

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Прогрессирующее течение острого ишемического инсульта (ИИ) является достаточно частым клиническим явлением. Патогенетические механизмы ухудшения при ИИ неоднородны. Ряд клинических состояний принято считать предикторами прогрессирующего течения ИИ: выраженность инициального неврологического дефицита, окклюзию крупной мозговой артерии, сахарный диабет, артериальную гипотензию, мерцательную аритмию. Непрерывное мониторирование тяжести состояния больных с острым ИИ в специализированном инсультном отделении является залогом эффективного оказания медицинской помощи данной категории пациентов. Развитие неблагоприятного, т.е. прогрессирующего варианта течения ИИ несет в себе потенциальную угрозу летального исхода в остром периоде инсульта либо тяжелой инвалидизации в постинсультном периоде.

Ключевые слова: инфаркт головного мозга, ишемический инсульт, предикторы, прогрессирующий инсульт.

I.A. Gontschar

CLINICAL PREDICTORS OF PROGRESSIVE CLINICAL COURSE OF ISCHEMIC STROKE

The progressive course of acute ischemic stroke (IS) is a fairly common clinical phenomenon. Pathogenetic mechanisms of deterioration in IS are not uniform. A number of clinical conditions is considered to be predictors of progressive course of IS: the severity of the initial neurological deficit, a major cerebral artery occlusion, diabetes mellitus, hypotension, atrial fibrillation. Continuous monitoring of the clinical state severity of patients with acute IS in a specialized stroke unit is the key to effective medical care these patients. Adverse development, ie progressive version of the IS carries a potential risk of lethal outcome in acute period of the stroke or severe disability in post-stroke period.

Key words: cerebral infarct, ischemic stroke, predictors, progressive stroke.

Ухудшение состояния больных с инфарктом головного мозга (ИГМ) в течение первых 7 суток госпитализации является распространенным явлением, представляя непосредственную угрозу для выживаемости и благоприятного функционального исхода острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Если ухудшение в первые 48-72 ч ассоциировано с неврологическими механизмами «инсульта в ходу», то в нарастании неврологического дефицита и общемозговой симптоматики на 4-7 сутки большую роль играют системные причины, такие как инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии, электролитный дисбаланс, инфекционные осложнения [15].

Целью настоящей публикации является ознакомление врачей с современной терминологией, связанной с прогрессирующим инсультом, предикторами и основными патогенетическими механизмами развития данного осложнения ИГМ.

Первые публикации с описанием нарастающего ишемического повреждения мозга при окклюзии основной артерии принадлежат американским авторам С. Н. Millikan и R. G. Siekert (1955) [20]. В наши дни данному вопросу посвящены как отдельные оригинальные исследования отечественных и зарубежных неврологов [2, 4, 9, 31], так и публикации, отражающие результаты международных триалов [10, 12, 24, 27].

В Европейском исследовании острого инсульта (ECASS) раннее ухудшение при инсульте было определено как снижение уровня сознания на 2 и более баллов или нарастание пареза на 3 и более баллов Скандинавской шкалы инсульта (СШИ) в течение первых 24 ч пребывания в инсультном отделении [12]. В публикации английских неврологов, основанной на анализе данных последовательной серии 873 больных с ишемическим инсультом (ИИ), критерием ухудшения было нарастание неврологического дефицита на 1 пункт СШИ в течение первых 3 суток лечения [9].

Необходимо упомянуть, что спектр специализированных инсультных шкал, применяемых для констатации прогрессирования клинического течения ОНМК, значительно различается в зависимости от методологических подходов [28]. Так, зарубежные авторы для диагностики прогрессирования тотального инсульта в каротидном бассейне, парциального инсульта в каротидном бассейне и инсульта в вертебробазилярном бассейне (в соответствии с Оксфордской классификацией ОНМК) применяли снижение на один или более баллов Канадской шкалы инсульта, а для диагностики ухудшения у пациентов с лакунарным инсультом – уменьшение суммарной оценки по модифицированной Шкале Ранкина (мШР) на 1 или более баллов [27]. Н. Kwan и Р. Hand (2006) предложили в качестве критерия диагностики «инсульта с ухудшением» увеличение балльной оценки по шкале инсульта Национального института здоровья (NIHSS) на два или более пунктов (или летальный исход) между первыми и пятыми сутками пребывания в стационаре [17]. С нашей точки зрения, наиболее удобным для применения как в клинической практике, так и при проведении научных исследований по инсульту является определение прогрессирующего инсульта как ОНМК, при котором нарастание очагового неврологи-

ческого дефицита и/или снижение уровня сознания в течение первых 7 суток пребывания в стационаре соответствуют 2 и более баллам шкалы NIHSS [2, 4].

По данным различных исследователей, частота прогрессирующего течения инсульта широко варьирует – от 16 до 43% [10, 12, 17]. У пациентов, включенных в Гарвардский объединенный регистр инсульта, нарастание неврологической симптоматики зафиксировано в 20% случаев [21]. По данным других авторов, частота прогрессирования при геморрагическом ОНМК составила 22%, в то время как при негеморрагическом – лишь 7% [17]. В Барселонском регистре инсульта 37% из 3577 последовательно включенных пациентов характеризовались ранним неврологическим ухудшением [19]. Частота прогрессирования ОНМК составила 25% в Японском исследовании острого ИИ [27]. При анализе Лозаннского регистра инсульта отмечено, что ухудшение клинического состояния больных развилось у 34% из 1968 пациентов с некардиоэмболическим ИГМ и у 15% из 770 чел. с кардиоэмболическим инсультом ($p < 0,001$) [31].

По данным немецкого объединенного исследования инсульта, частота неблагоприятного клинического течения негеморрагического ОНМК была гораздо ниже – 13%. Это можно объяснить строгими критериями включения в исследование – учитывались лишь пациенты, поступившие в течение первых 4 ч от дебюта острой мозговой катастрофы, а ухудшение диагностировали при увеличении оценки по NIHSS на 1 пункт в течение первых 3 суток госпитализации [30]. Кроме того, последовательная серия 1964 пациентов с инсультом включала 18 человек с транзиторной ишемической атакой (ТИА). По мнению авторов, причинами ухудшения в 33,6% случаев было нарастание зоны острой церебральной ишемии, в 11,3% – повторный инфаркт мозга, в 27,3% – отек мозга с повышением внутричерепного давления и в 10,5% – геморрагическая трансформация зоны инфаркта.

Невысокая частота прогрессирования ИГМ (16%) отмечена в исследовании V. G. Kagerov et al. (2006), что можно объяснить организацией специализированных инсультных отделений Stroke Unit, внедрением современных способов лечения инсульта, таких как внутривенный и внутриаартериальный тромболизис, эндоваскулярная реканализация закупоренных артерий и др. [15]. Таким образом, опубликованные исследования различаются по срокам от момента развития инициальных симптомов инсульта до поступления больных в стационар, применяемыми для констатации ухудшения балльными шкалами, продолжительностью наблюдения за пациентами в стационаре, этиологическими подтипами ОНМК [21, 26, 27].

Ряд крупных зарубежных исследований посвящен выделению клинических и радиологических факторов прогнозирования «инсульта в прогрессии». Клиническими предикторами раннего (в течение первых 5 дней) ухудшения при ИИ принято считать [28]: инициальную тяжесть инсульта, мерцательную аритмию (МА), сахарный диабет, артериальную гипотензию, чрезмерно высокое артериальное давление (АД), лакунарный инфаркт мозга. Радиологические предикторы прогрессирующе-

го ИГМ – это закупорка крупной мозговой артерии, отек мозга на ранних компьютерных томограммах (КТ), обширная зона инфаркта, превышающая 33% бассейна средней мозговой артерии (СМА), повышение плотности (гиперденсность) СМА при КТ-сканировании.

В уже упомянутой статье немецких неврологов [30] с помощью мультивариантной логистической регрессии определены клинические предикторы острого ИИ: окклюзия внутренней сонной артерии (ВСА), окклюзия ствола СМА, обширный инфаркт мозга в бассейне СМА, стволовой инсульт и сахарный диабет. Дополнительными клиническими факторами риска прогрессирующего ИГМ считают МА, курение, высокий уровень мочевины крови и лейкоцитоз [17]. В работе P. Birschel et al. (2004) установлено, что с увеличением возраста больных повышается вероятность неблагоприятного течения ОНМК [10]. По мнению других авторов, напротив, возраст, наряду с полом и функциональным состоянием пациента до инсульта не является независимым фактором риска ухудшения при ИГМ [12, 17, 27]. Выраженность первоначальных симптомов инсульта повышает вероятность прогрессирования ИИ. В публикации T. J. DeGraba et al. (1999) для определения прогноза проведено дихотомическое деление тяжести инсульта по шкале NIHSS на 7 баллов и > 7 баллов. При этом в группе больных с легким неврологическим дефицитом частота ухудшения клинического состояния равнялась 14,8%, а в группе с умеренным и тяжелым дефицитом – 65,9% [13]. Аналогично сниженный уровень сознания при поступлении в инсультное отделение ассоциирован с прогрессирующим развитием острой ишемии мозга [27]. Патогенетический вариант заболевания оказывает непосредственное влияние на частоту прогрессирования ОНМК. Установлено, что тотальный инфаркт в каротидном бассейне характеризуется нарастанием неврологического дефицита в 67% случаев, в то время как парциальный ИГМ – лишь в 8% [17]. По мнению некоторых авторов, некардиоэмболический вариант ИИ имеет большую склонность к прогрессированию, чем кардиоэмболический, а при малых глубинных инфарктах мозга нарастание неврологической симптоматики наблюдается чаще, чем при нелакунарных подтипах инсульта [21, 26].

M. Barber et al. (2004) выделили два независимых предиктора нарастания очаговой симптоматики ИИ в течение первых 72 ч заболевания: сахарный диабет и высокие цифры АД в момент поступления в стационар [9]. Кроме того, в работе показано, что раннее назначение варфарина снижает частоту прогрессирующего течения ишемического ОНМК и, как следствие, неблагоприятных клинических исходов и смерти.

Несмотря на то, что повышенный уровень глюкозы в крови в результате проведенных исследований признан маркером тяжести цереброваскулярной катастрофы [29], жесткий контроль гликемии с помощью инсулинотерапии не может быть рекомендован всем пациентам с инсультом для предотвращения прогрессирования ИГМ, так же, как и нет окончательных рекомендаций по целевому уровню глюкозы крови в остром периоде ОНМК [6, 14].

Несмотря на применение тромболизиса, гипергликемия, встречающаяся у каждого третьего пациента с

ИГМ, заметно ухудшает исход инсульта, как и сахарный диабет в анамнезе [12]. По данным Международного регистра тромболизиса при инсульте (SITS-ISTR), гипергликемия независимо ассоциирована с высокой смертностью ($p < 0,001$), низким уровнем функциональной независимости ($p < 0,001$) и возрастанием частоты симптомов внутримозговых кровоизлияний после применения альтеплазы при ИГМ [7].

Роль артериальной гипертензии и гипотензии в прогрессировании симптомов ИИ окончательно не установлена [6]. Подъем АД > 180 мм рт. ст. может усугубить отек мозга и тем самым вызвать нарастание острой церебральной ишемии, в то время как чрезмерное снижение кровяного давления вызывает редукцию мозгового кровотока и усиление кислородного голодания в области пенумбры [8]. При анализе результатов лечения 304 пациентов с острым ишемическим ОНМК получены данные, свидетельствующие о существовании U-образной зависимости между уровнем кровяного давления и клинической картиной ИГМ. При возрастании систолического АД на каждые 10 мм выше уровня 180 мм рт. ст. риск раннего неврологического ухудшения увеличивался на 40%, а риск плохого исхода ОНМК – на 23% [11].

В мультицентровом проспективном обсервационном исследовании испанских неврологов, объединившим результаты наблюдения в течение 3 месяцев за 1092 пациентами с ИГМ, показано, что измеренные в приемном покое стационара уровни систолического АД > 181 мм рт. ст., а также < 136 мм рт. ст. связаны с неблагоприятным исходом инсульта [18]. Однако самым интересным выводом данного исследования было обнаружение связи возраста, снижения АД и прогноза для пациента. У пожилых пациентов снижение АД в острейшем периоде ИИ приводит к неблагоприятному клиническому исходу. Особенно заметно это проявляется у лиц старше 80 лет: назначение антигипертензивной терапии в приемном покое для снижения систолического АД > 27 мм рт. ст. определяет худший прогноз по сравнению с пациентами, не получавшими подобного лечения.

В связи с активным внедрением тромболизиса в рутинную неврологическую практику проведен ряд исследований по определению оптимальных границ АД при проведении тромболизиса, так как высокие цифры АД считают фактором риска развития внутримозговых геморрагий, осложняющих острый период ИГМ [16]. Нарастание неврологического дефицита после введения альтеплазы, равное или превышающее 4 балла шкалы NIHSS, обусловлено в первую очередь развитием симптомного внутричерепного кровоизлияния при возрастании систолического АД > 185 мм рт. ст. и диастолического АД > 110 мм рт. ст. [6].

Окклюзия или выраженный стеноз крупной мозговой артерии являются фактором риска развития раннего ухудшения при инфаркте мозга по данным ряда авторов [5, 23, 27, 31]. Прогностическая ценность магнитно-резонансной томографии в отношении раннего (в течение 48 ч) неврологического ухудшения при ИГМ определена индийскими авторами [23]. У пациентов с окклюзией крупной мозговой артерии, выявленной при магнитно-резонансной ангиографии, риск прогрессиру-

вания ИИ был в 18 раз выше, чем у больных без окклюзии, а вероятность тяжелой инвалидизации, определенная как мШР 3 балла, в 7 раз выше.

Для выявления частоты неблагоприятного клинического течения острого ИГМ канадские неврологи проанализировали данные компьютерной томографической ангиографии (КТА) у 23 пациентов с ИИ или ТИА. Наличие выраженного артериального стеноза (но не окклюзии) характеризовалось усугублением очаговой неврологической симптоматики и степени инвалидизации у 17% больных [22]. Согласно W. S. Smith et al. (2009), визуализированная на КТА окклюзия ВСА или основной артерии, наряду с возрастом и тяжестью инициальных неврологических симптомов является независимым фактором риска неблагоприятного клинического исхода ИГМ [25].

Таким образом, прогрессирование ИИ является частым и неблагоприятным осложнением острого периода заболевания, ухудшающим прогноз и увеличивающим вероятность инвалидизации и смертельного исхода. Факторы, способные привести к падению мозгового кровотока и нарастанию зоны церебральной ишемии, весьма многообразны, и до конца не изучены. Несмотря на значительное количество проведенных за последние 25 лет научных исследований «инсульта в ходу», до сих пор нет единого мнения о причинах развития и способах преодоления этого грозного осложнения ОНМК. Необходимы дальнейшие исследования для выделения надежных предикторов прогрессирующего ИИ, удобных для широкого применения в ангионеврологической практике.

Литература

1. Гончар, И. А. Клинические характеристики больных с прогрессирующим течением кардиоэмболического инфаркта мозга / И. А. Гончар // Актуальные проблемы неврологии и нейрохирургии: рецензируемый сб. науч. тр. / под ред. С. А. Лихачева. Минск, 2009. Вып. 12. С. 84 – 93.
2. Гончар, И. А. Методические подходы к исследованию проблемы прогрессирующего течения ишемического инсульта / И. А. Гончар // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2011. № 1 (09). С. 152 – 158.
3. Гончар, И. А. Паттерны прогрессирующего клинического течения некардиоэмболического ишемического инсульта / И. А. Гончар // Медицинская панорама. 2010. № 8. С. 55 – 60.
4. Гончар, И. А. Построение прогностической модели прогрессирования некардиоэмболического инфаркта головного мозга с помощью дискриминантного анализа / И. А. Гончар // Медицинские новости. 2011. № 1. С. 69 – 76.
5. Способ диагностики атеротромботического ишемического инсульта с выраженным стенозом магистральных артерий: пат. 12998 Респ. Беларусь, МПК (2009), А 61В 5/055 / И. А. Гончар [и др.]; заявитель РНПЦ неврологии и нейрохирургии. № а 20080194; заявл. 21.02.2008; опубл. 30.04.2010 // Афіцыйны бюл. / Нац. цэнтр інтэлектуал. уласнасці. 2010. № 2. С. 52.
6. Adams, H. P. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke / H. P. Adams [et al.] // Stroke. 2007. Vol. 38. P. 1655 – 1711.
7. Ahmed, N. Association of Admission Blood Glucose and Outcome in Patients Treated With Intravenous Thrombolysis: Results From the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR) / N. Ahmed [et al.] // Arch. Neurol. 2010. Vol. 67 (9). P. 1123 – 1130.
8. Ayata, C. Ischaemic brain oedema / C. Ayata, A. H. Ropper // J. Clin. Neurosci. 2002. Vol. 9. P. 113 – 124.

9. Barber, M. Predictors of early neurological deterioration after ischemic stroke: a case-control study // M. Barber [et al.] // Gerontology. 2004. Vol. 50. P. 102 – 109.
10. Birschel, P. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition / P. Birschel, J. Ellul, D. Barer // Cerebrovasc. Dis. 2004. Vol. 17. P. 242 – 252.
11. Castillo, J. Blood pressure decrease during the acute phase of ischemic stroke is associated with brain injury and poor stroke outcome / J. Castillo [et al.] // Stroke. 2004. Vol. 35. P. 520 – 526.
12. Davalos, A. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) I / A. Davalos [et al.] // Stroke. 1999. Vol. 30. P. 2631 – 2636.
13. DeGraba, T. J. Progression in acute stroke: value of the initial NIH stroke scale score on patient stratification in future trials / T. J. DeGraba [et al.] // Stroke. 1999. Vol. 30. P. 1208 – 1212.
14. Honiden, S. Analytic Review: Glucose Controversies in the ICU / S. Honiden, S. E. Inzucchi // J. Intensive Care Med. 2011. Vol. 26. P. 135 – 150.
15. Karepov, V. G. Stroke-in-evolution: infarct-inherent mechanisms versus systemic causes / V. G. Karepov [et al.] // Cerebrovasc. Dis. 2006. Vol. 21. P. 42 – 46.
16. Kellert, L. Frequency of Increased Blood Pressure Levels During Systemic Thrombolysis and Risk of Intracerebral Hemorrhage / L. Kellert [et al.] // Stroke. 2011. Vol. 42. P. 1702 – 1706.
17. Kwan, J. Early neurological deterioration in acute stroke: clinical characteristics and impact on outcome / J. Hand, P. Hand // QJM. 2006. Vol. 99. P. 625 – 633.
18. Leira, R. Age Determines the Effects of Blood Pressure Lowering During the Acute Phase of Ischemic Stroke: The TICA Study / R. Leira [et al.] // Hypertension. 2009. Vol. 54. P. 769 – 774.
19. Marti-Vilalta, J. L. The Barcelona Stroke Registry / J. L. Marti-Vilalta, A. Arboix // Eur. Neurol. 1999. Vol. 41. P. 135 – 142.
20. Millikan, C. H. Studies in cerebrovascular disease. I: the syndrome of intermittent insufficiency of the basilar arterial system / C. H. Millikan, R. G. Siekert // Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 1955. Vol. 30. P. 61 – 68.
21. Mohr, J. P. The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry / J. P. Mohr [et al.] // Neurology. 1978. Vol. 28. P. 754 – 762.
22. Puetz, V. Frequency and Clinical Course of Stroke and Transient Ischemic Attack Patients With Intracranial Nonocclusive Thrombus on Computed Tomographic Angiography / V. Puetz [et al.] // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 193 – 199.
23. Rajajee, V. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke / V. Rajajee [et al.] // Neurology. 2006. Vol. 67. P. 980 – 984.
24. Rothwell, P. M. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison / P. M. Rothwell [et al.] // Lancet. 2007. Vol. 370. P. 1432 – 1442.
25. Smith, W. S. Significance of Large Vessel Intracranial Occlusion Causing Acute Ischemic Stroke and TIA / W. S. Smith [et al.] // Stroke. 2009. Vol. 40. P. 3834 – 3840.
26. Steinke, W. Lacunar stroke is the major cause of progressive motor deficits / W. Steinke, S. C. Ley // Stroke. 2002. Vol. 33. P. 1510 – 1516.
27. Tei, H. Deteriorating ischemic stroke in 4 clinical categories classified by the Oxfordshire Community Stroke Project / H. Tei [et al.] // Stroke. 2000. Vol. 31. P. 2049 – 2054.
28. Thanvi, B. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management / B. Thanvi, S. Treadwell, T. Robinson // Postgrad. Med. J. 2008. Vol. 84. P. 412 – 417.
29. Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy in the critically ill patients // G. van den Berghe [et al.] // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1359 – 1367.
30. Weimar, C. Neurologic worsening during the acute phase of ischemic stroke / C. Weimar [et al.] // Arch. Neurol. 2005. Vol. 62. P. 393 – 397.
31. Yamamoto, H. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke / H. Yamamoto, J. Bogousslavsky, G. van Melle // Arch. Neurol. 1998. Vol. 55. P. 481 – 486.