ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ

УДК 616.831-005.1

ФАКТОРЫ И МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАЗЛИЧНЫХ ПОДТИПОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

В.В. Машин, Д.В. Грищук, М.А. Альберт

Ульяновский государственный университет

В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ишемический инсульт, в возрасте от 38 до 68 лет. Всем больным проведено суточное мониторирование артериального давления (АД). Артериальная гипертензия (АГ) была выявлена у всех больных. Кризовое течение АГ более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Недостаточное ночное снижение АД (группа non-dipper) является фактором риска развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов. В то же время чрезмерное ночное снижение АД (группа over-dipper) является фактором риска развития атеротромботического инсульта. Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным инсультом, а также в группах non-dipper и over-dipper. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч.

Ключевые слова: ишемический инсульт, фактор риска, суточное мониторирование артериального давления.

Введение. Профилактика, ранняя диагностика и лечение сосудистых заболеваний головного мозга представляют одну из самых актуальных проблем и составляют наиболее приоритетное направление современной неврологии [1, 8].

В то время как в западных странах и Японии смертность неуклонно снижается, продолжительность жизни и активной дееспособности населения увеличивается из года в год, в России сохраняется тенденция к повышению смертности, все более ранней инвалидности населения от инсультов, инфарктов миокарда, других сосудистых заболеваний мозга и сердца [4, 7].

Доказано ведущее значение артериальной гипертонии (АГ) как фактора риска в отношении поражения органов-мишеней и развития ряда осложнений: инсульта, энцефалопатии, сердечной недостаточности, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), хронической почечной недостаточности (ХПН), ретинопатии, ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной остановки сердца [9, 10].

У лиц с АГ расстройства мозгового кровообращения встречаются значительно чаще, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД), и смертность среди них выше. АГ увеличивает риск смерти от ИБС в 3 раза, от инсультов – в 6 раз [5].

В связи с тем что ишемические инсульты развиваются в 5–6 раз чаще, чем геморрагические, приоритетным направлением ангионеврологии стала разработка проблемы защиты мозга от очаговой ишемии, способов уменьшения величины инфаркта мозга и улучшения исхода ишемического инсульта. Определяющую роль в ангионеврологии стала играть современная концепция гетерогенности ишемических инсультов, сформулированная в самом начале 1990-х гг. В ее основе лежат представления о многообразии причин и механизмов развития острого очагового

ишемического повреждения мозга. Инсульт оказался исходом многих различных по характеру патологических состояний системы кровообращения. При этом общими для них в итоге становились лишь территории и структуры мозга, в которых развертывались финальные деструктивные процессы, в то время как патогенез их был различен. В настоящее время среди основных механизмов развития ишемических нарушений мозгового кровообращения принято выделять атеротромботический, гемодинамический, кардиоэмболический, лакунарный инфаркты, гемореологическую микрооккклюзию [3].

В литературе имеются данные о взаимосвязи развития отдельных подтипов ишемического инсульта с различной кардиальной патологией [6], особенностями свертывающей системы крови. Однако мы не встретили данных о характеристиках суточного профиля АД у больных с различными подтипами ишемического инсульта.

Цель исследования. Изучение связи гемодинамических (степень, длительность, характер течения, суточный профиль и вариабельность АД) и негемодинамических (возраст, пол, семейный анамнез, гиперфибриногенемия, сопутствующая патология) факторов с подтипами ишемического инсульта.

Материалы и методы. В работе представлены результаты обследования 60 больных, перенесших ишемический инсульт и находившихся на лечении в неврологическом отделении ЦК МСЧ г. Ульяновска. В их числе было 34 мужчины в возрасте 38–68 лет и 26 женщин в возрасте 48–61 года. Средний возраст мужчин составил 56,7 года, женщин – 54,0 года.

Частота встречаемости различных подтипов ишемического инсульта была следующей: кардиоэмболический инсульт – у 30 % (n=18), атеротромботический – у 36,6 % (n=22), лакунарный – у 33,3 % (n=20) больных.

Суточное мониторирование АД (СМАД) осуществлялось в течение 24 ч в условиях свободного двигательного режима с интервалами между регистрациями 15 мин в период бодрствования и 30 мин в период сна. Использовалась портативная система ABPM Meditech 04 (Венгрия). СМАД начинали проводить не ранее чем через сутки после отмены плановой антигипертензивной терапии (если она была ранее назначена).

Проведение мониторирования в условиях стационарного режима позволило использовать при расчете фиксированное время сна (пассивный период – с 22 до 6 ч) и бодрствования (активный период – с 6 до 22 ч).

При проведении СМАД анализировались усредненные показатели систолического, диастолического, среднего АД и ЧСС за 24 ч и более короткие промежутки времени (активный, пассивный и специальный периоды). Были определены максимальные и минимальные значения АД, рассчитывалось стандартное отклонение, скорость утреннего повышения АД (с 4 до 10 ч), суточный индекс.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoft Inc.) и Excel.

Достоверность различия определялась с применением метода углового преобразования Фишера. Данные представлены в виде среднего арифметического, среднего квадратического отклонения (σ).

Результаты и обсуждение. По литературным данным ишемический инсульт встречается наиболее часто в утренние часы, что связывают с резким подъемом АД в период с 4 до 10 ч.

Частота возникновения инсультов в разных временных периодах представлена в табл. 1.

Ишемический инсульт чаще развивался в утренние часы, однако вероятность его возникновения в дневное и ночное время оставалась высокой. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч ($p<0,002$).

Таблица 1

Распределение подтипов ишемического инсульта по времени развития заболевания

Подтип ишемического инсульта	Временной период, ч								
	4–10			10–22			22–4		
	%	n	p	%	n	p	%	n	p
Кардиоэмболический	33,3	6	–	33,3	6	–	33,3	6	–
Атеротромботический	25,0	4	>0,15	62,5	12	0,028	12,5	6	>0,5
Лакунарный	77,8	14	<0,002	11,1	2	–	11,1	4	>0,002

Ишемические инсульты у обследованных больных в 70 % случаев приходились на систему сонных артерий и в 30 % случаев – на вертебрально-базиллярный бассейн. Все ишемические инсульты в каротидном бассейне приходились на ветви средних мозговых артерий. Различные подтипы ишемического инсульта в правой и левой средних мозговых артериях встречались с разной частотой. Распределение подтипов ишемического инсульта в указанных бассейнах представлено в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости подтипов ишемического инсульта в различных зонах кровоснабжения

Подтип ишемического инсульта	Зона кровоснабжения				
	Левая СМА			Правая СМА	
	%	n	p	%	n
Кардиоэмболический	50	10	0,03	12,5	2
Атеротромботический	40	8	0,044	75,0	12
Лакунарный	10	2	0,88	12,5	2

Статистически значимо более часто кардиоэмболический инсульт встречался в левой средней мозговой артерии, чем в правой ($p<0,03$), атеротромботический инсульт – в правой ($p<0,05$). У больных с церебральным инсультом чаще выявлялись пирамидный и псевдобульбарный синдромы.

Были рассмотрены следующие факторы риска развития ишемического инсульта: возраст (для мужчин – более 55 лет, для женщин – более 65 лет), наличие атеросклероза, сахарного диабета, кардиоваскулярной патологии, заболеваний почек, отягощенного семейного анамнеза, гипертрофии левого желудочка, повышенного уровня фибриногена. АГ как основной фактор риска сосудистых поражений головного мозга была рассмотрена более подробно: учитывался стаж гипертензии, характер течения заболевания.

АГ была выявлена у всех больных. Преобладали больные с III степенью повышения АД – 70 %, больные со II степенью АГ составили 26,6 %, с I степенью – 3,3 %.

Как оказалось, стаж АГ имеет принципиальное значение. Нами установлено, что у 80 % больных ишемический инсульт развился при стаже артериальной гипертензии до 10 лет.

Кроме того, важное значение имеет характер течения заболевания. Частота встречаемости кризового течения АГ у обследованных больных составила 33 %; у женщин процент встречаемости кризового течения был статистически значимо выше (53,8 %), чем у мужчин (17,8 %) ($p<0,02$). Кризовое те-

чение АГ более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта. Вероятно, это связано с тем, что резкие подъемы АД при кризовом течении вызывают плазморрагии в стенке сосудов, фибриноидный некроз, гиалиноз и склероз. Данные деструктивные изменения наиболее выражены в корково-медуллярных артериях, артериях базальных ядер, таламуса, моста мозга и мозжечка диаметром 100–300 мкм. Таким образом, формируется лакунарное состояние головного мозга [1, 2].

Церебральный инсульт у мужчин старше 55 лет развивался чаще (70,5 %), чем у женщин старше 65 лет (38,5 %) ($p<0,04$), следовательно, возраст как фактор риска для мужчин являлся более значимым.

У женщин статистически более значим семейный анамнез, отягощенный по сердечно-сосудистой патологии, выявленный у 85 % женщин (у 41 % мужчин; $p<0,004$). Также достоверна более частая встречаемость ГЛЖ у женщин (85 %), чем у мужчин (47 %) ($p<0,02$). Сахарный диабет как фактор риска был выявлен в 23,5 % случаев у мужчин и в 15,3 % случаев у женщин; заболевания почек – у 17,6 % мужчин и 23 % женщин. Гиперфибринемия (фибриноген более 4 г/л) выявлена у 23,5 % мужчин и 38,5 % женщин. У 20 % больных в анамнезе уже были инсульты. У 26 % больных имелось атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга и сердца.

Как известно, данные амбулаторного мониторинга АД лучше соотносятся с риском поражения органов-мишеней, чем результаты разовых измерений [11]. Всем больным проводили СМАД, при анализе результатов которого были выявлены закономерности в распространенности факторов риска у пациентов с различными подтипами ишемического инсульта. По СИ для систолического АД к группе dipper относилось 36,6 % больных, non-dipper – 50 %, night-peaker – 6,6 %, over-dipper – 6,6 %.

Распределение больных по суточному индексу в зависимости от подтипа ишемического инсульта представлено в табл. 3.

Таблица 3

Распределение больных по суточному индексу в зависимости от подтипа ишемического инсульта

Группы больных	Подтип ишемического инсульта					
	Атеротромботический		Кардиоэмболический		Лакунарный	
	%	n	%	n	%	n
Dipper	36,4	8	33,3	6	40	8
Non-dipper	45,5	10	55,5	10	50	10
Night-peaker	0	0	11	2	10	2
Over-dipper	18	4	0	0	0	0

Таким образом, недостаточное ночное снижение АД (группа non-dipper) является фактором риска для развития атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного инсультов. В то же время чрезмерное ночное снижение АД (группа over-dipper) является фактором риска развития атеротромботического инсульта. Редукция мозгового кровотока, вызванная избыточным ночным снижением АД, обусловливает артериосклеротические изменения сосудов головного мозга [1].

Повышенная вариабельность АД связана с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3, 4, 11]. Степень вариабельности АД оценивали с помощью индекса BAP1 (STD), характеризующего стандартное отклонение АД от его среднего значения. За норму были приняты значения, предложен-

ные Российским кардиологическим центром: не более 15/14 мм рт. ст. днем, 15/12 мм рт. ст. ночью для систолического и диастолического АД соответственно.

Распределение больных с повышенной вариабельностью АД в подгруппах ишемического инсульта было неодинаково (см. табл. 4).

Таблица 4

Распространенность больных с повышенной вариабельностью АД (по данным стандартного отклонения от среднего значения), %

Подтип ишемического инсульта	Время суток			
	День		Ночь	
	САД	ДАД	САД	ДАД
Атеротромботический	73,0	18,2	36,0	27,0
Кардиоэмболический	37,5	25,0	25,0	0
Лакунарный	63,0	12,5	37,5	12,5

Согласно полученным данным, повышенную вариабельностью САД в дневное время можно считать отдельным фактором риска развития атеротромботического инсульта. Также была отмечена высокая вариабельность систолического АД в дневное время в подгруппе лакунарного инсульта (63 % больных), что говорит о роли этого показателя суточного профиля АД в развитии артериосклероза и деструктивных изменений сосудистой стенки артерий малого калибра вещества головного мозга.

Важное прогностическое значение имеет также оценка скорости утреннего подъема АД (табл. 5).

Таблица 5

Скорость утреннего подъема АД при различных подтипах ишемического инсульта

Подтип ишемического инсульта	Скорость подъема, мм рт. ст./ч			
	САД		ДАД	
	n	σ	n	σ
Атеротромботический	24,2	16,6	16,2	5,9
Кардиоэмболический	22,4	16,8	13,5	6,4
Лакунарный	31,0	13,2	28,5	25,0

Среди всех подтипов ишемического инсульта скорость утреннего подъема АД, как систолического, так и диастолического, превышала принятые за норму 10 мм рт. ст./ч. Однако максимальные значения скорости утреннего подъема АД были зарегистрированы в группе лакунарного инсульта, что говорит о ведущем значении высокой скорости утреннего подъема АД при поражении корково-медуллярных артерий перивентрикулярной области. Эти параметры суточного профиля АД объясняют достоверно более частое развитие лакунарного инсульта в утренние часы (специальный период). Резкие колебания АД при гипертонических кризах вызывают аналогичные изменения сосудов головного мозга, что проявляется более частым формированием лакунарных инсультов у пациентов с кризовым течением АГ.

Значения скорости утреннего повышения АД в группах больных по суточному индексу представлены в табл. 6.

Таблица 6

Скорость утреннего подъема АД в группах больных, распределенных по суточному индексу

Группы больных	Скорость подъема, мм рт. ст./ч			
	САД		ДАД	
	n	σ	n	σ
Dipper	22,5	14,2	15,0	5,7
Non-dipper	28,0	13,7	17,2	7,2
Over-dipper	29,0	16,1	19,8	14,3

Максимальная скорость утреннего подъема АД отмечена у больных с лакунарным инсультом, а также в группах non-dipper и over-dipper. Высокая скорость утреннего подъема АД, вероятно, приводит к срыву механизмов ауторегуляции мозгового кровообращения, перивазальному отеку головного мозга и формированию лакунарного состояния головного мозга.

Таким образом, полученные параметры СМАД, характеризующие нестабильный циркадный ритм АД и вариабельное АД в определенные временные интервалы суток, были наиболее высоки в подгруппах атеротромботического и лакунарного ишемических инсультов, патогенез которых связан с поражением сосудистого русла, в то время как при кардиоэмболическом инсульте, патогенез которого связан с кардиальной патологией, данные параметры были менее значимы.

Выводы:

1. Ишемический инсульт более часто развивается в утренние часы. Статистически значимо более частое развитие лакунарного инсульта в период с 4 до 10 ч.

2. Частота встречаемости различных подтипов ишемического инсульта не одинакова в бассейнах правой и левой средних мозговых артерий: кардиоэмболический инсульт более часто встречается в зоне кровоснабжения левой, а атеротромботический – правой средней мозговой артерии.

3. Среди факторов риска у мужчин более значим возрастной фактор, у женщин – отягощенный семейный анамнез, наличие гипертрофии левого желудочка. Артериальная гипертензия выявлена у всех пациентов. Отмечено более частое возникновение инсультов при стаже гипертензии до 10 лет. Кризовое течение артериальной гипертензии более часто встречалось у больных с лакунарным подтипом ишемического инсульта.

4. Маркером риска в развитии всех изученных подтипов ишемического инсульта является недостаточное ночное снижение АД, в то время как чрезмерное снижение АД ночью ассоциировано с развитием атеротромботического инсульта. Атеротромботический инсульт ассоциирован с высокой вариабельностью САД в дневное время, лакунарный инсульт – с высокой скоростью утреннего подъема артериального давления.

1. *Верещагин Н. В., Моргунов В. А., Гулевская Т. С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии с позиций системного подхода // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2001. № 1. С. 23–25.

2. *Гогин Е. Е., Шмырев В. И.* Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни: дисциркуляторная энцефалопатия, инсульты // Терапевтический архив. 1997. № 4. С. 5–10.

3. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. М. : Интермедика, 2002. 208 с.

4. *Кобалава Ж. Д.* Международные стандарты по артериальной гипертонии: согласованные и несогласованные позиции // Кардиология. 1999. № 11. С. 78–91.

5. *Небиеридзе Д. В.* Контроль мягкой артериальной гипертонии – важнейшая задача практического врача // Кардиология. 1998. № 11. С. 59–65.

6. *Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А.* Течение коронарной болезни у больных с ишеми-

ческим инсультом и атеросклеротическим поражением сонных артерий // Неврологический журн. 2001. № 4. С. 23–26.

7. *Gusev E.* Epidemiology of Cerebral Stroke in Russia; trends in incidence and mortaliti, risk factors // Thessaloniki Conference. 10 th. Vienna. 1994. P. 48.

8. *Hademenos G. J.* The Biophysics of Stroke // American Scientist. 1997. Vol. 85. P. 226–235.

9. *Kannel W. B., Sorlie P.* Hypertension: relationship with other risk factors // Drugs. 1986. Vol. 3. Suppl. I. P. 1–11.

10. *Mahon S. W., Cutler J. A., Furberg C. D.* The effects of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomised trials // Prog Cardiovascular Diseases. 1986. Vol. 29. Suppl. I. P. 99–118.

11. *Verdecchia P.* Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications // Hypertension. 2000. Vol. 35. P. 844–51.

THE RISK FACTORS AND MARKERS OF VARIOUS SUBTYPES OF ISCHEMIC STROKE

V.V. Mashin, D.V. Grishchuk, M.A. Albert

Ulyanovsk State University

In total, 60 ischemic stroke patients aged 38–68 years were examined. All participants underwent 24-hour BP monitoring. Arterial hypertension (AH) was diagnosed in all participants. AH crises were more frequent in patients with lacunar stroke subtype. By night BP decrease, 36,6 % of the patients were identified as dippers, 50 % – non-dippers, 6,6 % – night-peakers, and 6,67 % – over-dippers. Too low and too great BP decline (non-dippers, over-dippers) were risk factors for atherotrombotic, cardioembolic and lacunar strokes. Maximal speed of morning BP surge was typical for patients with lacunar stroke, non-dippers, and over-dippers. Ischemic stroke usually happened in the morning; lacunar stroke developed significantly more often at 4–10 am.

Keywords: ischemic stroke, risk factors, the daily profile of blood pressure.