.75$ ($1.208-2.541$); $p<0.001$) (Фиг. 16).

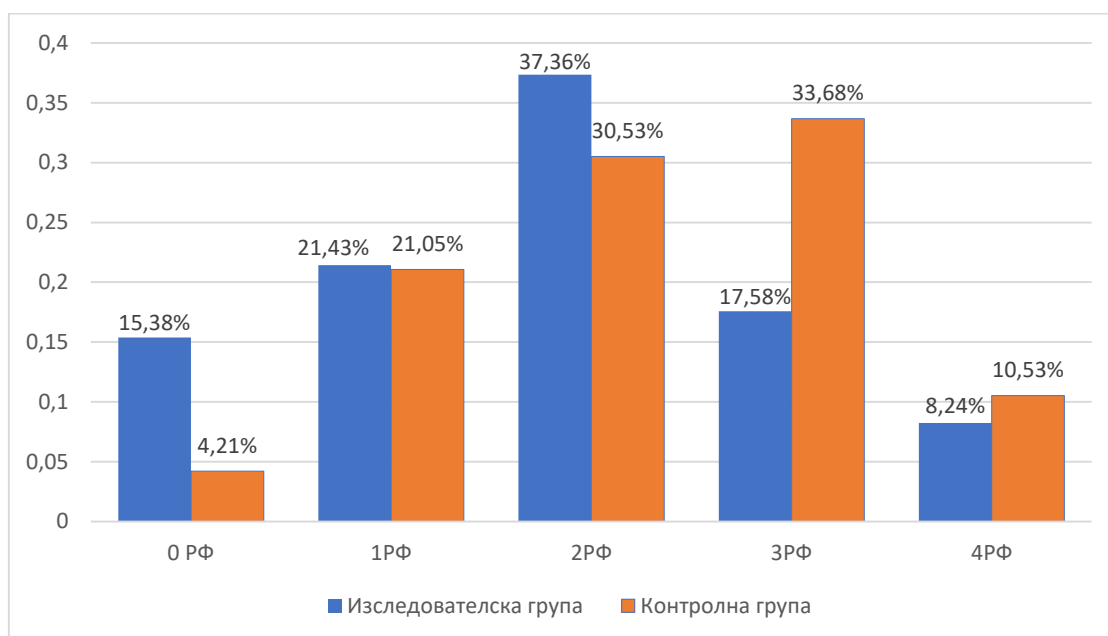


Фиг. 16. Разпределение според изследваната група и наличието на ДЛ

4.1.7 Връзка на абсолютният брой рискови фактори с тежестта на инсулта и смъртността по групи

Абсолютният брой на рисковите фактори (РФ) е ориентиращ за оценка на мозъчно-съдовия риск. За появата на мозъчен инсулт различните РФ имат различно влияние, което налага изолираното им изследване. В изследователската група бяха

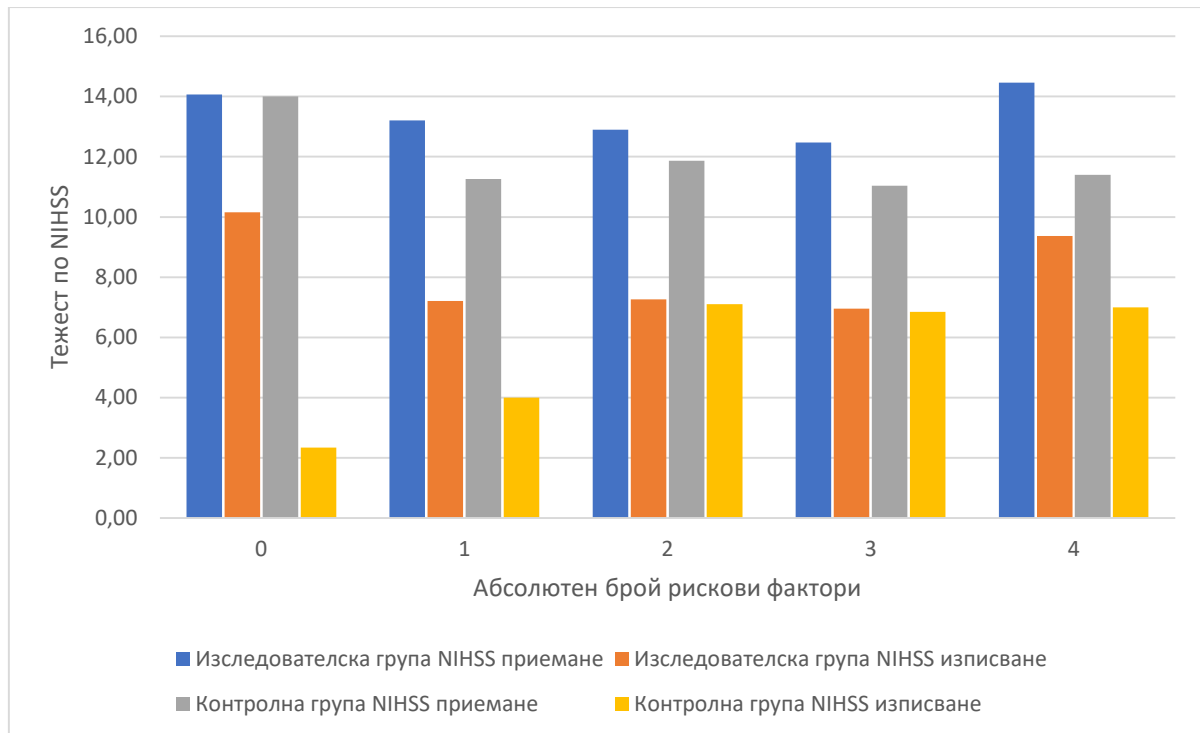
открити 28 (15,38%) пациента без нито един РФ, докато в контролната група има 4 (4,2%) пациенти без рискови фактори. Пациентите със само един рисков фактор в изследователската група са 39 (21,42%), сравнено с 20 (21%) от контролната група. С два РФ в групата на онкоболните са 68 (37,36%), сравнено с 29 (30,5%). Три РФ имат 32 (17,58%) от изследователската група и 32 (33,68%) от контролната, а с четири РФ са 15 (8,24%) от изследователската и 10 (10,52%) от контролната група ($p=0.05$). На фиг. 16 е показано описаното разпределение. В изследователската група пациентите с по-малко от два рискови фактора са 36,8% от пациентите спрямо 25,2% от контролната група, с два или повече рискови фактора в изследователската група са 63,2% сравнено с 74,7% в контролната група (фиг. 17).



Фиг. 17 Разпределение според изследваната група и броят на рисковите фактори

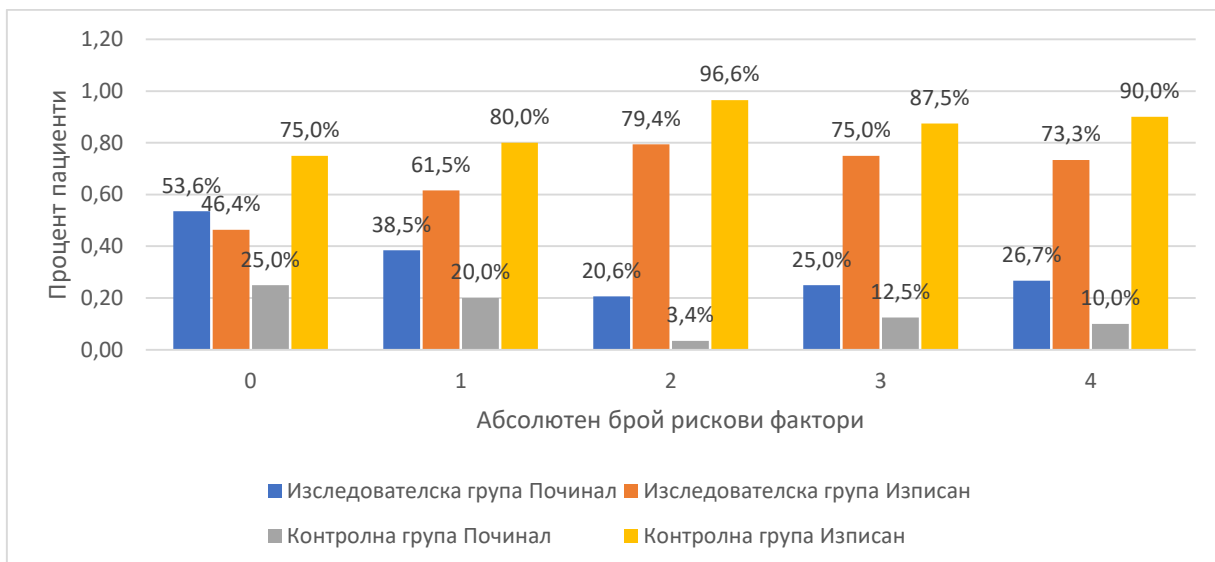
При сравнителен анализ на тежестта на инсулта спрямо абсолютният брой на рисковите фактори се установява следната зависимост: пациентите без рискови фактори в изследователската и контролната група постъпват с еднаква тежест на инсулта (14.07 спрямо 14), но при изписване пациентите от изследователската група са със среден брой точки по NIHSS 10,15, а в контролната група – 2,33 ($p=0,001$). При наличието на рискови фактори, средната тежест на инсулта при приемане е по-висока в изследователската група в сравнение с контролната група: при 1 РФ – 13,21 спрямо 11,26; при 2 РФ – 12,90

спрямо 11.86; 3 РФ – 12,47 спрямо 11.03; 14,47 спрямо 11,4 ($p=0,05$). При изписването на пациенти с налични рискови фактори се запазва тенденцията за по-висока тежест на инсульта в изследователската група в сравнение с контролната група: 1 РФ – 7,21 спрямо 4; 2 РФ – 7,26 спрямо 7,11; 3 РФ - 6,96 спрямо 6,85; 4 РФ – 9,36 спрямо 7 ($p=0,05$) (фиг. 18).



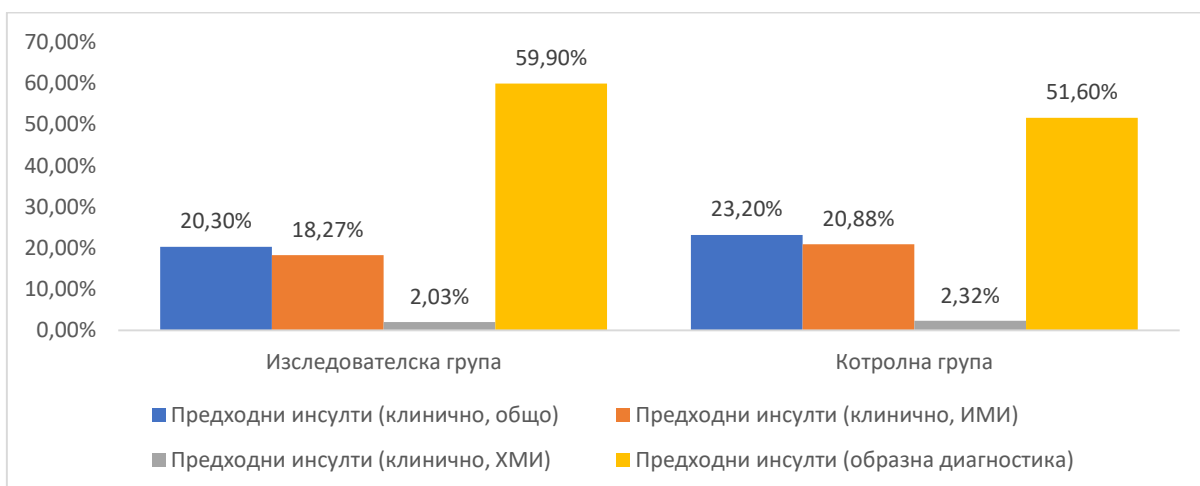
Фиг. 18 Тежест на инсульта по NIHSS спрямо броя на рисковите фактори при приемане и изписване.

При сравнение на смъртните случаи в изследователската и контролната група спрямо абсолютния брой на рисковите фактори се установява, че смъртността в изследователската група е по-висок. При липса на рискови фактори смъртността в изследователската група е 53,6% спрямо 25% в контролната група; при 1 РФ – 38,5% спрямо 20%; при 2 РФ 20,6 спрямо 3,4%; при 3 РФ – 25% спрямо 12,5%; при 4 РФ 26,7% спрямо 10% ($p=0,05$)(фиг. 19)



Фиг. 19 Брой починали и изписани пациенти в изследователската и контролната група спрямо абсолютният брой рискови фактори

Наличието на предходни инсулти не се различава съществено в двете изследвани групи, като честотата на тези, диагностицирани с методите на образната диагностика е по-голяма, спрямо клинично известните инсулти (Фиг. 20). Това показва, че има тенденция за субклинично протичащи инсулти, които остават недиагностицирани при проследяването на пациентите, но неминуемо водят до влошаване качеството на живот и преживяемостта на тези пациенти.



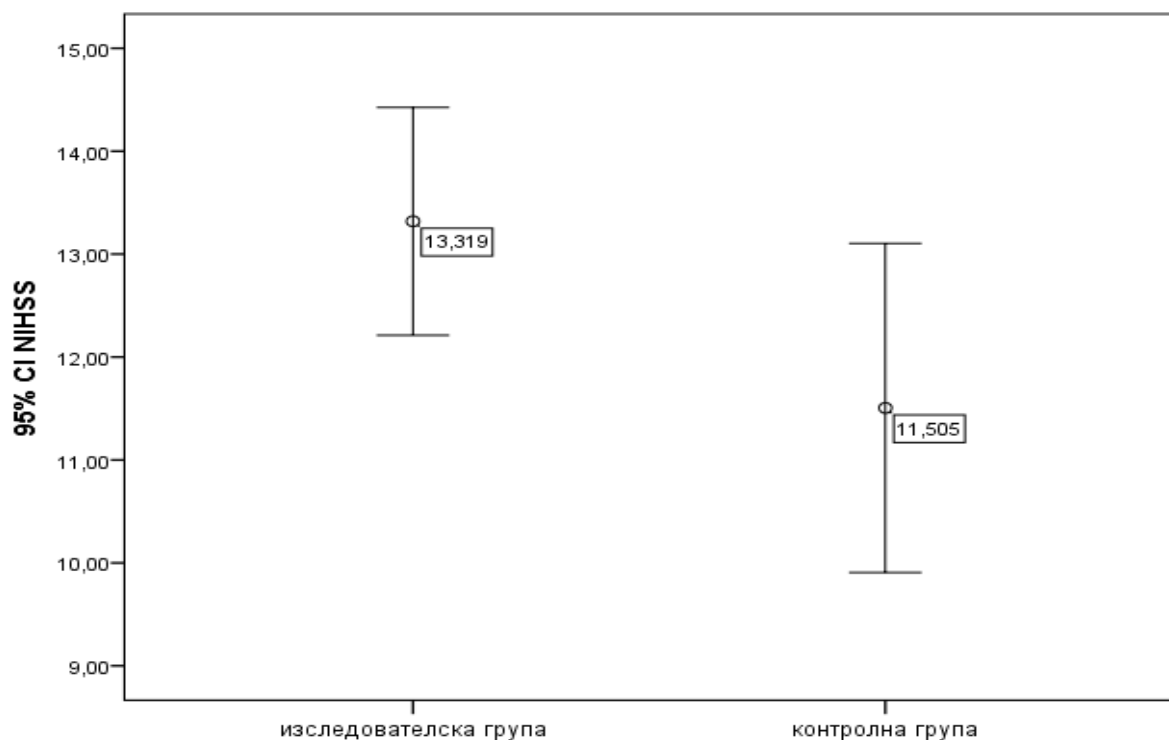
Фиг. 20. Разпределение според изследваната група и наличието на предходни инсулти клинично известни (исхемични или хеморагични) или доказани с образна диагностика.

Наличието на предходни инсулти се явява рисков фактор за развитието на пореден инсулт, но без оглед на злокачественото заболяване (OR=1.4 (0.850-2.311); $p < 0.05$).

4.2 Връзка между тежест на инсулта при постъпване и рисковите фактори по групи

При сравнителният анализ на тежестта на инсулта, измерена чрез NIHSS при постъпване, при изследваните групи, се установи съществена разлика, която показва, че пациентите с инсулт в комбинация с установено злокачествено заболяване имат по-тежки мозъчно-съдови инциденти без значение локализацията на тумора ($p = 0.043$) (Фиг. 21).

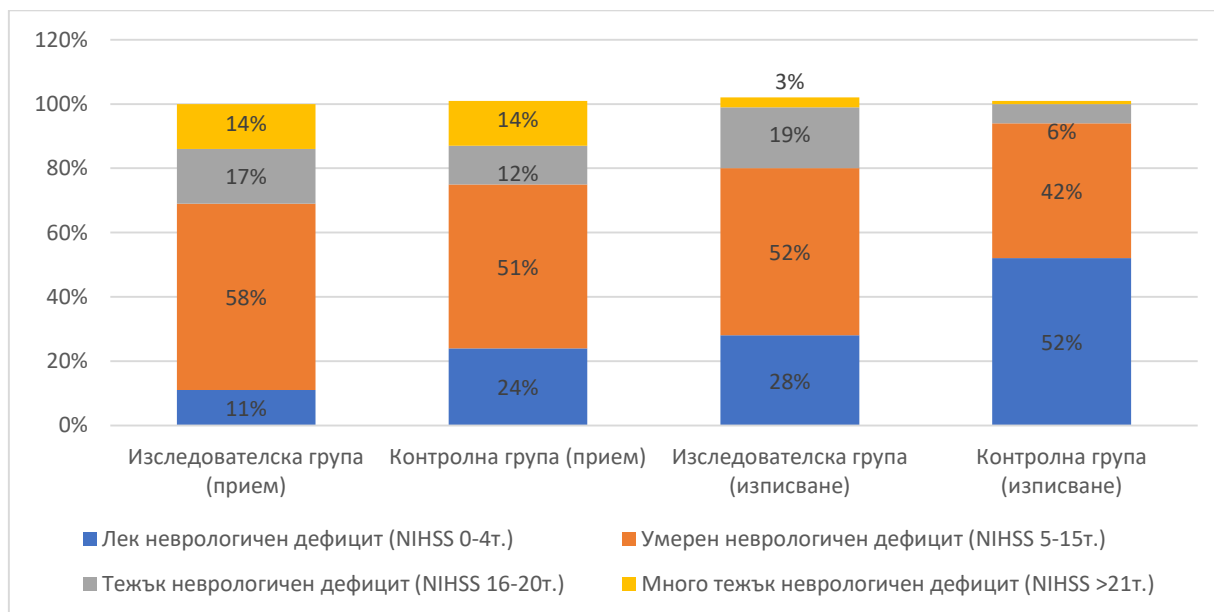
Средната тежест на инсулта за всички изследвани пациенти при постъпване е била 12.6 ± 7.62 по NIHSS, а при изписване 7.13 ± 4.7 . Отчита се значимо по-висока тежест на инсулта при постъпване на пациентите в изследователската група (13.32 точки по NIHSS) в сравнение с пациентите в контролната група (11.5 точки по NIHSS) ($p < 0.001$).



Фиг. 21. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група

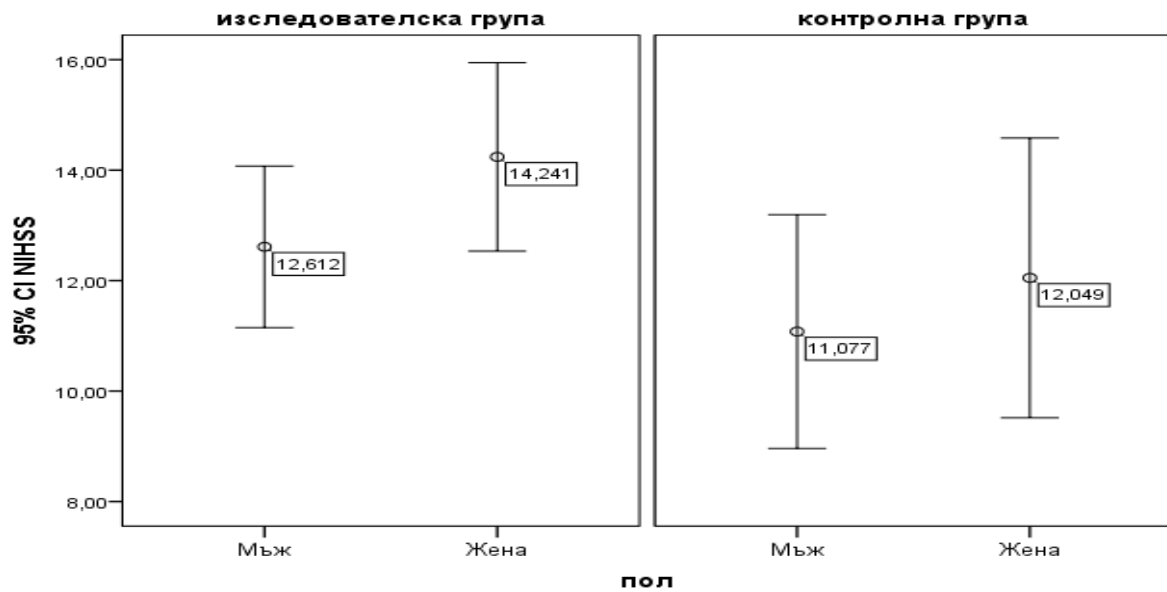
При пациентите в изследователската група се наблюдава превес на пациентите с по-тежка неврологична симптоматика при приемане. При тях 31 (17%) са с тежък неврологичен дефицит (NIHSS 16-20т.), сравнено с 11 (12%) при контролната група. С много тежък дефицит (NIHSS >21т.) в изследователската група са 25 пациента (14%) сравнено с 13 (14%) от контролната група. С умерен дефицит (NIHSS 5-15т.) в групата на онкоболните са 106 пациента (58%) спрямо 47 (50%) без онкологична диагноза. Лек дефицит (NIHSS 0-5т.) има съответно при 20 (11%) от изследователската група и 22 (24%) в контролната група.

При изписване тенденцията за по-тежък неврологичен дефицит в изследователската група се запазва. С много тежка отпадна неврологична симптоматика при онкоболните са 4 пациента (3%), с тежка са 24 болни (19%) сравнено с контролната група, при които с много тежък дефицит няма пациенти, а с тежък са 5 пациента (6%). Изписаните болни от изследователската група с лек дефицит са 35 (27%), с умерен – 66 (52%); при изписаните от контролната група с лек дефицит са 42 (52%), а с умерен – 34 (42%). И в двете групи има по един пациент с пълно обратно развитие на неврологичната симптоматика – приблизително 1% от двете популации. Смъртните случаи, както беше отбелязано, се равняват на 56 (31%) в изследователската група и 11 (11,5%) в контролната. На фигура 22 е представен графичният израз на статуса при изписване на пациентите в двете групи.



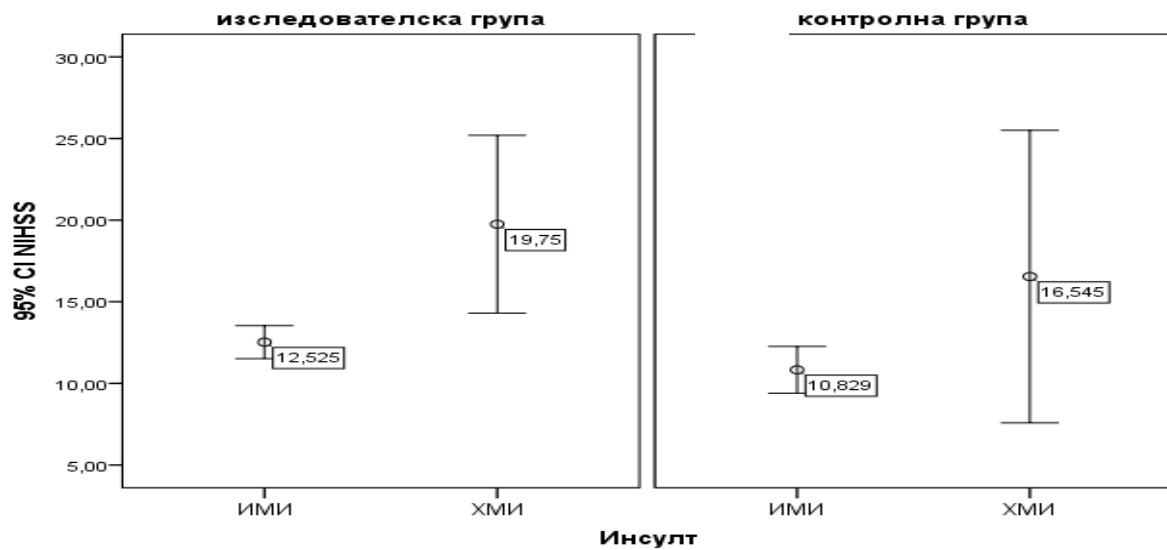
Фиг. 22. Средна стойност на NIHSS при изписване според изследваната група

И при двете групи пациенти жените са с по-голяма тежест на инсулта съгласно NIHSS-скалата (Фиг. 23) при постъпване.



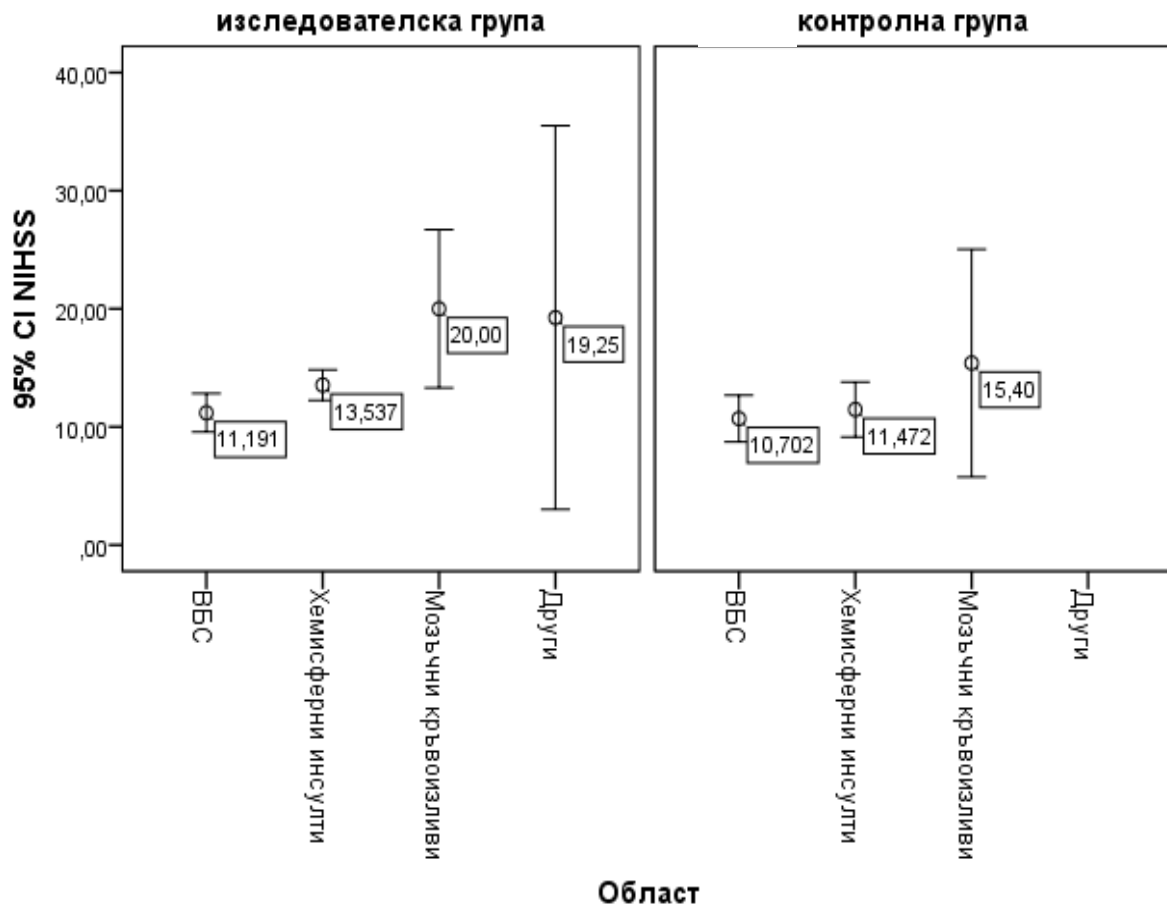
Фиг. 23. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и пола

И при двете групи пациенти ХМИ се характеризират с по-голяма тежест на инсулта спрямо NIHSS, като стойностите са по-високи в изследователската група ($p=0.013$) (Фиг. 24).



Фиг. 24. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и вида на инсулта

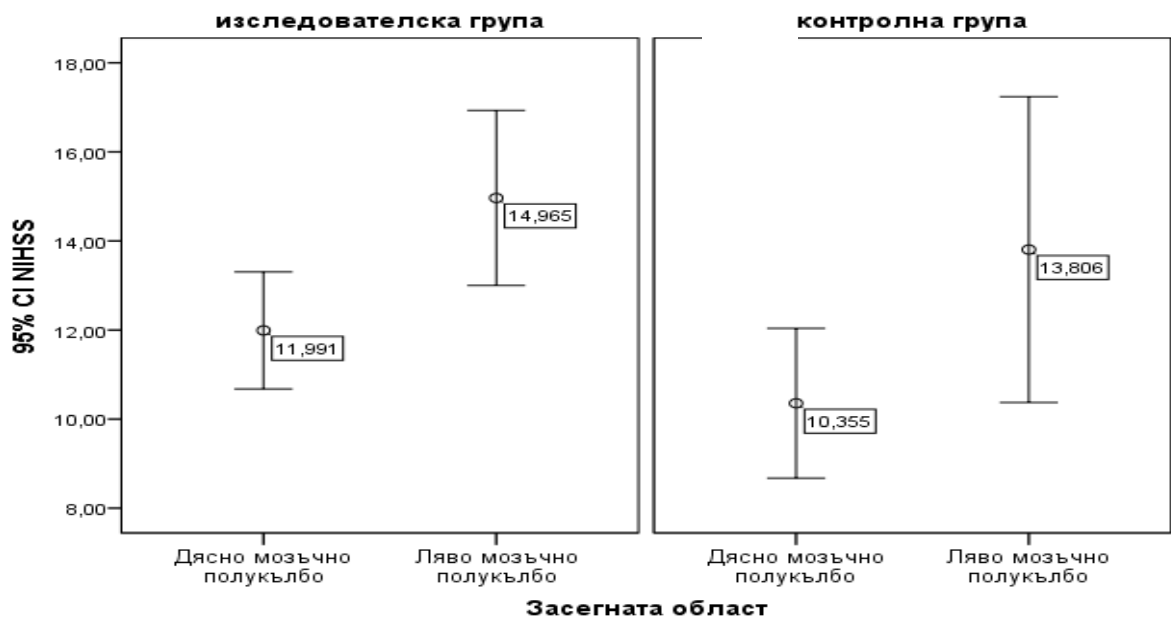
И при двете групи пациенти, най-голяма тежест по NIHSS при постъпване имат мозъчните кръвоизливи ($p=0.033$), като при пациентите в контролната група не се установява разлика между тежестта на хемисферните инсулти и тези в територията на ВБС (Фиг. 25).



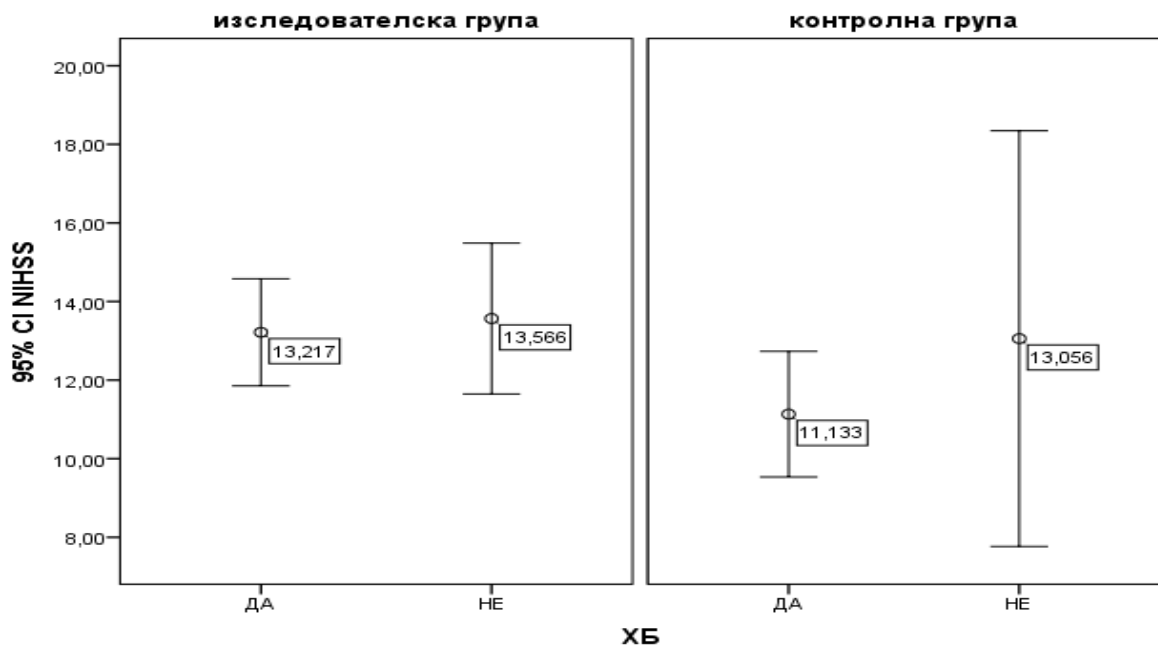
Фиг. 25. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и засегнатата област

Въпреки, че засягането на дясното мозъчно полукълбо е по-често, инсултите в лявото полукълбо се характеризират с по-голяма тежест, считано по скалата NIHSS ($p=0.009$) и при двете групи пациенти (Фиг. 26).

Не се установява съществена разлика в тежестта на инсулта според наличието на ХБ при пациентите от изследователската група, докато при пациентите от контролната група се наблюдава по-висока тежест при тези без ХБ ($p=0.043$) (Фиг. 25)

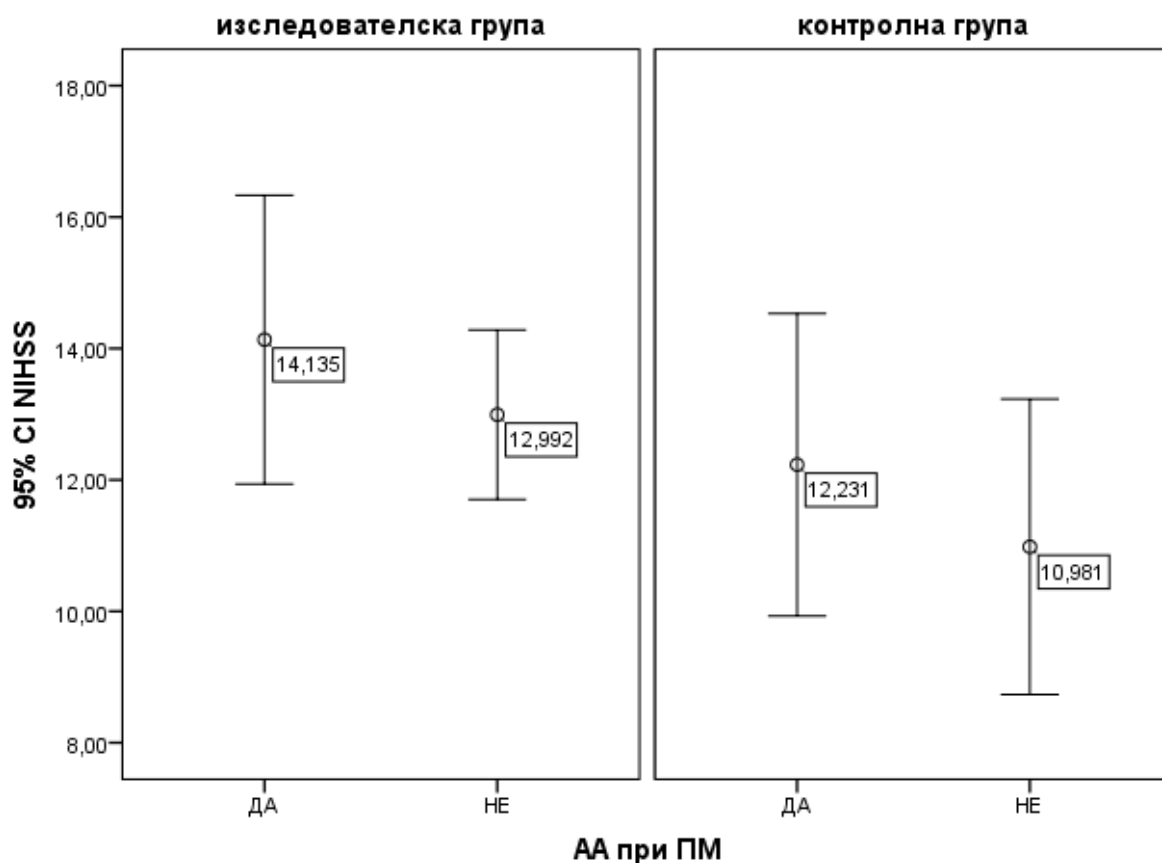


Фиг. 26. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и засегнатото мозъчно полукълбо



Фиг. 27. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и наличието на ХБ

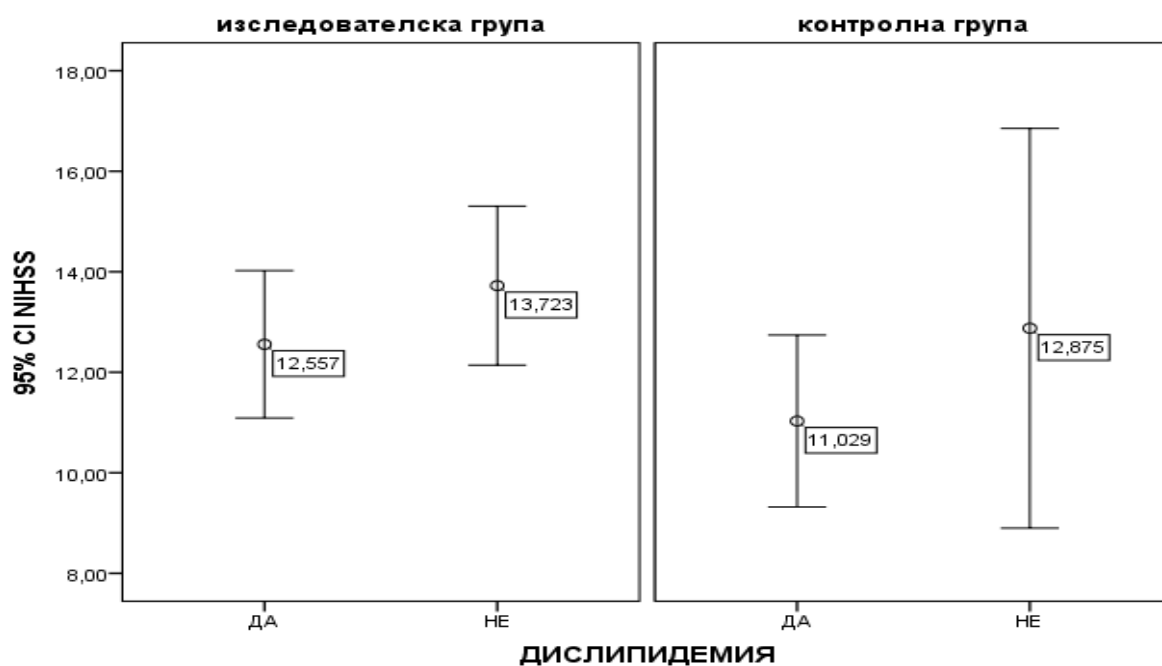
Наличието на АА при ПМ води до по-голяма тежест на инсульта и при двете групи пациенти ($p=0.023$) (Фиг. 28).



Фиг. 28. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и наличието на АА при ПМ

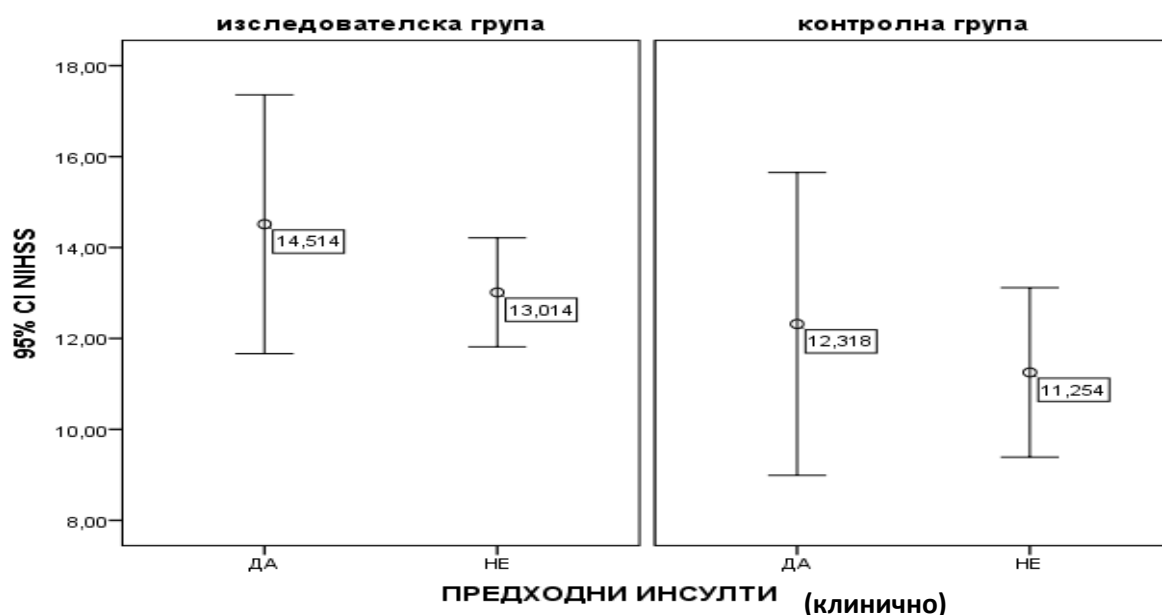
Не се установява връзка между тежестта на инсульта, наличието на онкологично заболяване и наличието и липсата на ЗД, като в изследователската група тежестта е малко по-висока (съответно 13.32 т по NIHSS при наличие на ЗД и 13.31 по NIHSS при липса на ЗД) в сравнение с контролната група (11.51 при наличие на ЗД и 11.50 при липса на ЗД).

При ДЛ впечатление прави, че тежестта на инсульта е малко по-ниска в сравнение с отсъствието на този рисков фактор (Фиг. 29).

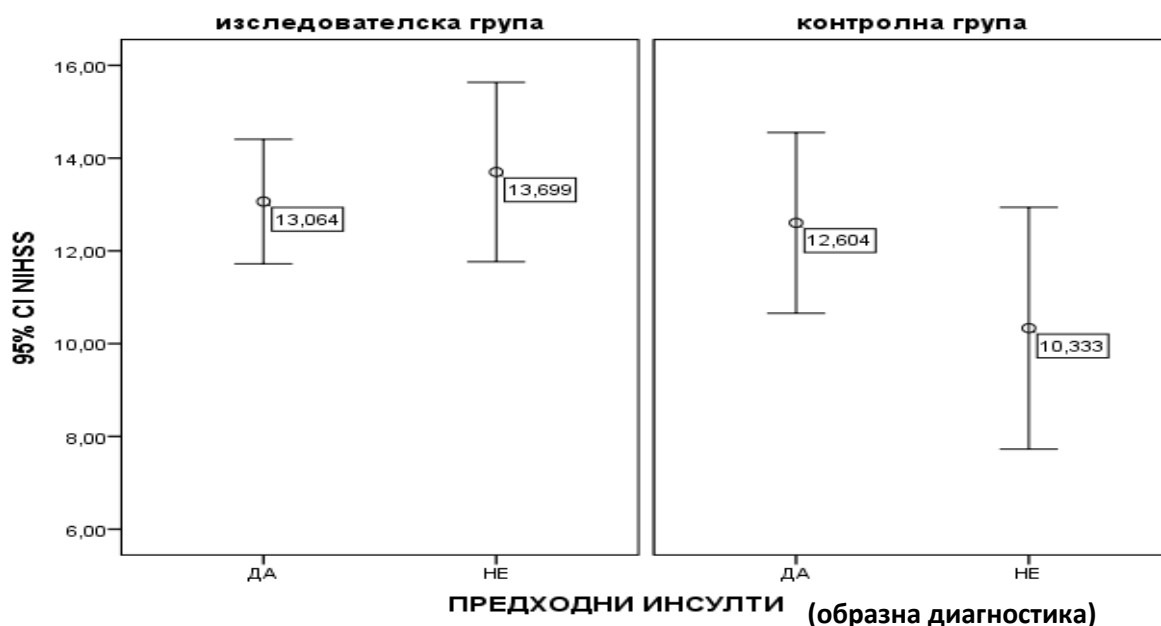


Фиг. 29. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и наличието на ДЛ

При анализ на тежестта на инсульта при наличието на предходни инсулти не се установи съществена разлика в двете изследвани групи (Фиг. 30 и Фиг. 31).

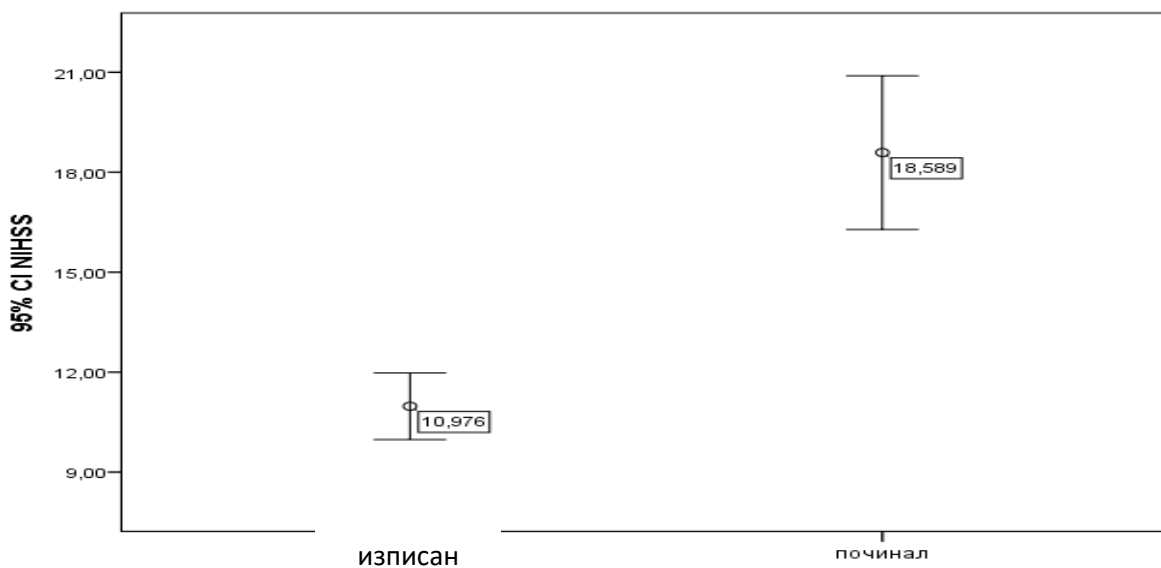


Фиг. 30. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и наличието на предходни инсулти (клинично известни)



Фиг. 31. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изследваната група и наличието на предходни инсулти (установени с образна диагностика)

Установи се съществена разлика в изхода от заболяването според тежестта на инсулта, като пациентите, които са починали, са били със средни стойности на NIHSS 18.59 при приемането, спрямо изписаните, които са постъпили със средни стойности на NIHSS 10.977 ($p < 0.001$) (Фиг. 32).

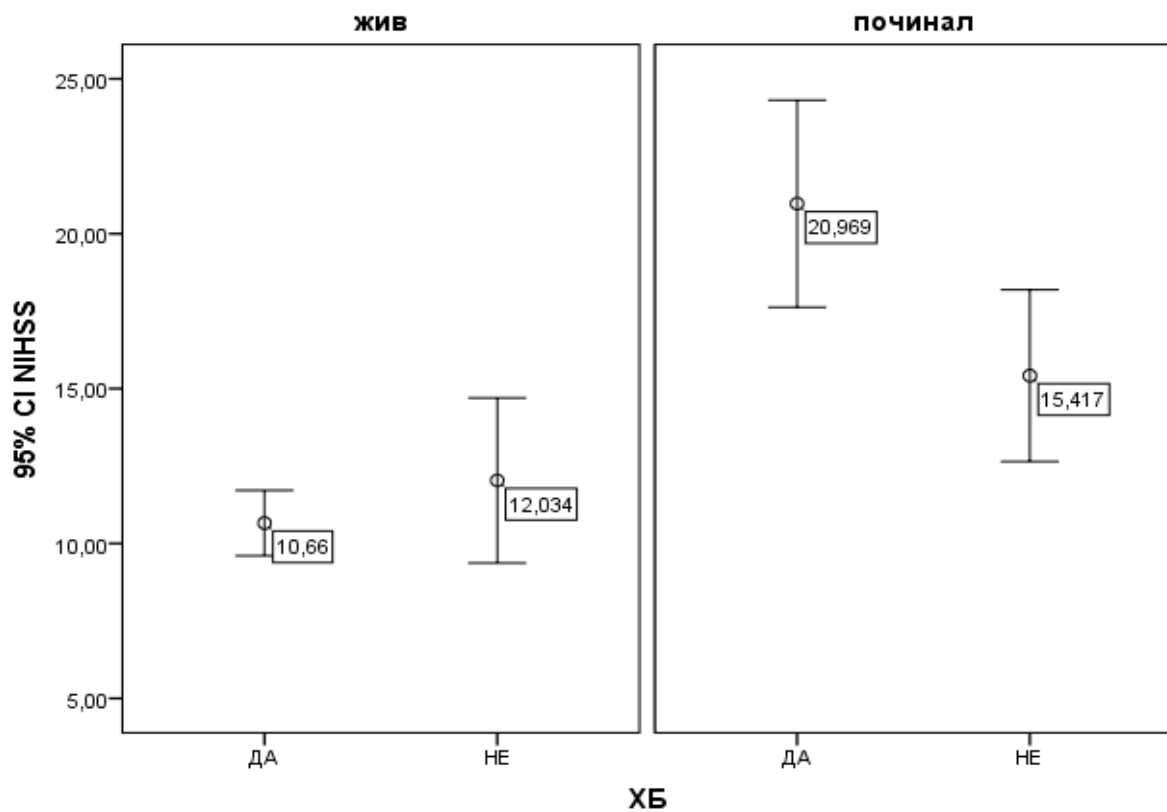


Фиг. 32. Средна стойност на NIHSS при постъпване, съпоставен с изхода от заболяването

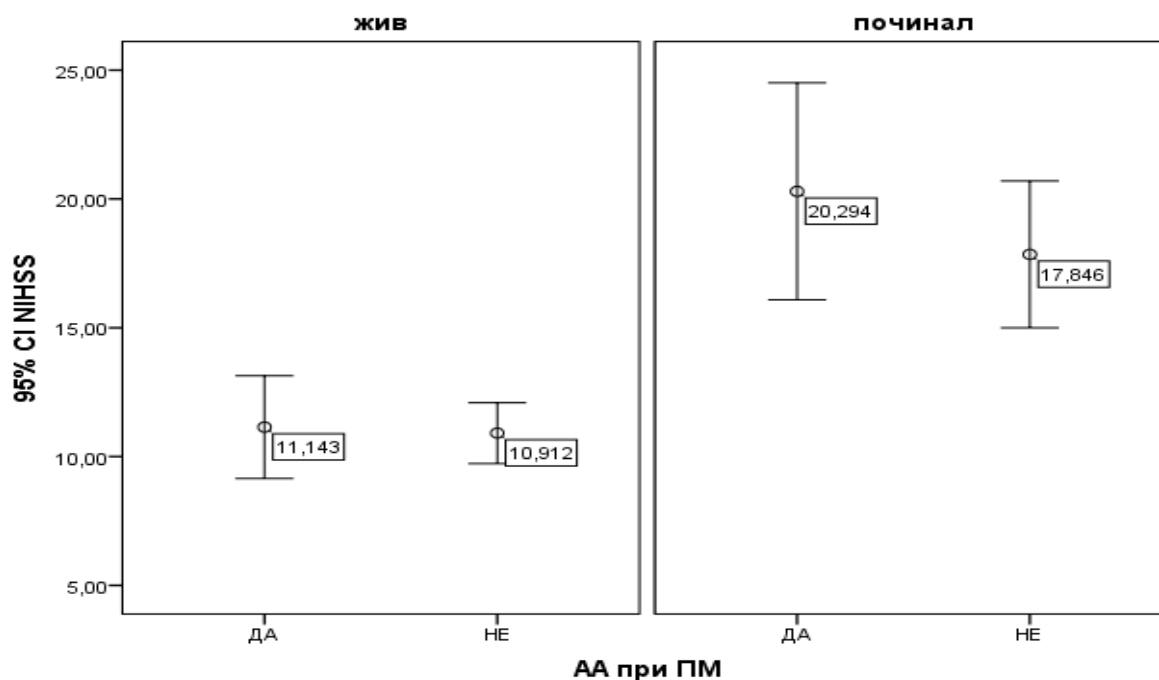
При анализа на тежестта на инсульта според изхода от заболяването и изследваните рискови фактори също бяха намерени съществени разлики.

Наличието на ХБ при починалите пациенти е свързано с два пъти по-голяма тежест на инсульта в сравнение с живите пациенти ($p < 0.001$) (Фиг. 33).

Подобни резултати се наблюдават и при наличието на АА при ПМ, където наличието на този рисков фактор при починалите пациенти е свързан със значително по-голяма тежест на инсульта ($p < 0.001$) (Фиг. 34).



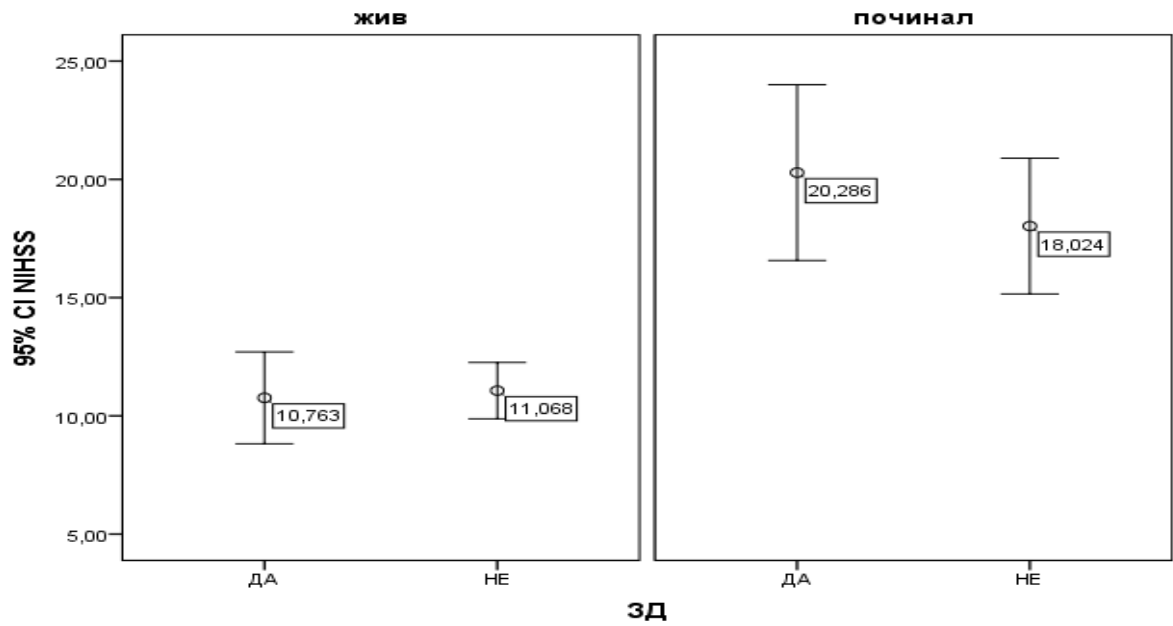
Фиг. 33. Средна стойност на NIHSS при постъпването според изхода от заболяването и наличието на ХБ.



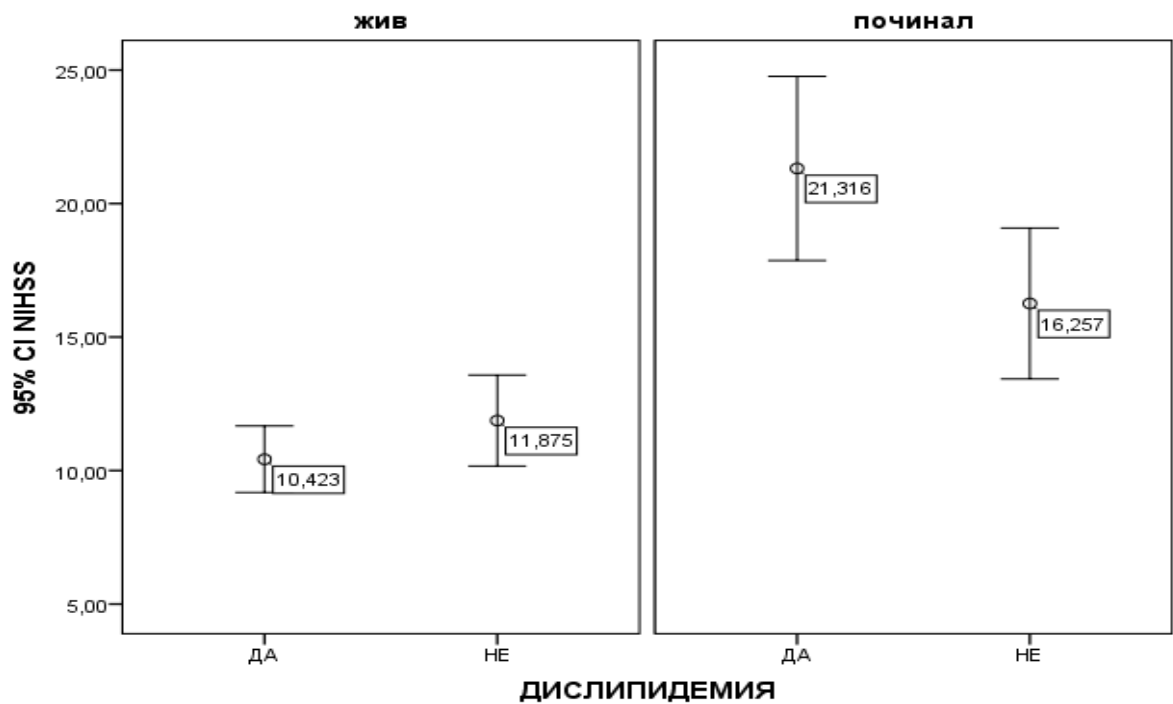
Фиг. 34. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изхода от заболяването и наличието на АА при ПМ

При наличието на ЗД, инсулта има два пъти по-голяма тежест при починалите пациенти ($p < 0.001$) в сравнение с живите, но не се установява съществена разлика в групата на живите между наличието и липсата на рисковия фактор. Тази тенденция се установява в изследователската и контролната група (Фиг. 35).

При наличието на ДЛ се установяват две тенденции. Първо, тежестта на инсулта при пациентите с ДЛ, които са починали, е повече от два пъти по-голяма в сравнение с живите пациенти ($p < 0.001$). Второ, в групата на починалите пациенти се установява съществена разлика в тежестта на инсулта според липсата и наличието на рисковия фактор ($p < 0.05$) (Фиг. 36)



Фиг. 35. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изхода от заболяването и наличието на ЗД



Фиг. 36. Средна стойност на NIHSS при постъпване според изхода от заболяването и наличието на ДЛ

4.3. Корелационен анализ между тежестта на инсулта и рисковите фактори при наличие на подлежащо онкологично заболяване

На табл. 6 е представен мултирегресионен анализ, който показва зависимостта между тежестта на инсулта, измерена чрез NIHSS и някои рискови фактори при пациенти с активно онкологично заболяване.

Табл. 6 Мултирегресионен анализ между тежестта на инсулта и рисковите фактори при наличието на активно онкологично заболяване

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	P value
	B	Std. error	Beta		
ХБ	-5.552	2.222	-0.322	-2.499	0.016
Дислипидемия	-5.059	2.241	-0.299	-2.257	0.028
Клинично известен предходен инсулт	-7.196	2.869	-0.323	-2.508	0.015
Стволова локализация на инсулта	3.088	1.320	0.303	2.340	0.023

От представените резултати на табл. 6, се установява, че най-силна връзка с тежестта на инсулта при пациенти със злокачествени заболявания има при наличието на предходен, клинично известен исхемичен или хеморагичен, инсулт (-0.323), наличието на артериална хипертония (-0.322) и стволова локализация на инсулта (0.303).

5. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. Рискови фактори за поява на остър мозъчен инсулт при онкоболни с установена онкологична диагноза до шест месеца преди мозъчният инсулт.

5.1.1 Некоригируеми рискови фактори

При изследване характеристиките на пациентите в двете групи по отношение на некоригируемите рискови фактори не се забелязва значима статистическа разлика. По отношение на възрастта в изследователската група средно тя е 69,1 години, а за контролната група – 70,7 години; разпределението по пол е относително идентично в двете групи – 56,60% мъже в изследователската група спрямо 55,80% в контролната. Спрямо вида на острия мозъчно-съдов инцидент също не се забелязва статистически значима разлика, когато се разглеждат исхемични мозъчни инсулти (89,00% спрямо 86,30%), хеморагични инсулти (11,00% спрямо 11,60%), в контролната група са наблюдавани два случая на субарахноидален кръвоизлив, а в изследователската – четири случая на исхемичен мозъчен инсулт със засягане на множествени територии. Описаните честоти на мозъчно-съдови инциденти съответстват на данните докладвани от НЦОЗА. Средната възраст за поява на исхемичен инсулт в двете групи е относително идентична (70,16г. спрямо 70,39г.). Значима разлика има при сравнението на средната възраст на пациентите спрямо различните типове мозъчно съдови инциденти – при кохортата на онкологични пациенти с ХМИ тя е средно 60,2г, докато при контролната група средната възраст е 73г ($p=0,005$). Имайки предвид по-тежката инвалидизация и по-голямата честота на летален изход при пациенти с хеморагичен инсулт в дългосрочен план, разликата от 13 години между двете групи е значима. Все по-голямата група на хора живеещи с активна онкологична диагноза и по-дългата преживяемост на същата, се очаква увеличаване на броят на онкологично болни с ХМИ.

5.1.2 Коригируеми рискови фактори

Основните коригируеми рискови фактори за появата на остър мозъчно-съдов инцидент при пациенти с активно раково заболяване не се отличават от класическите рискови фактори за инсулт. Проследявайки различните рискови фактори при всички болни се откри, че рисковият фактор с най-голяма честота при наблюдаваните пациенти е хипертоничната болест (74.4 %), следван от пациентите с ДЛ (60.7 %) и предходни инсулти (спрямо данните от образната диагностика) (57.0 %). От придружаващите заболявания най-малък относителен дял са периферните съдови заболявания (11.6 %) и

ХБН (13.7 %). Получените резултати са в съответствие с резултатите от други проведени изследвания в световната литература (Navi BB., et al, 2018). Рисковият профил на двете сравнени групи е до голяма степен идентичен, като не се откри статистически значима разлика нито в броят, нито в честотата на основните рискови фактори в двете групи. Сравнителният анализ на данните открива по-висока честота на хипертоничната болест (в общата популация на пациенти без инсулт е средно при 44.2% от болните) [Wolf-Maier K., et al, 2003]. За ДЛ-та и останалите фактори сравнителният анализ показва идентичност с общата популация. ДЛ-та в България продължава да по-казва сравнително висока честота – 66.7% при жените и 69% при мъжете, но по-ниска в сравнение със страните от западна Европа, където е докладвана при до 86% от населението [Borissova AM., et al 2015; Kotseva K., et al, 2016]

Измежду изброените рискови фактори, хипертоничната болест е коригируемият рисков фактор, наличието на който, в комбинация с подлежащо онкологично заболяване, се свързва с 2,51 повишен риск (OR) от поява на мозъчен инсулт в изследваната популация. В проучване на Feigin VL et al от 2013г се показва намаление на общата честота на сърдечно-съдови инциденти (включително мозъчно – съдови) с до 30% (Feigin VL., et al, 2013). В изследователската група честотата на ХБ е 70.9%, което показва значима разлика спрямо контролната група възлиза на 81,1%. ($p = 0.043$). Това демонстрира, че макар и честотата на ХБ да е по-ниска при пациентите с онкологично заболяване, остава най-чест рисков фактор за поява на инсулт.

Резултатите на настоящото проучване показват значително по-ниски стойности на честотата на предсърдно мъждене (ПМ) в изследователската група (28,60%) в сравнение с контролната група (41,10%). Разликата е статистически значима ($p=0,025$), като при пациентите в контролната група се установява значимата връзка между ПМ и появата на ИМИ (OR=1.21 (1.001-1.467); $p=0.036$). Въпреки относително по-ниската честота в изследователската група, ПМ остава рисков фактор за появата на исхемични инциденти. Рутинното провеждане на електрокардиография може да диагностицира ритъмно-проводни нарушения, свързани с повишен риск от мозъчно-съдови инциденти.

В двете групи, представени в дисертационният труд, ДЛ се открива с честота средно 60,70%. В изследователската група честотата е 53,90%, а в контролната – 73,70%. Тази разлика е статистически значима ($p=0,001$), а наличието на това заболяване е свързан с 1,7 по-висок риск от инсулт (OR 1,75; $p<0.001$). Наличието на ДЛ-та като самостоятелно заболяване повишава риска от сърдечно-съдови заболявания като атеросклероза, периферни съдови заболявания, както и коронарни атеросклеротични

изменения [Pappan N, et al, 2021]. Всяко едно от тези усложнения значимо влошава качеството на живот на пациентите, повишава инвалидизацията и риска от летален изход [Miller M., 2009; Farhat A., et al, 20016]. Многократно са разглеждани различните механизми за появата на ДЛ, като влияние на околна среда, генетични фактори, диетичен режим, липсата на активно движение [Elaine M, et al, 2008]. В нашето проучване се забелязва тенденция за статистически по-ниска честота за проява на рисков фактор за поява на инсулт при пациенти с активно онкологично заболяване.

Захарният диабет от своя страна тежко нарушава трофиката и функцията на всички органи и системи при лош контрол [Lotfy M., et al, 2017]. Самостоятелно може да бъде тежък рисков фактор за периферни и сърдечно-съдови заболявания, развитие на атеросклероза, диабетна полиневро- и -ангиопатия, които от своя страна могат да допринесат за появата на мозъчно-съдови инциденти.

Наличието на предходни инсулти не се различава съществено в двете изследвани групи, като честотата на тези, диагностицирани с методите на образната диагностика е по-голяма, спрямо клинично известните инсулти. Наличието на предходни инсулти се явява рисков фактор за развитието на пореден инсулт, но без оглед на злокачественото заболяване (OR=1.4 (0.850-2.311); $p < 0.05$). Тази липса на връзка за появата на поредни инсулти при пациенти в двете групи, показва, че наличието на основните рискови фактори в комбинация и независимо един от друг довеждат до поява на субклинични инсулти, които в голяма част от случаите в двете групи се установяват с образни данни, без да има клинични данни за преживян мозъчно-съдов инцидент. Наличието на множество „тихи“, субклинично протекли инсулти довеждат до изчерпване пластичните възможности на мозъка и в последствие водят до развитие на съдова деменция. В клиничната популация на пациентите с онкологични заболявания, наличието на преживени мозъчни инсулти към момента на диагностицирането на онкологичното заболяване, показва, че специфичните за раковите заболявания механизми водещи до появата на мозъчни инсулти биха могли активно да променят соматичният и неврологичен статус на пациентите, при липса на ранна диагностика, профилактика и превенция [Rogers LR., 2010; Adams NP., 2019; Aloizou AM., et al, 2020].

5.2. Връзка между основните рискови фактори и появата на остър мозъчен инсулт при пациенти с и без поставена онкологична диагноза.

Некоригируемите рискови фактори остават неизменна част от рисковият профил на пациентите за поява на остър мозъчно-съдов инцидент. Както бе упоменато, в

характеристиките на пациентите в двете групи по тази категория фактори, съществени разлики няма. Това потвърждава важноста за стриктен контрол на модифицируемите рискови фактори при всички пациенти, попадащи в рисковите групи за поява на остри мозъчно-съдови инциденти, а именно пациенти с ХБ, ДЛ, ПМ, ЗД. Единствено в групата на пациенти с онкологично заболяване и хеморагичен инсулт се забелязва статистически значима разлика във възрастта за поява на съдовия инцидент. Интрапаренхимните кръвоизливи често са причинени от уникални механизми, които не се срещат в общата популация – вътретуморни кръвоизливи и коагулопатии свързани с подлежащото онкологично заболяване; възможно е появата на кръвоизлив свързан с левкостаза при пациенти с левкемия [Velandar, AJ, et al, 2012]. В изследователската група бяха наблюдавани общо 20 пациента (11% от цялата група) с интрапаренхимен кръвоизлив. От тях има четири пациента с вътретуморен кръвоизлив (20%) и 16 с интрапаренхимен кръвоизлив извън тумор или метастаза.

В нашето проучване при сравнителният анализ се установи, че пациентите с подлежащо онкологично заболяване и инсулт имат значимо по-тежък инсулт, сравнено спрямо скалата NIHSS ($p=0,043$). В изследователската група средната стойност по NIHSS е 13,319т., а в контролната – 11,505т. В проведеното проучване бе проследена честота на рисковите фактори в двете групи. В изследователската група бяха открити 28 пациента (15,3%) без нито един установен рисков фактор – ХБ, ПМ, ЗД, ДЛ. В контролната група без установени рискови фактори бяха 4 пациента (4,3%). Съотношението на шансовете (OR) за поява на остър инсулт при липса на рискови фактори в групата на онкоболните в сравнение с контролната група на пациенти без онкологично заболяване е 4,0. Това сравнение е направено само по показателите поява на мозъчно-съдов инцидент и подлежаща онкологична диагноза, което следва да покаже, че изолирано наличието на установена онкологична диагноза може да се интерпретира като самостоятелен рисков фактор за поява на мозъчно-съдов инцидент. И при двете групи пациенти, жените са с по-голяма тежест на инсулта, като не се установява връзка между NIHSS и възрастта на пациентите, както и с продължителността на болничния престой. И в двете групи пациенти, появата на хеморагичен инсулт е обвързана с по-голяма тежест на инсулта, ($p=0,013$), като при онкологичните пациенти с хеморагичен инсулт неврологичният дефицит, сравнен чрез NIHSS-скалата е значимо по-висок – 19,75т спрямо 16,545т в групата на пациенти без активно онкологично заболяване ($p=0,33$). След сравнителен анализ спрямо съдовата територия на мозъчния инсулт се забелязва тенденция за по-голяма тежест на хемисферните инсулти спрямо тези в територията на вертебро-

базиларната система. Хеморагичните мозъчни инсулти остават с по-голяма тежест в изследователската група – 19,25т. по NIHSS в сравнение с 15,55т. по NIHSS в контролната група. В субпопулацията на онкологични пациенти с исхемични мозъчни инсулти с множествена локализация (различни съдови територии) се отбелязва тенденция за съпоставими стойности на NIHSS дори в сравнение с хеморагичните инсулти в същата популация (19,25 спрямо 20,00). В представената литература, наличието на активно онкологично заболяване се свързва с поява на инсулти в множествени съдови територии и инсулти с криптогенна етиология. В настоящият труд бе отбелязана при четирима пациента (2%) от изследователската група бяха наблюдавани инсулти в множествени съдови територии. Пациенти без установени рискови фактори представляват 15% от изследователската и 4% от контролната група . Поради начина, по който е структурирана скалата NIHSS, се забелязва тенденция за по-висока тежест на инсултите, засягащи лявата хемисфера, макар и честотата на дяснохемисферните инсулти да е по-голяма (фиг 2., и фиг 23).

Сравнявайки коригируемите рискови фактори в настоящият труд, се установява, че в изследователската група няма значима разлика в тежестта на инсулта спрямо NIHSS при пациенти с и без подлежаща ХБ (13,217 спрямо 13,566). В тази група се откроява тенденцията, че наличието или не на хипертония при онкологичните пациенти не допринася за по-голяма тежест на инсулта. В контролната група, пациентите без установена хипертония са с по-тежки инсулти (13,056 по NIHSS спрямо 11,133). Тази разлика може би се дължи на факта, че при част от пациентите, с известна ХБ се провежда и съответната антихипертензивна терапия, която има своя протективен ефект върху появата на исхемични мозъчни инсулти.

В нашето изследване се установява, че при пациенти с активно онкологично заболяване основният коригируем рисков фактор е хипертонията е със значимо по-ниски стойности от контролната група. При изследването на корелационният анализ се очертава тенденция за по-голяма тежест на инсулта (изчислена чрез NIHSS) при комбинирането на ХБ с подлежащо онкологично заболяване. Имайки предвид това, оптималният контрол на кръвното налягане трябва да е една от целите на мултидисциплинарните екипи, полагащи грижи за онкологичните пациенти. От друга страна отново се подчертава важността на подлежащото онкологично заболяване като отделен рисков фактор за появата на остри мозъчно-съдови инциденти (15% от пациентите в изследователската група са без рискови фактори).

Честотата на ДЛ-та в изследователската група е значимо по-ниска, но при корелационният анализ изпъкват данните, че комбинацията на ДЛ с подлежащо онкологично заболяване води до 2,99 по-висок риск за инсулт (OR). Това е още един фактор, който, макар и с относително по-ниска от общата честота, трябва да се вземе под внимание и да бъде внимателно проследяван при менажирането на тези болни.

В нашето проучване, се установи, че наличието на ПМ води до по-висока тежест на неврологичният дефицит и при двете групи пациенти, като комбинацията на ПМ и подлежащо онкологично заболяване води до статистически значимо по-тежки инсулти в сравнение с контролната група (14,315 спрямо 12,231). Това подчертава за важността на този коригируем рисков фактор, както и повишеното му значение при субпопулацията на пациенти с подлежащо онкологично заболяване.

5.3. Препоръки за диагностицирането, менажирането и проследяването на онкологични пациенти с мозъчно-съдов инцидент.

5.3.1. Диагностициране на остри мозъчно-съдови инциденти при онкологични пациенти.

Диагностицирането на острите инсулти при онкоболни следва правилата и насоките за всички пациенти, разписани в Националният консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчно-съдовите заболявания, който е изграден в съответствие с всички препоръки и насоки на American Heart Association и American Stroke Association и следвайки препоръките за добра медицинска практика [Powers WJ., et al, 2019].

Ранната диагностика на острите инсулти е задължителна предпоставка за адекватното лечение, като е важно да бъдат разпознати началните симптоми, за изграждането на пълноценен терапевтичен и диагностичен план. При онкоболните има специфични механизми, свързани с подлежащото онкологично заболяване, които могат да доведат до появата на остър инсулт и да влошат протичането му. ОМИ са спешно състояние, изискващо бърза диагностика, хоспитализация и лечение, като е общовалидна концепцията Времето е мозък, въведена от World Stroke Organisation, отчитайки значимостта на спешният порядък за установяване на острия инцидент. Недиагностицираните мозъчно-съдови инциденти (silent strokes) при онкоболните могат значимо да влошат инвалидността им, поради което появата на всякаква нова неврологична симптоматика трябва да бъде изследвана, диагностицирана и проследявана внимателно.

Когато има наличие на остро появила се неврологична симптоматика в рамките на болнично заведение (при лечение и диагностициране на онкологично или друго съпътстващо заболяване), трябва приоритетно да се извършат допълнителни образни, клинични и лабораторни изследвания за установяване на етиологията на симптоматиката. При субпопулацията на онкологичните пациенти се използват протоколи за диагностика, позволяващи своевременно специфично лечение на пациента. То следва да продължи в структури по интензивно лечение на неврологичните заболявания, отделения за лечение на остри мозъчни инсулти или в специализирани отделения за лечение на онкологичните заболявания под стриктен контрол от невролог и екипа на клиниката. Диагностичният процес включва анамнеза за подлежащото онкологично заболяване, придружаващ коморбидитет – коригиреми рискови фактори, провеждано специфично лечение на пациентите, информация за настъпването на неврологичната симптоматика, както и кратък неврологичен статус, насочващ специалистите невролози.

5.3.2. Менажиране на остри мозъчно-съдови инциденти при онкологични пациенти.

Напредъка в скрининга, проследяването и лечението довеждат до все повече пациенти, с повишена петгодишна преживяемост след установяването на онкологично заболяване [Jemal A., et al, 2017]. Тази повишена преживяемост увеличава броя пациенти, изложени на повишен риск от мозъчни инсулти [Navi BB., et al, 2018]. Натрупващата се с годините научна информация от проследяването на пациентите, както и проведените аутопсионни протоколи, променя фокуса на учените, занимаващи се с проблема, от лечението и превенцията на венозните тромботични инциденти, към по-драматичните артериални [Mandala M., et al, 2010]. Въпреки това интимните механизми на процесите остават недоуточнени. При популацията на пациенти без установена онкологична диагноза, стратегиите за лечение на исхемичните инсулти са многократно уточнявани и допълвани, отразявайки настоящи проучвания и опит, но оптималните стратегии за превенция и активно лечение при онкологични пациенти все още не са дефинирани [Георгиев К., 2021; Hsu JY., et al 2019].

Новодиагностицираните онкоболни се свързват с повишен кратко- и дългосрочен риск от инсулт и последващи нови мозъчно-съдови инциденти, макар и интимните механизми за този повишен риск да остават недостатъчно дефинирани, включвайки ролята на подлежащият тумор, биохимичните и ензимните му свойства и самото специфично лечение на онкологичното заболяване. Диспансеризирането и

проследяването на онкологични пациенти, трябва да е свързано с внимателно проследяване не само на соматичният, но и неврологичният статус на пациента. Влошаването на общото състояние на пациента може да се дължи на последващи мозъчно-съдови инциденти, чието ранно диагностициране и лечение може да подобри преживяемостта на пациента и качеството му на живот. Лекуващият екип, включващ общопрактикуващият лекар и вътреболничният персонал, трябва да следят за стриктното изпълнение на профилактичните и превантивни мерки за предотвратяването на последващи остри мозъчно-съдови инциденти.

При поява на нова неврологична симптоматика е необходимо придържане към националните и световни консенсуси за диагностика и лечение на острите мозъчно-съдови инциденти.

Внимателното проследяване и лечение на коригируемите рискови фактори е основно звено в превенцията на мозъчни инсулти. Това налага мултидисциплинарен подход към тези пациенти, при които освен основните рискови фактори се наслагват и допълнителни, свързани със спецификата на онкологичните заболявания. Трябва да се има предвид, че приложението на определени химиотерапевтици може значимо да повиши риска от последващи инсулти, а приложението на лъчелечение в областта на главата и шията да влоши съдовият статус в облъчваните територии [Arthurs E., et al, 2016]. В настоящето проучване бяха включени три пациента с проведена лъчетерапия в областта на главата и шията, като при тримата е наблюдаван исхемичен мозъчен инсулт, което не позволява статистическа значимост на резултатите. Обхванати са 33 пациента с проведена химиотерапия, но многообразието на използваните химиотерапевтици и режими на приложението им не позволява статистическа значимост на резултатите.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В хода на настоящето проучване и откритите корелационните зависимости между онкологичните заболявания и появата на остри мозъчно-съдови инциденти се опитахме да отговорим на няколко въпроси, свързани с рисковите фактори за поява на инсулт в тази популация пациенти, тежестта на инсулта и леталният му изход. Бяха обработени ретроспективно общо 277 пациента, разпределени в две групи – изследователска група, пациенти с установено онкологично заболяване в момента на хоспитализацията или в предходните шест месеца, с 183 пациента (80 жени, 103 мъже) и контролна група, без установено онкологично заболяване, с 96 пациента (43 жени, 53 мъже). Установяват се разлики в честотата на рискови фактори между изследователската група и контролната група. Също така се установяват статистически значими корелационни зависимости между наличието на рисков фактор, активно онкологично заболяване и тежестта на инсулта. Установяваме значимо по-ниска средна възраст за поява на хеморагичен инсулт в изследователската група, статистически значимо по-висока смъртност, по-ниска честота на артериалната хипертония, ДЛ-та и ритъмно-проводните нарушения в изследователската група. Установихме, че тежестта на инсулта, оценена със скалата NIHSS, е съществено по-висока в изследователската група при изписване. Установихме, че смъртността в изследователската група е три пъти по-висока от тази в контролната група (31% спрямо 11,5%). И в двете групи пациенти жените са с по-голяма тежест на инсулта, като не се установява връзка между стойността на NIHSS, възрастта на пациентите и продължителността на болничният престой. Ние установихме по-високи стойности на NIHSS при хеморагичните инсулти, в сравнение с исхемичните, като тази разлика е значима в изследователската група. Потвърдихме, че наличието на АА при ПМ води до по-голяма тежест на инсулта и при двете групи пациенти, като комбинирането на ритъмно-проводни нарушения или периферни съдови заболявания с подлежащо онкологично заболяване значимо повишава тежестта на неврологичния дефицит.

Разпределението на основните рискови фактори и при двете групи пациенти отговаря на популационното им разпространение в нашата страна. Самостоятелното наличие на някои от коригируемите рискови фактори не променя тежестта на инсулта или честотата на леталния изход, но комбинирането им с подлежащо онкологично заболяване значимо влошава протичането и изхода на острите мозъчно-съдови инциденти.

7. ИЗВОДИ

Въз основа на резултатите от настоящото проучване може да се направят следните изводи:

1. Разпределението на некоригируемите рискови фактори в изследователската група и контролната група е идентичен. Единствено разлика се отбелязва при средната възраст за поява на ХМИ (средно 60,2г за изследователската група спрямо 73 години за контролната група).

2. Най-честият коригируем рисков фактор при всички пациенти е ХБ, следвана от ДЛ. В изследователската група честотата на хипертоничната болест, ритъмно-проводните нарушения, ДЛ, са с по-ниска честота от същите в контролната група.

3. Наличието на ИМИ при пациенти с подлежащо онкологично заболяване се свързва с повишен риск от неблагоприятен изход. От пациентите в изследователската група починали са 30.8 %, докато в контролната група смъртността е 11.5%.

4. В изследователската група 60% от пациентите имат образни данни за мултиинфарктна енцефалопатия към момента на хоспитализацията, без известна анамнеза за предходни мозъчни инсулти. Пациентите с мултиинфарктна енцефалопатия и подлежащо онкологично заболяване имат по-тежък неврологичен дефицит при настоящата хоспитализация.

5. Пациентите с подлежащо онкологично заболяване имат по-тежки инсулти в сравнение с контролната група, сравнено със скалата NIHSS. Спрямо пола, жените са с по-голяма тежест на инсулта и в двете групи. Спрямо вида на инсулта, и в двете групи пациентите с ХМИ имат значимо по-тежък неврологичен дефицит.

8. ПРИНОСИ

Оригинални научно-приложими приноси

1. За първи път у нас е анализирана появата на остър мозъчно-съдов инцидент при онкологично болни, основният рисков профил на пациентите, тежестта и протичането на инсулта.
2. За първи път у нас е доказана връзката между комбинирането на основните рискови фактори за поява на мозъчно-съдов инцидент и подлежащо онкологично заболяване за по-тежкия неврологичен дефицит и повишената смъртност в следствие на инсулта.

Приноси с потвърдителен характер

1. Установи се по-ниската честота на основните рискови фактори за поява на инсулт (ХБ, ЗД, АА при ПМ) при групата на пациентите с онкологична диагноза, спрямо пациентите в контролната група
2. Установи се неблагоприятното въздействие при комбинирането на който и да е от основните рискови фактори с подлежащо онкологично заболяване, спрямо тежестта на инсулта оценена по скалата NIHSS
3. Потвърждава се повишената смъртност на онкоболни с остри мозъчно-съдови инциденти.

9. ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Кристиян Георгиев, „Исхемични инсулти при онкологични пациенти – лечение и предизвикателства“, Варненски медицински форум, том 10, 2021, брой 2, 7-14стр
2. Кристиян Георгиев, „Лъчелечение и последващ риск от исхемични инсулти“, Варненски медицински форум, том 10, 2021, брой 2, 14-20стр
3. Georgiev K. Frequency and prognostic factors of occult cancer in ischemic stroke: a literature review. KNOWLEDGE INTERNATIONAL JOURNAL.
<http://www.ikm.mk/ojs/index.php/kij>