

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА С ПОЗИЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

На основании анализа 650 случаев ишемического инсульта в соответствии с критериями TOAST было показано, что наиболее распространенным является атеротромботический подтип ишемического инсульта ($p < 0,05$). В результате анализа основных клинико-параclinical признаков ишемического инсульта в острейшем периоде разработаны две модели зависимости вероятной летальности от тяжести инсульта атеротромботического и кардиоэмболического подтипов, позволяющие улучшить качество прогнозирования заболевания. В группе больных с тяжелыми инсультами более благоприятный прогноз имел место при атеротромботическом патогенетическом подтипе в сравнении с кардиоэмболическим инсультом ($p < 0,05$). Были показаны синергетические особенности разработанных моделей.

Ключевые слова: Ишемический инсульт, патогенетические подтипы, прогнозирование.

Церебральный инсульт занимает второе место в структуре общей смертности населения России, являясь также ведущей причиной стойкой утраты трудоспособности [9]. Не смотря на то, что в последнее время благодаря серьезным организационным усилиям обозначились некоторые позитивные тенденции, ситуация в РФ продолжает оставаться крайне напряженной. Ишемический инсульт (ИИ) встречается в 4 раза чаще других типов острого нарушения мозгового кровообращения [3]. Принято выделять 4 периода ИИ: острейший, острый, ранний восстановительный и поздний восстановительный, из которых именно острейший период характеризуется наиболее тяжелым течением и высокой летальностью [4]. Поэтому изучение закономерностей течения ИИ в первые пять суток заболевания является наиболее важным как для выбора оптимальной терапевтической тактики, так и для прогнозирования исхода заболевания.

Накоплен большой клинический материал, касающийся вопросов патогенеза, распространенности и клиники различных патогенетических подтипов ИИ [1, 2, 8, 10, 11]. Сформулирована концепция гетерогенности ИИ, позволяющая выделить атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический и микроциркуляторный инсульты. Для их дифференциальной диагностики используются различные алгоритмы, наиболее распространенным из которых является алгоритм, основанный на критериях TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment) [12].

Научное предвидение или прогнозирование различных аспектов ИИ является естественным продолжением диагностики и оцен-

ки состояния больного. Прогнозирование инсульта направлено на изучение особенностей течения заболевания, а также определение его вероятного исхода. Врач, оценивая состояние больного, как правило, действует интуитивно, основываясь на имеющихся знаниях и собственном опыте. Субъективность такого подхода делает его несовершенным, создает высокую вероятность ошибки, что нередко ведет к серьезным моральным, социальным и материальным последствиям.

Для решения задач прогнозирования течения и исходов ИИ с конца прошлого века предпринимались многочисленные попытки создания его математических моделей [5, 6, 7, 13, 14]. Однако единой математической концепции острейшего периода ИИ, а также при различных его патогенетических подтипах, основанной на разработке универсальных аналитико-прогностических систем, создано не было.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности использования аналитико-прогностических систем для улучшения качества ведения больного в острейшем периоде ИИ различных патогенетических подтипов.

Материал и методы

Для разработки шкалы баллирования 74 включенных в исследование клинических и параclinical признаков и проведения регрессионного анализа была взята группа из 500 больных ИИ (основная группа). Группа из 150 больных ИИ взята для проверки воспроизводства разработанных моделей. Обследование проводилось в первые двое суток заболевания. В исследование были включены лишь те слу-

чаи ИИ, когда от момента возникновения инсульта до начала обследования и лечения проходило не более суток. Диагноз ишемического инсульта устанавливался в том случае, если у больного имело место острое (минуты или часы) развитие очагового дефекта неврологических функций цереброваскулярного происхождения длительностью не менее 24 часов. Характер инсульта уточнялся с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. Диагностика патогенетического подтипа осуществлялась в соответствии с критериями TOAST. При поступлении в стационар собирался анамнез жизни и анамнез заболевания. Проводился осмотр врачом-неврологом (в динамике), врачом-кардиологом (в динамике), а больные, находящиеся в реанимационном отделении, динамически наблюдались врачом-реаниматологом. Осуществлялись исследование глазного дна, эхо-энцефалоскопия, не менее чем трехкратная регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), ультразвуковая доплерография (УЗДГ) и по показаниям мониторинг ЭКГ. Проводились исследования общего анализа крови (ОАК), определение активности трансаминаз, уровня холестерина, липопротеидов, глюкозы крови, креатинина.

Все больные получали максимально унифицированную базисную терапию ИИ в соответствии с рекомендациями Европейской Инициативной Группы по проблеме Инсульта (EUSI, 2003), направленную на нормализацию гомеостаза, центральной и церебральной гемодинамики. Допускалось применение некоторых нейропротективных средств в соответствии со стандартами медицинской помощи больным с инсультом (приказ Минздравсоцразвития России №513), а также при соблюдении рекомендаций Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).

Для достижения поставленной цели нами была разработана шкала баллирования всего комплекса клинических, параклинических и анамнестических признаков с последующим определением тяжести ИИ и построением моделей зависимости вероятной летальности в трехнедельный период от изначальной тяжести заболевания для инсультов атеротромботического и кардиоэмболического подтипов. При моделировании использовался метод наимень-

ших квадратов. В качестве математической модели было принято уравнение Фон Бертоланфи, имеющее следующий вид:

$$Y = \frac{Y_o \cdot Y_b}{(Y_o^k + (Y_b^k - Y_o^k) \cdot e^{-m \cdot X})^{1/k}},$$

где: X – тяжесть состояния в баллах; Y – вероятность исходов и осложнений ИИ в %; Y_o и Y_b – соответственно минимальное и максимальное значение уровня летальности (улучшения состояния) и осложнений ИИ в %; k, m – неопределенные коэффициенты, вычисленные методом наименьших квадратов, единые для всех значений X; e – основание натурального логарифма.

Проверка результативности разработанных моделей осуществлялась на самостоятельной выборке из 150 ИИ путем сравнения значений средней летальности для 7 интервалов тяжести этой группы больных с результатами моделирования. Проводилась проверка статистической значимости между полученными моделями. Для доказательства достоверности воспроизводства моделей, а также различий между моделями применяли критерий Стьюдента. Различия между группами признавались достоверными при $p < 0,05$.

Моделирование осуществлялось с помощью программ Statistica 7 SP2 Statsoft и Microsoft Excel-97.

Результаты и обсуждение

Для диагностики патогенетических подтипов ИИ предложен алгоритм, основанный на рейтинговом тестировании основных клинико-параклинических составляющих. В основу тестирования положен принцип патогномичности клинических и параклинических признаков для того или иного патогенетического подтипа ИИ. Степень патогномичности признаков оценивается по условно взятой 3-х балльной системе. При высокой степени патогномичности клинического или параклинического признаков патогенетическому подтипу ИИ выставляется балльная оценка 3. При этом данный клинический или параклинический признак не должен встречаться при других подтипах. При средней степени патогномичности клинического или параклинического признака патогенетическому подтипу ИИ выставляется балльная оценка 2. Данный клинический или параклинический признак может встречаться

Таблица 1. Диагностическая таблица патогенетических подтипов ишемического инсульта

Признак	КЭ	АТ	ГД	ЛК
1. Эпизоды малых инсультов ранее и/или клинические признаки сосудистой деменции и/или наличие лакунарных кист на КТ, МРТ при отсутствии выявленного источника тромбоза и эмболии				3
2. Системные артериальные эмболии в анамнезе	3			
3. Артериальная гипертензия при отсутствии источника кардиоэмболии		2		2
4. Наличие чисто двигательного, чисто чувствительного гемисиндромов умеренной степени выраженности или изолированного атактического синдрома				2
5. Большой неврологический дефект, состоящий из нескольких синдромов	1	1	1	
6. Низкое АД или гемодинамически значимые колебания АД			3	
7. Наличие артериального стеноза, совпадающего с зоной инфаркта и подтвержденного дуплексным сканированием		3		
8. Наличие диагностированного источника эмболии (мерцательной аритмии, порока сердца, эндокардита, инфаркта миокарда давностью до 1 мес. и др.)	3			
9. Очаг по данным КТ, МРТ не более 1-1,5 см				2
10. Обширный очаг по данным КТ, МРТ	1	1	1	
11. ТИА в том же сосудистом бассейне		3		
12. ТИА или инсульты более, чем в одном бассейне	3			

еще при одном подтипе ИИ. При наличии низкой степени патогномичности клинического или параклинического признака патогенетическому подтипу ИИ выставляется балльная оценка 1. Данный клинический или параклинический признак может встречаться при нескольких других патогенетических подтипах ИИ. Кроме того, он может не иметь определяющего клиничко-патогенетического значения. При отсутствии патогномичности признака патогенетическому подтипу ишемического инсульта выставляется балльная оценка 0.

В таблице 1 представлены результаты рейтингового тестирования 11 основных клиничко-параклинических признаков при диагностике патогенетического подтипа ИИ.

Алгоритм определения патогенетического подтипа ишемического инсульта

1. По каждому случаю ишемического инсульта рассчитывается сумма баллов для каждой из патогенетических граф.

2. В случае, когда количество баллов в одной из патогенетических граф на 2 и более превышает количество баллов остальных граф, данный подтип ишемического инсульта считать доказанным.

3. В случае, когда количество баллов в одной из патогенетических граф на 1 превышает количество баллов остальных граф, данный подтип ишемического инсульта считать вероятным.

4. Если сумма баллов по каждой из граф ниже 2, патогенетический подтип считать неопределенным.

Таблица 2. Распространенность патогенетических подтипов ишемического инсульта

Патогенетический подтип ИИ	Количество больных с данным подтипом	Процент от общего количества больных (n=650)
Кардиоэмболический	127	19,54±3,02
Атеротромботический	216	33,23±3,61*
Лакунарный	114	17,54±2,89
Гемодинамический	63	9,69±2,2
Неопределенный	130	20±3,08

*Достоверность различий между встречаемостью атеротромботического и других определенных подтипов $p < 0,05$.

5. При равенстве баллов для нескольких граф патогенетический подтип считать неопределенным.

Была осуществлена диагностика патогенетических подтипов ИИ в соответствии с критериями TOAST и по вышеприведенному алгоритму. Процент совпадающих диагнозов составил 88,15. Не было значимых различий при диагностике атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного подтипов.

При этом процент диагностированных патогенетических подтипов ИИ (без неопределенного) был достоверно ($p < 0,01$, $z_{кр} = 1,96$, $z_{набл} = 3,25$) выше при использовании разработанной методики (80 % против 72,31%).

Результаты изучения распространенности патогенетических подтипов ишемического инсульта и летальность при них представлены в таблице №2. Больные с атеротромботическим подтипом ИИ встречались чаще

($p < 0,05$) больных с другими подтипами ИИ (табл.2.). При этом наибольшая летальность наблюдалась при смешанном и кардиоэмболическом подтипах ИИ ($p < 0,05$).

Следует отметить, что при лакунарном подтипе ИИ чаще, чем при других подтипах встречались умеренные пирамидные синдромы и мозжечковая атаксия ($p < 0,05$). Для смешанного патогенетического подтипа были характерны более частая встречаемость непродуктивных нарушений ясности сознания и дыхательных нарушений ($p < 0,05$). Распространенность неврологической симптоматики при кардиоэмболическом, атеротромботическом и гемодинамическом подтипах достоверно не различалась.

Кардиоэмболический и атеротромботический подтипы ИИ встречались более, чем в половине всех случаев ИИ, на их долю приходилось более 63% летальных исходов. По этой причине мы считаем важным представить результаты моделирования зависимостей вероятной летальности от изначальной тяжести инсультов кардиоэмболического и атеротромботического подтипов.

В соответствии с математическими особенностями график зависимости вероятной летальности от изначальной тяжести ИИ кардиоэмболического патогенетического подтипа заболевания может быть разделен на пять фрагментов (рис. 1).

Первый фрагмент – «нижнее плато» простирается от 0 и до 50 баллов. Вероятная летальность в этой группе больных не будет превышать 2,76%. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 0,06%/балл. Второй фрагмент графика – «нижний изгиб» характеризуется нарастанием летальности. В этом интервале представлены больные со среднетяжелыми и тяжелыми инсультами (50,1–70 баллов). Вероятная летальность в этом интервале не превышает 19,89%. Средняя скорость прироста летальности составляет 0,86%/балл. Третий фрагмент графика – «быстрый подъем» характеризуется резким нарастанием летальности от 19,89 до 83,2 %. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 2,11%/балл. Больные данной группы имеют тяжелые инсульты (70–100 баллов). В клинике данных состояний наряду с грубой очаговой симптоматикой начинает доминировать общемозговой синдром, обусловленный

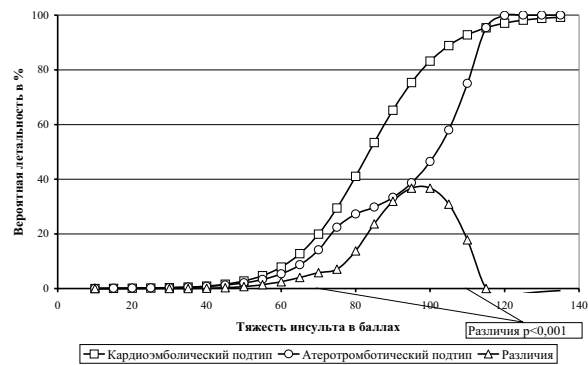


Рисунок 1. Различия зависимостей вероятной летальности от тяжести кардиоэмболического и атеротромботического подтипов ишемического инсульта

выраженным отеком мозга. Четвертый фрагмент – «верхний изгиб» характеризует инсульты с высокой летальностью (83,2-97,09%). Тяжесть инсульта для этой группы больных колеблется от 100 и до 120 баллов. Средняя скорость прироста летальности в этом фрагменте составляет 0,69%/балл. В клинике доминирует общемозговой синдром (нарушения ясности сознания, грубые расстройства частоты и ритма дыхания, центральная гипертермия, грубый менингеальный и, иногда, эпилептиформный синдромы). Последний пятый фрагмент – «верхнее плато» характеризует группу больных с тяжестью инсульта выше 120 баллов и вероятной летальностью близкой к 100%. Все больные данной группы находятся в коме. Имеют место выраженная одышка (более 36 в 1 мин.), нарушение дыхательного ритма, а также грубый менингеальный синдром. Данная клиника свидетельствует о явлениях отека мозга с признаками дислокации мозгового ствола.

Сравнительный анализ вышеприведенной зависимости с аналогичной зависимостью для атеротромботического подтипа показал, что в группе больных с тяжелыми инсультами более благоприятный прогноз имеет место при последнем ($p < 0,05$). Это связано, вероятно, с менее тяжелой сочетанной кардиальной симптоматикой в этой группе больных в сравнении с группой кардиоэмболических инсультов.

Выводы

Наиболее распространенным является атеротромботический подтип ИИ ($p < 0,05$). На долю атеротромботического, а также кардиоэмболического подтипов приходится более 63%

летальных исходов. При этом в группе больных с тяжелыми инсультами более благоприятный прогноз имеет место при атеротромботическом патогенетическом подтипе в сравнении с кардиоэмболическим инсультом ($p < 0,05$). Критическими значениями тяжести

являются 70 баллов для атеротромботического и 65 баллов для кардиоэмболического инсультов, что соответствует началу быстрого нарастания вероятной летальности и последующему переходу прогноза в разряд неблагоприятного.

06.12.2010 г.

Список литературы:

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта: взгляд с позиции клинициста // Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. - 2003. - Выпуск 9. - С. 8-9.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение / Б.С.Виленский. - СПб.: Фолиант, 2002. - 397 с.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Киликовский В.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт. Приложение к журналу неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. - 2003. - Выпуск 9. - С. 114.
4. Гусев Е.И., Журавлева Е.Ю., Яковлева Е.В. и др. Лечение острого мозгового инсульта. / М. - 1997. - С. 5.
5. Дривотинов Б.В., Гарустович Т.К., Сайрам Н. Клинико-математическое прогнозирование возникновения и ранняя диагностика осложнений мозгового инсульта. // Здравоохр. Беларуси. - 1994. - 7. - С.12-17.
6. Мисюк Н.С., Семак А.Е., Гришков Е.Г. Мозговой инсульт (прогнозирование и профилактика). / М. - 1980. - 208с.
7. Сайрам Н. Прогнозирование и ранняя диагностика осложнений мозговых инсультов с помощью вычислительных методов: автореф. дис.... канд.мед.наук. / Минск. - 1994. - 20с.
8. Скворцова В.И., Евзельман М.А. Ишемический инсульт. / Орел. - 2006. - 404с.
9. Скворцова В.И. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. // Журн неврол и психиатр (приложение Инсульт. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»). - 2007. - Спецвыпуск. - С.25-29.
10. Суслина З.А., Гераскина П.А., Фоякин А.В. Артериальная гипертензия и гетерогенность ишемического инсульта. // Журн неврол и психиатр (приложение Инсульт). - 2003. - 9. - С.138.
11. Суслина З.А. Ишемический инсульт: сосуды, сердце, кровь. // Журн неврол и психиатр (приложение Инсульт. Материалы II Российского Международного конгресса «Цереброваскулярная патология и инсульт»). - 2007. - Спецвыпуск. - С. 36-38.
12. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. // Stroke. - 1993. - 24. - P.35-41.
13. Fiorelli M., Alperovitch A., Argentino C. et al. Prediction of long-term outcome in the early hours following acute ischaemic stroke. // Arch. Neurol. - 1995. - 52. - P. 250-5.
14. Gladman J.R.F., Harwood D.M.J., Barer D.H. Predicting the outcome of acute stroke: prospective evaluation of five multivariate models and comparison with simple methods. // J. Neurol. Neurosurg Psychiatr. - 1992. - 55. - P.347-51

Сведения об авторах: **Ершов Вадим Иванович**, ассистент кафедры неврологии Оренбургской государственной медицинской академии, главный невролог г. Оренбурга, кандидат медицинских наук
Тел. 89128498016, ervad2010@yandex.ru

Чепасов Валерий Иванович, заведующий кафедрой информационных систем и технологий
Оренбургского государственного университета, доктор технических наук, профессор
Тел. (3532)64-62-25, e-mail: ist@unpk.osu.ru

UDC 616

Ershov V.I., Chepasov V.I.

HETEROGENEITY OF ISCHEMIC STROKE FROM POSITION OF MATHEMATICAL MODELING

Based on analysis of 650 cases of ischemic stroke according to TOAST criteria, it was showed that the atherothrombotic subtype of ischemic stroke is the most common situation ($p < 0,05$). As a result of analysis of major clinical and paraclinical signs of ischemic stroke in the most acute period we developed two models of the possible fatality dependence on the severity of atherothrombotic and cardioembolic stroke subtypes, which improves the quality of the disease prediction. In patients with severe stroke, more favorable prognosis occurred in atherothrombotic pathogenic subtype, compared with cardioembolic stroke ($p < 0,05$). Synergy features of the developed models were shown.

Key words: Ischemic stroke, the pathogenetic subtypes, prediction.