

# Клинические детерминанты неврологического ухудшения при различных подтипах инсульта

Олексюк Н.В.<sup>2</sup>, Зудин В.В.<sup>2</sup>, Сычёва М.А.<sup>2</sup>, Куряченко Ю.Т.<sup>1</sup>

## Clinical determinants of neurologic worsening in various stroke subtypes

Oleksyuk N.V., Zudin V.V., Sychyova M.A., Kouryachenko Yu.T.

<sup>1</sup> Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

<sup>2</sup> Городская клиническая больница № 34, г. Новосибирск

© Олексюк Н.В., Зудин В.В., Сычева М.А., Куряченко Ю.Т.

С целью определения клинических детерминант неврологического ухудшения у больных с ишемическим инсультом и выделения их предикторов проведен ретроспективный анализ историй болезни 253 больных с первым в жизни инсультом и проведена оценка неврологического ухудшения в острый период инсульта.

With the purpose of clinical determinants definition of neurological deterioration in patients with an ischemic stroke and its prognostic value, the retrospective analysis of case records of 253 patients with first in a life stroke was carried out and the estimation of neurological deterioration of early period of an stroke was performed.

### Введение

Неврологическое прогрессирование течения церебрального инфаркта от нескольких часов до нескольких дней наблюдается довольно часто и выступает серьезной клинической проблемой. Частота случаев углубления расстройств сознания и степени двигательных нарушений различна и колеблется от 12 до 42%, по разным сообщениям [4], и патогенез этого явления окончательно не установлен [10, 12]. Раннее неврологическое прогрессирование (НП), по некоторым данным, встречается примерно у одной трети всех больных ишемическим инсультом и связано с неблагоприятным исходом [9–11, 13]. В представленной работе оцениваются прогностические факторы раннего неврологического ухудшения по данным исследования МРТ у больных инсультом. Совершенно очевидно, что к возникновению мозгового инсульта приводит одновременное воздействие нескольких факторов риска. Одни из них готовят инсультотенную ситуацию, а другие непосредственно включают механизм ее развития [2]. Следовательно, прогнозирование мозгового

инсульта должно быть многофакторным, а профилактика – индивидуальной [1, 3]

Ухудшение неврологических симптомов после острого инсульта всегда интересовало клиницистов. Для обозначения ухудшения употреблялись различные термины, такие как «прогрессирующий инсульт», «инсульт в ходу», или «эволюционирующий инсульт», наряду с различными концепциями временного профиля, но не имелось общепринятого определения этого клинического состояния [4]. Отчасти это было связано с отсутствием эффективного специфического лечения. Действительно, хотя использование гепарина повсеместно рекомендовалось, его эффективность у больных с ухудшением, связанным с острым ишемическим инсультом, оставалась противоречивой. Существует два способа улучшения кровотока: реканализация артерии и улучшение коллатерального кровотока системными стратегиями. Реканализация артерий достигается механически (хирургия – ангиопластика или стентинг) или тромболизисом. Однако многие артерии или не могут быть открыты, или имеют довольно протяженную окклюзию, поэтому повторная реканализация мо-

жет повлечь серьезные осложнения в виде реперфузионных кровотечений или отека мозга. Наряду с этим имеются доказательства, что манипуляции системной циркуляцией для увеличения церебрального кровотока оказывают терапевтический эффект и снижают ишемию мозга. Поэтому первой и наиболее важной целью должно быть увеличение кровоснабжения в ишемизированной зоне. И хотя антикоагулянты, антиагреганты и нейропротекторы приносят пользу, их использование, вероятно, ограничено, если имеется недостаточность перфузии. Отсюда становится понятным частое прогрессирование неврологической симптоматики, несмотря на адекватную медикаментозную терапию.

Несовершенство самого термина «ухудшение», спорность его зависит от крайней вариабельности времени начала неврологического осмотра. Если у больного нарастают явления гемиплегии спустя 2–3 ч после возникновения первых симптомов слабости, а затем стабилизация наступает через 2 ч, он классифицируется как имеющий ухудшение. Если же больной поступает в больницу через 5 ч после начала инсульта, его не рассматривают как имеющего ухудшение. Кроме того, ухудшение в течение первых часов часто имеет совершенно другое объяснение, чем ухудшение от 12 до 48 ч. К сожалению, часто трудно подсчитать имевшийся до осмотра врача неврологический дефицит и рассчитывать только на информацию от больного или его окружения. Существует три различные большие категории ухудшения: 1) соматические осложнения, особенно лихорадочные состояния, которые часто наблюдаются у больного и могут приводить к усилению ишемии мозга. Однако эти осложнения обычно не развиваются в первый день поступления; 2) отек мозга — осложнение, наблюдаемое обычно при большом инсульте, особенно при геморрагиях. Оно также отсрочено более чем на 1 день, и здесь характерными являются головная боль и загруженность; 3) постепенное или ступенчатое увеличение очагового неврологического дефицита на фоне сохранного сознания и без соматических осложнений. Данная

категория, признаки которой обычно начинаются в течение первого дня поступления, выступает предметом представленного исследования.

В настоящее время отмечают три фактора в качестве предикторов, объясняющих НП и значительное ухудшение: 1) наличие выраженного нарушения артериального кровотока, снабжающего ишемизированную зону; 2) хроническая гипертензия; 3) уменьшение частоты проходящих нарушений мозгового кровообращения, предшествовавших инсульту. Известно, что выраженный стеноз средней мозговой артерии является важным предиктором НП у больных, имеющих стриокапсулярные инфаркты [6]. Лакунарные инфаркты у большинства больных обусловлены окклюзией вследствие липогиалиноза или атероматоза сосудистой стенки, включая пенетрирующие артерии, снабжающие вовлеченную зону при малых глубоких инфарктах. Пенетрирующие артерии обычно считаются артериями с недостаточным коллатеральным потенциалом. Последние исследования с использованием современных МРТ-технологий показывают, что у больных с большей площадью поражения перфузионно-взвешенных изображений (ПВИ), чем диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ), развивается больший инфаркт и более выраженный клинический дефицит, чем у больных с открытыми артериями и без диссонанса ПВИ и ДВИ. Ситуациями, наиболее часто обуславливающими прогрессирование некардиоэмболических инфарктов, являются выраженный стеноз или окклюзия больших артерий и поражение пенетрирующих артерий, так как они имеют общий исход — выраженное снижение кровоснабжения в ишемизированных зонах мозга. Гипоперфузия и дистальная эмболизация — это два механизма, ведущих к прогрессированию инфаркта. Данные механизмы взаимосвязаны, поскольку гипоперфузия также уменьшает просвет и вымывание любых эмболов. Когда перфузия адекватна, микроэмболы успешно рассасываются.

Рассматривая имеющиеся литературные данные по этому вопросу, следует отметить, что частота прогрессирования неврологического дефицита после начала заболевания неодина-

кова в различных обследованных группах. Частота клинических ухудшений после поступления варьирует в зависимости от набора больных с инсультом и времени их поступления в больницу. По данным Гарвардского инсультного регистра, 95 (20%) из 471 больного с инсультом имели ухудшение после наступления инсульта или постепенное (10%), или ступенеобразное (10%). Прогрессирование наиболее часто наблюдалось у больных с лакунарным инфарктом (37%) и окклюзией крупных артериальных стволов (33%) и наименее часто у больных с кардиоэмболическим инсультом (7%). По данным Регистра инсульта Лозанны, среди более чем 3 тыс. больных ухудшение после поступления имело место у 29% всех больных с инсультом и у 662 (34%) больных с некардиоэмболическим с инсультом. Среди последних 58% имели ухудшение в течение первых 24 ч. В ряде исследований ставится акцент на прогрессировании и ухудшении в серии больных с лакунарными инфарктами. Прогрессирование происходит в различных вариантах и временных параметрах в зависимости от подтипа инсульта. У больных с внутримозговым кровоизлиянием выявляется постепенное ухудшение очаговых симптомов обычно за минуты, иногда за несколько часов, что сопровождается головной болью, рвотой и снижением сознания. Больные с эмболией сердечного или аортального происхождения чаще имеют внезапное начало с максимальным дефицитом, который наиболее выражен в дебюте заболевания (80%); около 20% имеют один эпизод ухудшения в течение последующих 24–48 ч, связанный с дистальным продвижением эмбола. Признаком некардиоэмболического инсульта у больных и с поражением малых пенетрирующих артерий, и с окклюзией больших экстракраниальных и интракраниальных артерий является флюктуирующее, изменчивое течение. Подобное течение отмечено почти в половине случаев у больных с некардиоэмболическим инсультом в исследовании Гарвардского регистра инсульта. У 37% больных дефицит был максимальным в дебюте инсульта, вероятно отражая воздействие эмбола, возникающего в проксимальном отделе артерии. Неврологиче-

ское ухудшение продолжает привлекать внимание, однако попытки выявления прогностических факторов неврологического ухудшения в клинических исследованиях показывают противоречивые результаты [9], которые предполагают гетерогенные механизмы неврологического ухудшения.

Цель настоящего исследования – определить клинические детерминанты неврологического ухудшения и выделить их предикторы в безотборной группе больных, поступивших с первым инсультом.

Диагностические критерии и время от начала симптомов до первой оценки являются главными факторами изменчивости частоты ухудшения [8, 10, 12]. Хотя большинство исследований включают всех больных с различной степенью тяжести в общую группу и анализируют их в отношении ухудшения или прогрессирования [11], очевидно, существуют различные подгруппы по симптомам и тяжести в начале заболевания у больных с церебральным инфарктом. Можно предположить, что механизм ухудшения и его исход отличаются между подгруппами с различными симптомами и тяжестью.

## **Материал и методы**

Обследованы 253 больных с первичным инсультом (инфаркт мозга или кровоизлияние), поступивших в отделение нейрореанимации. Все больные были обследованы согласно стандартному протоколу, включавшему КТ, МРТ, ЭКГ и стандартные анализы мочи и крови, в том числе определялись гематокрит и уровень холестерина крови. Неврологическим ухудшением считалось прогрессирование неврологической симптоматики, включая уровень сознания, оцененный опытным неврологом при поступлении и в динамике, в отделении нейрореанимации. В работе не применялась какая-либо определенная неврологическая шкала для определения неврологического дефицита, потому что многие симптомы, такие как сенсорный дефицит или атаксия, систематически упускаются в подобных шкалах, следовательно, это могло исключить больных, неврологическое ухудшение которых начиналось до поступления.

*Олексюк Н.В., Зудин В.В., Сычева М.А., Куряченко Ю.Т.*  
*ушения...*

Инсульт классифицировался на геморрагический и ишемический на основании данных КТ. Предполагаемыми причинами инфаркта мозга были: 1) атеросклероз больших артерий с 50%-й закупоркой артериального ствола; 2) поражение малых сосудов (инфаркт с лакунарным синдромом и чистым двигательным гемипарезом, гемигипестезией, сенсомоторный инсульт). Инсульт рассматривался как инфаркт в бассейне малой артерии с моторным, сенсорным или сенсомоторным гемипарезом при нормальной картине КТ или с малым (15 мм) инфарктом, расположенным глубинно или в подкорковой зоне белого вещества, только с гипертензией или диабетом или без других факторов риска; 3) кардиоэмболический инфаркт, где источник (поражение митрального или аортального клапана, пролапс митрального клапана, недавний инфаркт, миокардоишемическая дилатированная кардиомиопатия, дискинезия левого желудочка, левожелудочковый тромбоз, синдром предсердной фибрилляции, септальная аневризма, функционирующее овальное отверстие) был связан с вероятным парадоксальным эмболом (эмболизацией); 4) другие причины, несовместимые с атеросклерозом больших артерий, болезнью малых сосудов или с кардиоэмболическими источниками, или неопределенные. Топография инфаркта классифицирована следующим образом: поверхностная передняя циркуляция, задняя циркуляция и глубокое поражение белого вещества. Рассматривались следующие факторы риска: гипертензия (АД более 160/90 мм рт. ст., по крайней мере, дважды до инсульта); сахарный диабет; курение; гиперхолестеринемия (уровень холестерина более 6,5 ммоль/л (более 251 мг/дл)); преходящие нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки (ТИА)), имевшие место в том же бассейне, что и настоящий инсульт.

Для оценки функциональной несостоятельности после инсульта использована 5-уровневая классификация: 1 — нет инвалидности; 2 — легкая инвалидность (выполняет все, но с некоторым затруднением); 3 — умеренная инвалидизация (выполняет почти все, но с трудом); 4 —

*Клинические детерминанты неврологического ухуд-*

выраженная инвалидизация (невозможность вернуться к выполнению основной активности); 5 — смерть. Функциональная несостоятельность оценивалась при выписке.

## **Результаты**

Для выявления предикторов неврологического ухудшения анализировали прогрессирование неврологической симптоматики только у больных с некардиоэмболическим инфарктом, чтобы иметь гомогенную группу. Она составила 220 больных с некардиоэмболическим инфарктом (74 мужчины и 146 женщин; средний возраст  $(62,2 \pm 12,5)$  года). Больные старше 65 лет и те, у которых была ТИА в том же бассейне до инсульта, встречались менее часто в группе неврологического ухудшения ( $p < 0,001$ ). В табл. 1 отражены клинические данные при поступлении, топография, причины инфарктов и прогноз.

Сниженный уровень сознания при поступлении чаще наблюдался в группе неврологического ухудшения ( $p < 0,001$ ). Больные с неврологическим ухудше-

**Материалы 5-й Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии»**

нием чаще имели стеноз соответствующей артерии более чем 50% ( $p < 0,001$ ). Говоря о топографии поражения, необходимо отметить, что поверхностные инфаркты переднего бассейна были менее часты, а инфаркты заднего бассейна были более часты в группе НД ( $p < 0,001$ ). Поражение малых артерий встречалось значительно реже в группе НП. Больные в группе НП показали более неблагоприятный прогноз, чем те, что были в группе СИ ( $p < 0,001$ ). Далее сравнивались факторы, связанные с неврологическим ухудшением у больных с атеросклерозом крупных артерий и у больных с поражением мелких артерий. В табл. 2 приведены результаты этого одномерного сравнения.

Возраст больше 65 лет и ТИА были значительно реже в группе НД, чем в группе немедленной стабилизации, но только среди

больных с поражением мелких сосудов. Гипертензия и сахарный диабет встречались значительно чаще в группе НД по сравнению с группой СИ у больных с поражением мелких сосудов, но не в группе с атеросклерозом крупных сосудов. Значительное различие по более чем 50%-му стенозу в соответствующей артерии, который отмечен во всей группе, отсутствовало в обеих исследуемых подгруппах. Сниженный уровень сознания и повреждений в зоне задней циркуляции и билатеральные очаги были значительно более часты в группе НП, чем в группе СИ, как среди больных с поражением мелких сосудов, так и с поражением крупных артериальных стволов. Повреждения поверхностного мозгового слоя переднего бассейна были менее часты в подгруппе НД по сравнению с подгруппой СИ в обеих исследуемых группах.

Таблица 1

**Клинические данные, топография, причины и прогноз при некардиоэмболическом инсульте**

	НП (72 человека)	СИ (148 человек)	<i>p</i>
Снижение уровня сознания	17 (22,5)	17 (12,6)	
Двигательные расстройства	52 (72,0)	110 (70,2)	
ИБС	10 (13,6)	11 (12,4)	
Стеноз соответствующей артерии более 50%	28 (37,4)	35 (25,0)	<001
Стеноз других артерий более 50%	5 (6,3)	10 (6,6)	
Передний бассейн кровоснабжения	17 (24,7)	58 (38,0)	<001
Задний бассейн кровоснабжения	25 (33,8)	19 (21,0)	<001
Двусторонние очаги	15 (18,0)	12 (9,3)	<001
Причина			
Атеросклероз крупных артерий	10 (21,2)	35 (24,4)	
Поражение мелких артерий	26 (36,5)	64 (44,4)	<001
Прогноз			
Функциональная несостоятельность более 3	14 (19,4)	10 (7,2)	<001
Функциональная несостоятельность менее 3	35 (46,4)	85 (60,9)	<005

Примечание. НП – неврологическое прогрессирование; СИ – стабильный инсульт.

Таблица 2

**Неврологическое прогрессирование при поражении крупных и мелких артерий**

Показатель	Склероз крупных артерий		Поражение мелких артерий	
	НП	СИ	НП	СИ
	(30 человек)	(56 человек)	(39 человек)	(95 человек)
Снижение уровня сознания	9 (30,0)*	9 (16,7)	6 (15,4)**	8 (8,4)
ТИА	6 (20,0)	16 (26,8)	3 (7,7)*	14 (14,7)
Гипертензия	17 (56,7)	29 (51,8)	32 (82,0)**	63 (68,4)
Сахарный диабет	5 (16,7)	11 (19,6)	12 (30,7)*	20 (21,0)
Курение	17 (56,7)	35 (64,2)	15 (38,5)	40 (42,0)
Возраст 65 лет	16 (53,3)	30 (53,7)	19 (48,7)	63 (66,3)

Испилатеральный стеноз более 50%	25 (83,3)	47 (83,9)	1 (2,5)	2 (2,1)
Передний бассейн кровоснабжения	14 (46,7)*	36 (64,3)	4 (10,2)**	22 (23,2)
Двусторонние очаги	5 (17,7)**	4 (7,1)	6 (15,3)*	9 (19,5)
Функциональная несостоятельность более 3	9 (30,0)*	8 (14,3)	4 (7,7)**	4 (4,7)
Функциональная несостоятельность менее 3	11 (36,7)**	31 (55,4)	20 (51,3)**	65 (68,4)

\*  $p < 0,005$ .

\*\*  $p < 0,001$ .

## Обсуждение

Исследование позволило выделить гетерогенные причинные факторы неврологического ухудшения у больных с различными причинами инсульта. Во-первых, больные с инфарктом мозга и кардиоэмболией имели сравнительно более низкий уровень неврологического ухудшения, чем больные с некардиоэмболическим инфарктом мозга. Во-вторых, у больных с некардиоэмболическим инфарктом мозга неврологическое ухудшение было связано с различными факторами риска в различных подгруппах инсульта.

Определение неврологического ухудшения вариабельно в связи с различными исследовательскими схемами. В данном исследовании выбрано клиническое определение, основанное на повторных клинических наблюдениях опытного невролога в палате интенсивной терапии.

Неврологическое ухудшение отмечено с одинаковой частотой как у больных с геморрагией, так и у больных с некардиоэмболическим инфарктом, но гораздо чаще, чем у больных с кардиоэмболическим инфарктом. Эти результаты соответствуют исследованиям, представленным в литературе [13]. Например, в Harvard Cooperative Stroke Registry «не внезапное» начало отмечено у 60% из 233 больных с тромбозом крупных артерий, у 62% из 131 больного с лакунарным инсультом и у 21% из 215 больных с эмболией. Эта разница в частоте неврологических ухудшений среди различных причин ишемического инсульта может быть связана с гетерогенными механизмами неврологического ухудшения, в которых причинные аспекты скорее, чем просто эволюция ишемического процесса, сама по себе, играет роль.

Среди пациентов с некардиоэмболическим инфарктом отмечено меньше больных с ТИА и больше больных с выраженным стенозом соответствующей артерии в группе НП, чем в группе СИ. Именно эта диссоциация может подчеркнуть иные механизмы, чем следствие эмболизации, хотя предыдущие исследования никогда не демонстрировали корреляции между ТИА и неврологическим ухудшением [7].

Считают, что продвижение тромба может быть типичным механизмом неврологического ухудшения, а недостаточное поступление крови из-за плохого коллатерального обеспечения играет вспомогательную роль [10]. По собственным данным, у больных сравнительно молодого возраста чаще наблюдается неврологическое ухудшение по сравнению с пожилыми, что отчасти противоречит выводам других исследователей. Возможными причинами таких находок являются следующие: 1) старые больные имеют более тяжелое состояние при поступлении, поэтому у них трудно распознать неврологическое ухудшение; 2) неврологические симптомы у пожилых больных имеют тенденцию к прогрессированию вместе с ухудшением их общего соматического состояния, что не всегда расценивается как настоящее неврологическое ухудшение; 3) старики чаще являются одиночными и могут поступать в больницу в более поздние сроки после начала заболевания, поэтому информации, собранной при поступлении, часто бывает недостаточно. Выявленные клинические особенности инсульта в данном исследовании могут отражать и региональную специфику течения цереброваскулярной патологии.

В представленном исследовании очаги в зоне передней мозговой артерии были значительно менее часты, а в зоне задней циркуля-

ции встречались более часто у больных с неврологическим ухудшением по сравнению с пациентами без такового. Билатеральные очаги наблюдались более часто и объем инфаркта был значительно больше у больных с неврологическим ухудшением, чем у больных без неврологического ухудшения. Сравнение групп больных с атеросклерозом больших артерий и с поражением мелких сосудов позволило выявить значительное различие между факторами, связанными с неврологическим ухудшением. Независимыми предикторами у больных с атеросклерозом больших артерий явились только очаги в заднем бассейне и сниженный уровень сознания. Возраст меньше 65 лет, поверхностные очаги в переднем бассейне, ТИА и сниженный уровень сознания у больных с поражением мелких артерий также выделены как независимые негативные факторы предсказания неврологического ухудшения. Интересно, что различные факторы риска были связаны с неврологическим ухудшением в разных сосудистых подгруппах. Это обстоятельство может быть причиной противоречий результатов многих исследований по изучению неврологического ухудшения, и поэтому является основанием для дальнейших исследований в этом направлении.

#### Литература

1. *Кухарева И.Н., Доронин Б.М.* Конституциональные факторы риска развития инсульта у женщин // Бюл. сиб. медицины. 2008. Т. 7. Прил. 1. С. 51–55.
2. *Велинский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб.: Фол., 2002.
3. *Семак А.Е., Адамович В.И., Борисов А.В.* Современное представление об этиопатогенезе инсульта и его профилактике // Белорус. мед. журн. 2004. № 4. С. 34.
4. *Asplund K.* Any progress on progressing stroke? // *Cerebrovasc Dis.* 1992. № 2. P. 317–319.
5. *Bamford J., Sandercock P., Dennis M. et al.* Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction // *Lancet.* 1991. V. 337. P. 1521–1526.
6. *Bang O.Y., Heo J.H., Kim J.Y. et al.* Middle cerebral artery stenosis is a major determinant in striatocapsular small deep infarction // *Arch. Neurol.* 2002. V. 59. P. 259–263.
7. *Bogousslavsky J., Regli F.* Centrum ovale infarcts: subcortical infarction in the superficial territory of the middle cerebral artery // *Neurology.* 1992. V. 42. P. 1992–1998.
8. *Castillo J.* Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment // *Cerebrovasc. Dis.* 1999. V. 9 (Suppl. 3). P. 1–8.
9. *Dávalos A., Cendra E., Teruel J. et al.* Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis // *Neurology.* 1990. V. 40. P. 1865–1869.
10. *Dávalos A., Castillo J.* Potential mechanisms of worsening // *Cerebrovasc. Dis.* 1997. V. 7 (Suppl. 5). P. 19–24.
11. *DeGraba T.J., Hallenbeck J.M., Pettigrew K.D. et al.* Progression in acute stroke: value of the initial NIH Stroke Scale score on patient stratification in future trials // *Stroke.* 1999. V. 30. P. 1208–1212.
12. *Donnan G.A., O'Malley H.M., Quang L. et al.* The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features // *Neurology.* 1993. V. 43. P. 957–962.
13. *Fisher M., Garcia J.H.* Evolving stroke and the ischemic penumbra // *Neurology.* 1996. V. 47. P. 884–888.