

НЕВРОЛОГИЯ И СМЕЖНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ СПЕЦИАЛЬНОСТИ

Оценка патофизиологических подтипов ишемического инсульта и лечебная тактика

В.В. Бояринцев¹, И.Е. Каленова¹,
В.И. Шмырев^{2,3}, В.Н. Ардашев¹, А.В. Ядчук¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ,

²«Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ,

³ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» УД Президента РФ

Статья содержит новую информацию об организации помощи больным ишемическим инсультом. Предложена оригинальная методика дифференцированной оценки патофизиологических подтипов ишемического инсульта и система лечебных и реабилитационных мероприятий.

Разработка таких подходов позволяет дифференцированно проводить интенсивную терапию нарушений мозгового кровообращения, в том числе тромболитическую и ангиопластику церебральных артерий. Предложена методика назначения терапевтических препаратов соответственно подтипам ишемического инсульта и значимым симптомокомплексам и ранжирования по степени их эффективности.

Ключевые слова. Ишемический инсульт, патофизиологические подтипы инсульта, лечение инсульта

In the article there is a new information on the organization of medical aid to patients with the ischemic stroke. A new original technique for the differentiated evaluation of pathophysiological subtypes of the ischemic stroke as well as the system of curative and rehabilitative measures are presented too.

With such approaches one can have a differentiated intensive therapy for patients with brain circulation disorders, including thrombolysis and angioplasty of cerebral arteries. A new technique, proposed by the authors, for prescribing therapeutic preparations takes into account the subtype of the ischemic stroke, important symptomocomplexes and ranks them according to their effectiveness.

Key words: ischemic stroke, pathophysiological stroke subtypes, stroke treatment

Ишемический инсульт — одно из тяжелейших заболеваний современного человека. Ежегодно в мире 15 млн человек переносят инсульт, в результате которого 5 млн умирают, а 5 млн утрачивают функциональную самостоятельность [11]. В России ежегодно регистрируется более 450 тыс. больных инсультом [2, 5]. Тяжелая утрата функциональной состоятельности у лиц, перенесших инсульт, обуславливает серьезность этой проблемы [3, 8, 10, 12].

Концепция гетерогенности ишемического инсульта, разработанная акад. РАМН Н.В. Верещагиным и его учениками [1, 5], является одним из подходов для выработки индивидуальных программ лечения больных ишемическим инсультом. Выделение подтипов ишемического инсульта — атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного, гемодинамического — по типу гемореологической окклюзии является выдающимся достижением отечественной неврологии, предусматривающим дифференцированную оценку всех возможных вариантов у каждого больного, что по сути является задачей дифференциальной диагностики и подхода к целенаправленной терапии [5]. В зарубежной литературе наибольшее распространение получила система TOAST [9], суть которой состоит в выделении атеротромботического, кардио-

эмболического, лакунарного и смешанного подтипов ишемического инсульта.

Выделение подтипа инсульта является основой лечебной тактики — создания индивидуальных лечебных и реабилитационных программ для каждого пациента. Дебют заболевания, связанный с различными причинами — атеротромбозом, кардиоэмболией, метаболическими расстройствами, нарушениями гемодинамики — требует тщательной оценки и дифференцированной терапии. Так, назначение тромболитической терапии при лакунарном и гемодинамическом инсультах следует считать нецелесообразным, а использование препаратов, снижающих сократительную функцию миокарда (бета-адреноблокаторы), при гемодинамических инсультах противопоказано [4]. Эти положения действуют на протяжении всего острого периода болезни. В последующем течение ишемического инсульта имеет свои общие закономерности и исход, зависящий от тяжести, объема поражения мозга, сопутствующих заболеваний, развивающихся осложнений и опыта врачей. Создание баз данных по особенностям клинических проявлений заболевания, осложнениям и исходам ишемического инсульта, рассчитанных на применение в отечественных лечебных учреждениях, — один из путей реше-

ния проблемы подбора целенаправленной превентивной терапии ишемического инсульта.

Материалы и методы

В исследования были включены 385 пациентов с атеротромботическим, лакунарным, кардиоэмболическим, гемодинамическим инсультами, из них умерли 62 человека. Наибольшую группу составили больные с атеротромботическим инсультом (150 человек), в нее вошли больные с наличием четкой морфологической картины атеротромботического поражения головного мозга по данным компьютерной томографии (наличие атеросклеротических бляшек в мозговых артериях в сочетании с очагами ишемического поражения мозга). В группу лакунарного инсульта вошел 61 человек с легким течением болезни, быстрой динамикой регресса клинических проявлений и очаговым поражением мозга, не превышавшим 3–5 мм. В группе кардиоэмболического инсульта было 94 человека, у которых инсульт возник внезапно, сопровождался тяжелым течением, у всех пациентов отмечались тяжелые нарушения ритма сердца и проводимости.

В группу больных с гемодинамическими инсультами вошли 80 человек, у которых диагностировалась тяжелая сердечно-сосудистая патология, сопровождавшаяся выраженной недостаточностью кровообращения.

В основу диагностики ишемического инсульта в нашем исследовании положены методики нейровизуализации и определение объема инфарктированного мозга (в см³) по данным компьютерной томографии, выполненной при поступлении больных в клинику. Всем больным были выполнены дуплексное исследование магистральных артерий головы и трансторакальная эхокардиография. Лабораторные признаки включали исследование липидного обмена, показатели коагулограммы и развернутый спектр биохимических исследований. Клинические признаки первых дней болезни, сведенные в базу данных для ЭВМ, представляли клинический опросник, в котором качественные признаки оценивались бинарным кодом, а количественные признаки — их абсолютным значением.

Классификация больных выполнена с использованием клинических критериев путем экспертной оценки тремя специалистами отделения.

Известно, что наиболее удачной моделью дифференциальной диагностики следует считать дискриминантный анализ, который рассматривает каждый признак болезни по отношению к множеству заболеваний, при этом признаки ранжируются по степени их значимости. Кроме того, учитывается связь между всей совокупностью признаков, вошедших в дискриминантное уравнение [6, 7].

Дискриминантная функция может быть описана уравнением, которое в данном примере составлено для четырех дифференцируемых состояний, которое имеет вид:

$$y_{1-4} = a_{1-4} \times x_1 + a_{1-4} \times x_2 + a_{1-4} \times x_3 \dots + a_1 \times x_i + k,$$

где y_{1-4} — дискриминантный показатель четырех рассматриваемых состояний, наибольший из которых соответствует первому по рангу рассматриваемому состоянию;

a_{1-4} — весовые коэффициенты дискриминантной функции для каждого из четырех рассматриваемых состояний;

x — абсолютная величина признака, оцениваемая у больного;

k — коэффициент дискриминантного уравнения.

В результате решения дифференциальных уравнений врач будет иметь четыре расчетных дискриминантных показателя, наибольшая величина из которых будет соответствовать наиболее вероятному заболеванию, а второй и третий показатели по рангу оценивают вероятность возникновения других состояний.

Результаты и обсуждение

Для математического анализа использовались все признаки истории болезни. В результате математической обработки получено решающее правило дифференциальной диагностики рассматриваемых состояний, позволяющих с точностью 90,6% выполнить поставленную задачу. В табл. 1 приведены 19 наиболее значимых дифференциально-диагностических клинических признаков, которые ранжированы по критерию Фишера, по степени их дифференциально-диагностической значимости. Каждый признак получает свой весовой коэффициент по отношению к каждому из рассматриваемых вариантов инсульта. Наибольшее абсолютное значение весового коэффициента a свидетельствует о приоритете признака в дифференциальной диагностике.

Первый признак — «наличие мерцания предсердий» имеет величину коэффициента a 172,7 ед. в группе больных с кардиоэмболическим инсультом, в других группах его значение от 21,2 до 32,4 ед., что в 5 раз меньше максимального значения. Данные результаты подтверждают важность мерцательной аритмии в генезе тромбоэмболических инсультов.

Второй признак — «фракция выброса», определяемая данными эхокардиографии. Приоритет этого признака принадлежит группе гемодинамического инсульта — 3,08 ед., при котором определяются наименьшие значения этого показателя.

Третий по значимости признак — «постишемические кисты», являющиеся морфологическим субстратом ранее перенесенных инсультов, имели наибольший приоритет в группе кардиоэмболического

Решающее правило дифференциальной диагностики патофизиологических вариантов ишемического инсульта (n=385)

Переменная	Весовые значения коэффициента «С» для дифференциальной оценки рассматриваемых состояний			
	атеротромботический инсульт	лакунарный инсульт	кардиоэмболический инсульт	гемодинамический инсульт
Мерцание предсердий (нет - 0, есть - 1)	31,233	32,496	172,776	21,200
Фракция выброса, %	4,109	3,994	4,674	3,086
Постишемическая киста, количество	21,724	13,180	27,588	16,694
Наличие аневризмы сердца (нет - 0, есть - 1)	- 4,309	- 1,545	3,520	6,145
Патологический нистагм (нет - 0, есть - 1)	- 2,504	1,097	3,517	- 0,794
Дизартрия (нет - 0, есть - 1)	- 4,273	- 5,179	- 10,212	- 2,248
Размеры ишемического очага, см ³	0,050	0,043	0,049	0,041
Нарушение координации в конечностях (нет - 0, есть - 1)	9,002	7,171	7,064	5,341
Облитерирующий атеросклероз сосудов ног (нет - 0, есть - 1)	2,768	2,127	1,499	3,611
Снижение интеллекта (нет - 0, есть - 1)	5,836	4,632	9,337	3,912
Линейная скорость крови во внутренней сонной артерии см/с	0,752	0,674	0,805	0,533
Возраст, годы	0,918	0,942	0,953	0,804
Инфаркт миокарда в анамнезе (нет - 0, есть - 1)	- 3,893	- 3,822	- 2,048	0,488
Желудочковая экстрасистолия (нет - 0, есть - 1)	9,558	9,212	15,319	5,995
Нарушение функции тазовых органов (нет - 0, есть - 1)	15,297	14,127	15,223	10,392
СОЭ крови, мм/ч	- 0,141	- 0,158	- 0,184	- 0,039
Снижение уровня сознания (нет - 0, есть - 1)	- 7,365	- 4,298	- 4,095	- 8,022
Инсульт в анамнезе (нет - 0, есть - 1)	- 3,071	- 3,983	- 5,444	- 1,632
Симптом Бабинского (нет - 0, есть - 1)	3,520	- 3,124	0,814	- 2,055
Константа	- 178,741	- 164,752	- 297,271	- 114,773

Таблица 1 инсульта – 27,5 ед и в группе атеротромботического инсульта 2 19,7 ед.

Наличие аневризмы сердца свойственно в первую очередь больным с гемодинамическим вариантом инсульта, что свидетельствует о связи кардиальной и церебральной гемодинамики в патогенезе гемодинамических расстройств.

Последующие признаки, вошедшие в уравнение, также вносят свой вклад в дифференциальную диагностику вариантов инсульта. Так, патологический нистагм наиболее выражен при кардиоэмболическом инсульте, что связано с наибольшим размером ишемического очага, а дизартрия присуща гемодинамическим инсультам. Нарушение координации движения в конечностях свойственно атеротромботическому инульту, облитерирующий атеросклероз сосудов ног – гемодинамическому инульту, а снижение интеллекта наиболее выражено у больных с кардиоэмболическим и атеротромботическим инультом.

Линейная скорость движения крови в наружной сонной артерии на стороне поражения вносит свой вклад в определение наиболее тяжелых поражений, свойственных тромбоемболическим и атеротромботическим инультам.

Следующие два признака «возраст» и «инфаркт миокарда» в анамнезе выделяют группу больных с гемодинамическими расстройствами.

«Желудочковые нарушения сердечного ритма», как и «мерцательная аритмия», выделяют группу кардиоэмболических инультов. «Расстройства тазовых органов» свойственны атеротромботическим и кардиоэмболическим инультам.

Общеклинические признаки «скорость оседания эритроцитов», «снижение уровня сознания», «инсульт в анамнезе», «симптом Бабинского» вы-

Таблица 2
Проверка точности решающего правила

Группа	Всего	Клинические варианты				Чувствительность, %
		атеротромботический инсульт	лакунарный инсульт	кардиоэмболический инсульт	гемодинамический инсульт	
Атеротромботический инсульт	40	37	3	0	0	92,5000
Лакунарный инсульт	35	6	27	1	1	77,1429
Кардиоэмболический инсульт	22	0	0	22	0	100,0000
Гемодинамический инсульт	14	0	1	0	13	92,8571
Всего ...	111	43	31	23	14	90,625
Специфичность, %	90	86	87	95	92	

деляют кардиоэмболический и гемодинамический инсульты.

Как сказано выше, в результате решения системы дискриминантных уравнений врач будет иметь четыре интегральных показателя, абсолютное максимальное значение которых будет относить пациента в группу соответствующего варианта течения инсульта. Мы предлагаем оценивать не один первый показатель приоритета, а всю совокупность расчетных величин, решая тем самым задачу дифференциальной диагностики и ранжирования возможных патогенетических вариантов. Для правильной выработки целенаправленной терапии необходимо оценивать как минимум 2–3 возможных варианта клинического течения ишемического инсульта.

При проверке решающего правила на группе контроля, состоящей из 111 человек, чувствительность метода составила 90%, специфичность – 90%, (табл. 2). Можно видеть, что диагностика атеротромботического инсульта имеет чувствительность 92,5 % и специфичность 86 %. Из 40 больных лишь 3 человека ошибочно ранжированы в группу лакунарного инсульта, а ошибочный диагноз атеротромботического инсульта был поставлен 6 пациентам с лакунарным инсультом.

Высокая чувствительность (100%) и высокая специфичность (95%) в выделении кардиоэмболического инсульта невольно заставляют заподозрить самостоятельный характер кардиоэмболического инсульта в отличие от других форм ишемического инсульта, что отмечают и другие авторы [4, 5].

Гемодинамический инсульт, сопряженный с тяжелой сердечно-сосудистой патологией, также претендует на самостоятельный вариант клинического течения болезни, в патогенезе которого лежит сердечная недостаточность.

Лечение ишемического инсульта с использованием результатов нашего исследования основывается на оценке каждого из лечебных воздействий по отношению к каждому из возможных подтипов ишемического инсульта. Мы разработали методику, по которой препараты или группа препаратов оцениваются по следующей схеме:

Группы препаратов и воздействий, ранжированных по разработанной методике

	Инсульт					Сахарный диабет	Артериальная гипертензия (неотолеруемая)	Выраженная артериальная гипотензия	Брадикардия (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада)	Острый инфаркт миокарда	Язвенная болезнь в обострении или неполной ремиссии
	атеротромботический	лакунарный	кардиоэмболический	гемодинамический	геморрагический инсульт						
Ацетилсалициловая кислота	3	2	3	2	0	2	1	1	2	3	0
Алтеплаза	3	1	3	1	0	2	0	2	2	3	0
Дипиридамол	3	3	3	2	0	1	2	0	1	0	0
Тиклид	3	2	3	2	0	1	1	1	1	3	0
Клопидогрел	3	2	3	2	0	1	1	1	1	3	0
Гепарин	3	2	3	2	0	1	0	1	1	3	0
Варфарин	3	2	3	2	0	1	1	2	2	3	0
Ксалерта	2	2	2	2	0	1	1	1	1	3	0
Продакса	3	2	3	2	0	1	1	2	2	3	0
Эналаприл	3	3	3	2	3	3	3	0	2	2	1
Ирбесартан	3	3	3	3	2	3	3	0	1	2	1
Бисопролол	2	2	2	1	2	1	2	0	0	1	1
Метопролол	2	2	2	1	2	1	2	0	0	2	1
Индапамид	1	1	1	0	1	0	2	0	1	1	1
Нимотоп	2	1	2	1	3	1	3	0	0	0	1
Ненаркотические анальгетики	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1
Амитриптилин	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Лидокаин	2	2	2	2	1	1	1	1	0	2	1
Неотон	2	2	3	3	1	1	1	2	1	3	2
Амиодарон	2	2	3	1	1	1	2	1	0	2	1
Аденоцин	2	2	3	3	1	1	1	1	1	2	1
Калия хлорид	2	2	3	3	2	2	2	2	0	2	1
Левосимендан	1	1	1	3	1	1	1	0	1	2	1
Глицин	3	3	3	3	2	1	1	1	1	1	1
Мексидол	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1
Церебролизин	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1
Гипотермия	2	2	2	2	1	1	1	1	1	2	1
Лечение мерцательной артерии (абляция)	2	2	3	3	1	1	1	1	2	2	1
ЭКС	2	2	2	3	1	1	1	2	3	2	1
Стентирование центральной артерии	3	0	3	3	1	1	2	2	1	0	1
Ранитидин	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3
Омес	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3

3 балла – наилучший лечебный эффект;
 2 балла – хороший лечебный эффект;
 1 балл – относительный лечебный эффект;
 0 баллов – препарат или воздействие противопоказаны.

В табл. 3 представлены группы препаратов и воздействий, ранжированных по разработанной методике по отношению к подтипам ишемического инсульта.

Приоритет применения соответствующих препаратов определяется суммой баллов, оцениваемых по отношению к возможным патогенетическим подтипам ишемического инсульта и их сочетаниям. Кроме патофизиологических подтипов, мы предлагаем проводить оценку ряда заболеваний и симптомокомплексов, влияющих на выбор тактики лечения больных инсультом: возможность возникновения геморрагического инсульта, сахарный диабет, артериальную гипертензию и гипотензию, брадикардию и синдром слабости синусового узла, острый инфаркт миокарда, обострение язвенной болезни. Дозы препаратов, время применения и курс лечения определяются лечащим врачом. Данный подход реализован программой для ЭВМ, которая перебирает все возможные сочетания болезней по отношению к медикаментам и воздействиям, применяющимся в клинике. В результате ее использования врач будет иметь список медикаментов, ранжированных по степени эффективности. Другим достоинством программы является исключение препаратов, противопоказанных данному больному.

Заключение

Разработанный подход позволяет избежать назначения препаратов, противопоказанных при различных клинических патофизиологических подтипах ишемического инсульта и их сочетаниях. Следует отметить, что самая активная медикаментозная терапия при лечении ишемического инсульта уступает по активности комплексной программе реабилитационных мероприятий.

Полиэтиологичность ишемического инсульта, разнообразие патофизиологических подтипов развития заболевания исключают наличие единствен-

ных и патогномоничных по своей сути эффективных лечебных подходов. Клиническая картина инсульта, выражающаяся в двигательных, чувствительных, сенсорных, речевых расстройствах, сходна по своим проявлениям при различных патофизиологических подтипах заболевания. Однако этот факт не позволяет применять стандартное лечение для всех больных. Разработанный нами метод стратификации патофизиологических вариантов лечения позволяет индивидуализировать лечебные подходы к лечению пациентов и выбрать главные, приоритетные звенья в сложной многокомпонентной иерархии причин инсульта.

Литература

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта // *Инсульт: Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2003. – Вып. 9. – С. 8-9.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. // *Инсульт: Приложение к журналу неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2003. – Вып. 8. – С. 4-9.
3. В.И. Скворцова, М.А. Евзельман *Ишемический инсульт.* - Орел, 2006. – С. 5-12.
4. Скворцова В.И. // *Consilium medicum.* – 2011. – № 2. – С. 19-22.
5. Суслина З.А., Пирадов М.А. // *Под ред. З.А. Суслиной, М.А. Пирадова.* – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 288 с.
6. Фадеева Л.Н. *Теория вероятности и математическая статистика.* М.; ЭКСМО, 2006. 399 с.
7. Шведов А.С. *Теория вероятности и математическая статистика.* М., Изд. дом ГУ ВШЭ, 2005. 253 с.
8. Шмырев В.И., Васильев А.Ю. *Врач.* 2009. – № 4, С. 56-58.
9. Adams H.P., Davis P.H., Leira E. C. et al. // *Neurology.* – 1999; 53; 3: 126–131.
10. Addams L.R., del Zoppo G., Alberts M.J. et al. // *Stroke* 2007; 38: 1655–1711.
11. Deleu D., Inshasi J., Akhtar N. // *J. Neurol. Sci.* 2011 Jan 15; 300 (1-2): 142-7.
12. Nam H.S., Lee K.Y., Kim Y.D. // *Eur. J. Nevrol.* 2011 Sep; 18 (9): 1171-8.