

Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта

Коломенцев С.В.¹, Цыган Н.В.^{1,2}, Вознюк И.А.^{1,3}, Янишевский С.Н.^{1,4},
Шерматюк Е.И.¹, Ильина О.М.⁵, Литвиненко И.В.¹

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург;

²ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Гатчина; ³ГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург; ⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

⁵СПб ГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», Санкт-Петербург

¹Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; ²Россия, 188300, Ленинградская область, Гатчина, мкр. Орлова роща, 1; ³Россия, 192242, Санкт-Петербург, ул. Будапештская, 3, лит. А; ⁴Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2; ⁵Россия, 194354, Санкт-Петербург, Северный проспект, 1

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) является одним из наиболее грозных конкурирующих заболеваний, которые могут развиться у пациентов в период стационарного лечения. В патогенезе ВГИИ, помимо традиционных факторов риска (ФР), дополнительные роль могут играть причины, связанные с диагностическими и лечебными мероприятиями.

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза и оценка ФР ВГИИ.

Пациенты и методы. Изучены коморбидность, основные и дополнительные ФР ВГИИ у пациентов терапевтического (n=112; 44,3%), хирургического (n=125; 49,4%) и неврологического (n=16; 6,3%) профиля.

Результаты и обсуждение. Доля периоперационного инсульта в исследовании составила 37,2%. Частота атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарных подтипов ВГИИ не различалась в группах пациентов разного профиля. В группе пациентов хирургического профиля доля инсультов другой установленной этиологии составила 24,8% и была выше, чем у пациентов терапевтического (9,8%; $p < 0,05$) и неврологического (6,25%; $p < 0,005$) профиля. Доля инсультов неустановленной этиологии в группе пациентов хирургического профиля, наоборот, была ниже (15,2%), чем у пациентов терапевтического (35,7%; $p < 0,05$) и неврологического (50,0%; $p < 0,05$) профиля. Дополнительным ФР развития ВГИИ для пациентов нехирургического профиля оказалась недостаточная антитромботическая профилактика, для пациентов хирургического профиля — хирургическая операция.

Заключение. По сравнению с внегоспитальным ишемическим инсультом, причины развития ВГИИ более многообразны и не всегда могут быть объяснены исключительно более высокой коморбидностью стационарных пациентов. Классификация подтипов ишемического инсульта TOAST не в полной мере отражает патогенез ВГИИ, так как не учитывает возможность внешнего воздействия, особенно в случаях, когда установить точную причину развития инсульта не представляется возможным, а наиболее вероятным триггером является медицинское вмешательство.

Ключевые слова: внутригоспитальный ишемический инсульт; периоперационный инсульт; инсульт другой установленной этиологии; коморбидность; антитромботическая терапия.

Контакты: Сергей Витальевич Коломенцев; skolomencev@yandex.ru

Для ссылки: Коломенцев СВ, Цыган НВ, Вознюк ИА и др. Особенности патогенеза и факторы риска внутригоспитального ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-25-32

Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke

Kolomentsev S.V.¹, Tsygan N.V.^{1,2}, Voznyuk I.A.^{1,3}, Yanishevskiy S.N.^{1,4}, Shermatyuk E.I.¹, Ilyina O.M.⁵, Litvinenko I.V.¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia, St. Petersburg; ²Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Gatchina; ³Saint Petersburg Research Institute of Emergency Medicine named after I.I. Dzhanelidze, St. Petersburg; ⁴Almazov National Medical Research Center, Ministry of Health of the Russia, St. Petersburg; ⁵St. Martyr George City Hospital, St. Petersburg

¹6, Akademika Lebedeva St., St. Petersburg 194044, Russia; ²1, mkr. Orlova roshcha, Leningradskaya oblast, Gatchina 188300, Russia; ³3A, Budapeshtskaya St., St. Petersburg 192242, Russia; ⁴2, Akkuratova St., St. Petersburg 197341, Russia; ⁵1, Severnyi prosp., St. Petersburg 194354, Russia

In-hospital ischemic stroke (IHIS) is one of the most critical competing diseases that can develop in patients during inpatient treatment. Causes associated with diagnostic and therapeutic measures may play an additional role in the pathogenesis of IHIS, in addition to traditional risk factors.

Objective: to study the pathogenesis features and assess risk factors for IHIS.

Patients and methods. The comorbidity, main and additional risk factors of IHIS in patients of therapeutic (n=112; 44.3%), surgical (n=125; 49.4%) and neurological (n=16; 6.3%) profiles were studied.

Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2022;14(6):25–32

Results and discussion. The proportion of perioperative stroke in the study was 37.2%. The frequency of atherothrombotic, cardioembolic, and lacunar subtypes of IHIS did not differ in groups of patients of different profiles. In the group of surgical patients, the proportion of strokes of another established etiology was 24.8% and was higher than in therapeutic (9.8%; $p < 0.05$) and neurological (6.25%; $p < 0.005$) patients. The proportion of strokes of unknown etiology in the group of surgical patients, on the contrary, was lower (15.2%) than in patients with therapeutic (35.7%; $p < 0.05$) and neurological (50.0%; $p < 0.05$) profile. An additional risk factor for IHIS for non-surgical patients was insufficient antithrombotic prophylaxis, for surgical patients — surgery.

Conclusion. Compared with out-of-hospital ischemic stroke, the causes of in-hospital ischemic stroke are more diverse and cannot always be explained solely by the higher comorbidity of hospitalized patients. The TOAST classification of ischemic stroke subtypes does not fully reflect the pathogenesis of IHIS, as it does not take into account the possibility of external influences, especially in cases where it is not possible to establish the exact cause of stroke, and the most likely trigger is medical intervention.

Keywords: in-hospital ischemic stroke; perioperative stroke; stroke of another established etiology; comorbidity; antithrombotic therapy.

Contact: Sergey Vitalievich Kolomentsev; skolomencev@yandex.ru

For reference: Kolomentsev SV, Tsygan NV, Voznyuk IA, et al. Features of pathogenesis and risk factors of in-hospital ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(6):25–32. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-25-32

Внутригоспитальный ишемический инсульт (ВГИИ) развивается у пациентов во время пребывания в стационаре по поводу острого или хронического заболевания либо для выполнения диагностической или лечебной процедуры. В отношении ВГИИ у пациентов хирургического профиля в литературе большее распространение получил термин «периоперационный инсульт», к которому относят инсульты, развившиеся во время или в течение 30 сут после оперативного вмешательства [1].

Исторически актуальность проблемы ВГИИ стала очевидна прежде всего в сердечно-сосудистой хирургии ввиду сравнительно высокой распространенности периоперационного инсульта среди пациентов кардиохирургического профиля (2–10% в зависимости от типа операции [2]), однако впоследствии стало понятно, что проблема ВГИИ имеет мультидисциплинарный характер. Например, по данным Е. Emmett и соавт. [3], за 20-летний период наблюдения (1995–2015) в одном из многопрофильных стационаров Лондона (Великобритания) среди 552 пациентов с ВГИИ (10,8% от числа всех случаев ишемических инсультов — ИИ — за указанный период) 69,8% пациентов находились на лечении в различных терапевтических отделениях, 13,6% — в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), в то время как в хирургических отделениях — только 16,6%. В отношении внесердечных и не нейрохирургических оперативных вмешательств имеются данные о частоте периоперационных инсультов в отделениях общей хирургии (0,08–0,7%), травматологии и ортопедии (0,2–0,9%), торакальной хирургии (0,6–0,9%), а также при операциях на периферических артериях (0,8–3,0%) [4]. Профилактика и определение стратегии лечения ВГИИ у стационарных пациентов онкологического профиля являются чрезвычайно актуальной темой. В рамках связи ИИ и онкологического процесса дополнительный интерес представляют данные о том, что частота заболеваемости раком среди пациентов с ИИ почти в два раза выше, чем в общей популяции [5].

По данным зарубежных источников, на долю ВГИИ в структуре всех ИИ приходится от 4 до 17% [6]. Однако стоит отметить, что реальное число ВГИИ может быть больше, так как часть инсультов, развившихся в стационаре, могут оставаться нераспознанными. Косвенным подтверждением этому могут служить результаты проспективного исследова-

ния NeuroVISION (12 исследовательских центров, 9 стран). В данном исследовании было установлено, что в группе из 1114 пациентов в возрасте старше 65 лет, перенесших плановую некардиальную операцию, очаг острого ишемического повреждения по результатам диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной рутинно между 2-м и 9-м днем послеоперационного периода, был верифицирован у 78 пациентов (7%; 95% ДИ 5,6–8,7%). При этом выявленный инфаркт вещества головного мозга не сопровождался развитием клинического эквивалента, но в 2,24 раза увеличивал риск развития послеоперационного делирия (95% ДИ 1,06–4,73; $p = 0,029$) и в 1,98 раза повышал риск когнитивного снижения по результатам тестирования по Монреальской шкале когнитивной оценки через 1 год после выполненной операции (95% ДИ 1,22–3,20; $p = 0,005$) [7].

По данным зарубежных исследователей, кардиоцеребральная эмболия и следующая за ней артериальная гипотензия являются наиболее частыми патофизиологическими механизмами развития ИИ у стационарных пациентов [8]. Для кардиоэмболического подтипа инсульта характерны большой объем ишемического повреждения мозговой ткани, высокая частота геморрагической трансформации инфаркта мозга, повторных инсультов и нетрудоспособности в исходе заболевания [9]. В патогенезе ВГИИ важную роль могут играть различные диагностические и лечебные мероприятия: модификация схемы лекарственной терапии, назначение препаратов с прокагуляционным или вазоспастическим действием, отмена антиагрегантной или антикоагулянтной терапии (например, в предоперационном периоде); эндоваскулярные диагностические (диагностическая коронарная или селективная церебральная ангиография) и лечебные (эмболизация спиралью и баллонная окклюзия аневризм; эмболизация артериовенозных мальформаций; транслуминальная ангиопластика со стентированием и без него; механическая тромбэкстракция; катетерная абляция при фибрилляции предсердий, чрескожная пластика открытого овального окна) вмешательства; каротидная эндалтерэктомия и др. Более редкими факторами риска (ФР) могут выступать парадоксальная эмболия из правых камер сердца, воздушная и жировая эмболия, длительное позиционирование, переразгибание и манипуляции (в том числе

мануальная терапия) на шейном отделе позвоночника, способные привести к субинтимальной или субадвентициальной диссекции позвоночных артерий; кардиоверсия при фибрилляции предсердий и другие причины [10].

В настоящее время лечение острого нарушения мозгового кровообращения является сложной мультидисциплинарной медицинской технологией, требующей быстрого взаимодействия врачей различных специальностей, высокотехнологичного оборудования и соответствующего медицинского снабжения. Пациенты, у которых инсульт развился во время пребывания в стационаре, должны иметь потенциальное преимущество в виде быстрого доступа к высококачественному лечению по сравнению с пациентами, у которых инсульт развился вне стационара. Однако во всем мире в реальной клинической практике для оказания медицинской помощи пациентам при ВГИИ характерны задержки на всех этапах лечения в сравнении с пациентами, госпитализированными в стационар с диагнозом инсульта экстренно через приемное отделение. Качество оказания медицинской помощи при любых неотложных состояниях характеризует состояние лечебного процесса в медицинском учреждении, однако в настоящее время при оказании помощи пациентам с ВГИИ неврологи сталкиваются с большим количеством трудностей, носящих в основном организационный характер [6].

Цель исследования — изучение особенностей патогенеза и оценка ФР ВГИИ у пациентов, находившихся на стационарном лечении в многопрофильных стационарах Санкт-Петербурга в 2014–2019 гг.

Пациенты и методы. Ретро- и проспективному анализу было подвергнуто 253 случая ВГИИ, развившегося у пациентов, проходивших стационарное лечение в 10 лечебных учреждениях Санкт-Петербурга (шесть многопрофильных городских стационаров и одно федеральное медицинское учреждение, имеющих в штате региональный сосудистый центр; два многопрофильных городских стационара с первичным сосудистым отделением; одно федеральное медицинское учреждение, оказывающее плановую эндоваскулярную помощь) в период 2014–2019 гг. **Критерий включения** в исследование: клиническая картина ИИ, развившегося спустя 24 ч после госпитализации в стационар, подтвержденного прижизненно (наличие признаков острого очагового ишемического повреждения головного мозга по данным первичной или вторичной нейровизуализации: компьютерной томографии — КТ — или МРТ головного мозга) либо посмертно (по результатам патологоанатомического исследования). **Критериями не включения** в исследование выступали: геморрагический инсульт или транзиторная ишемическая атака, развившиеся в период стационарного лечения; наличие анамнестических, клинических или нейровизуализационных признаков инсульта (любого типа) в остром/подостром периоде на момент поступления в стационар.

С учетом гетерогенности исследованной выборки, патогенез ВГИИ изучали в группах, сформированных с учетом основного (на момент развития инсульта) заболевания и соответствующего профиля лечебного отделения. Таким образом, изученный массив был разделен на три группы: пациенты хирургического (группа «хирургия»), терапевтического (группа «терапия») и неврологического профиля (группа «неврология»). Разделение массива пациентов «нехирурги-

ческого» профиля на две группы было продиктовано необходимостью изучения на последующих этапах исследования особенностей оказания помощи при ВГИИ специалистами разного профиля. У пациентов с ВГИИ оценивались причины госпитализации, уровень сопутствующей патологии с расчетом модифицированного Индекса коморбидности Чарлсон (МИКЧ) [11], наличие известных ФР ИИ, обстоятельства развития и наличие возможной причинно-следственной связи ВГИИ с медицинским вмешательством. При определении патогенетических подтипов ВГИИ использовали результаты обследований, выполненных в соответствии с принятыми в Российской Федерации стандартами оказания медицинской помощи при ИИ [12–15]. В случае хронологического совпадения диагностического или лечебного мероприятия с дебютом инсульта, не соответствующего критериям атеротромботического, кардиоэмболического или лакунарного подтипов, такой ВГИИ относили к инсульту другой установленной этиологии (согласно классификации TOAST). Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы Statistica 12.0 for Windows.

Результаты. В исследованной выборке ВГИИ был диагностирован у 125 (49,4%) пациентов хирургического, 112 (44,3%) — терапевтического и 16 (6,3%) — неврологического профиля (всего 253 случая). Группа пациентов с хирургической патологией ($n=125$) включала пациентов по следующим профилям: сердечно-сосудистая хирургия — 67 (53,6%), общая хирургия — 28 (22,4%), травматология — 13 (10,4%), нейрохирургия — 8 (6,4%), иной хирургический профиль — 9 (7,4%). Оперативные вмешательства были выполнены 94 пациентам хирургического профиля (75,2%), 31 пациент хирургического профиля (24,8%) лечился консервативно. Таким образом, всего в исследованной выборке доля периперационного инсульта составила 37,2%.

Минимальный возраст пациентов с ВГИИ среди всех групп составил 16 лет, максимальный — 97 лет. Пациенты хирургического профиля ($68,8 \pm 12,1$ года) были младше пациентов терапевтического профиля ($73,2 \pm 12,5$ года; $p < 0,02$). В каждой из групп была определена доля пациентов младше 80 лет как категория потенциальных кандидатов для проведения системной тромболитической терапии, не имеющих возрастных противопоказаний (возраст старше 80 лет) к данному методу реперфузионного лечения в соответствии с протоколами, актуальными на момент дебюта ВГИИ [11–14]. Установлено, что в группе хирургического профиля доля пациентов младше 80 лет ($n=105$; 84,0%) была больше, чем среди пациентов терапевтического ($n=73$; 65,2%; $p < 0,0001$) и неврологического профиля ($n=8$; 50,0%; $p < 0,05$). Среди пациентов хирургического профиля мужчин ($n=70$; 56,5%) было значительно больше, чем в группе пациентов терапевтического профиля ($n=50$; 44,2%; $p < 0,05$). Прижизненно ВГИИ был диагностирован у 241 пациента (95,2%), в 12 случаях (4,8%) ВГИИ был диагностирован посмертно по результатам патологоанатомического исследования (девять пациентов терапевтического профиля и три пациента хирургического профиля). С учетом случаев посмертной диагностики ВГИИ, установление точного времени и места развития ВГИИ у данных пациентов не представлялось возможным.

Среди пациентов терапевтического профиля с прижизненно диагностированным ВГИИ ($n=103$) в 82 случаях

(79,6%) инсульт развивался в общем отделении, в 21 случае (20,4%) – в ОРИТ. ВГИИ у пациентов неврологического профиля во всех случаях развивался в общем отделении. Среди пациентов хирургического профиля с прижизненно диагностированным ВГИИ (n=122) инсульт развился в условиях общего хирургического отделения у 54 (44,3%), во время оперативного вмешательства – у 17 (13,9%); у 51 пациента (41,8%) симптомы ВГИИ были диагностированы во время нахождения в хирургическом ОРИТ.

Среди 51 пациента хирургического профиля с ВГИИ, диагностированным в условиях хирургического ОРИТ, у 46 (90,2%) инсульт носил периоперационный характер (пять пациентов получали консервативное лечение). У 22 (47,8%) из 46 прооперированных пациентов ВГИИ был диагностирован после завершения действия общей анестезии или в течение первых суток после хирургического вмешательства (18 из 22 этих пациентов была выполнена кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения). В 12 случаях (26,1%), в том числе у 11 пациентов кардиохирургического профиля, периоперационный инсульт был диагностирован в ОРИТ в течение вторых суток после операции, еще в 12 случаях (26,1%), в том числе у четырех пациентов кардиохирургического профиля, – более чем через 48 ч после операции.

Пациентов всех групп отличала высокая коморбидность, однако значимых различий уровня сопутствующей патологии, оцененной с помощью МИКЧ, между группами

выявлено не было. Основные характеристики сопутствующей патологии у пациентов с ВГИИ представлены в табл. 1.

Пациенты трех групп были сопоставимы по частоте встречаемости гипертонической болезни III стадии, перенесенных инфаркта миокарда и инсульта, сердечной недостаточности III–IV ФК по NYHA, «очень высокого» риска сердечно-сосудистых осложнений, СД 2-го типа, значению МИКЧ. Частота встречаемости фибрилляции предсердий (все формы) у пациентов терапевтического профиля была значимо выше ($p<0,05$), чем у пациентов неврологического профиля. В группе пациентов неврологического профиля отсутствовали лица с онкологической патологией. У пациентов хирургического профиля чаще, чем у пациентов терапевтического профиля, встречался облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей ($p<0,05$).

Доля пациентов с ВГИИ, которым в период актуальной госпитализации были выполнены сосудистые исследования, составила 80,3% (n=98) в группе «хирургия», 85,4% (n=88) в группе «терапия» и 93,8% (n=15) в группе «неврология». Основной причиной отказа от выполнения сосудистых исследований при развитии ВГИИ выступали «технические трудности», связанные с невозможностью транспортировки пациента к месту проведения исследования ввиду тяжести его состояния, и недочеты ведения медицинской документации. В табл. 2 представлены обобщенные (с учетом диагностических исследований, выполненных в период госпитализации; протоколов патологоанатомических исследований; актуальных сведений медицинской документации с предыдущих этапов лечения) данные о степени атеросклеротического поражения внутренних сонных артерий (ВСА) у пациентов с ВГИИ.

Риск развития ВГИИ в значительной степени зависит от осуществляемых в стационаре мероприятий первичной или вторичной профилактики риска сосудистых катастроф, в первую очередь антиагрегантной и антитромботической терапии (табл. 3).

ВГИИ, не соответствующие критериям атеротромботического, кардиоэмболического, лакунарного подтипов, при наличии непосредственной связи дебюта инсульта с выполнением лечебно-диагностического мероприятия относили к инсультам другой установленной этиологии (согласно критериям TOAST). Патогенетические подтипы ВГИИ (по TOAST) представлены в табл. 4.

Обсуждение. Известно, что находящиеся на стационарном лечении пациенты имеют более высокий риск развития жизнеугрожающих состояний и неблагоприятного исхода вследствие большей вероятности декомпенсации соматической патологии. Так, госпитализированные пациенты подвержены более высокому риску инсульта, чем в популяции [16]. По ре-

Таблица 1. Характеристика сопутствующей патологии у пациентов с ВГИИ

Table 1. Characteristics of concomitant pathology in patients with IHIS

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)
Возраст, годы, $M\pm m$	68,8 $\pm$ 12,1	73,2 $\pm$ 12,5	72,9 $\pm$ 16,3
Число пациентов младше 80 лет, n (%)	105 (84,0)	73 (65,2)	8 (50,0)
Гипертоническая болезнь III стадии, n (%)	90 (72,0)	88 (78,6)	10 (62,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	36 (28,8)	37 (33,0)	8 (50,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	47 (37,6)	36 (32,1)	3 (18,75)
Фибрилляция предсердий (все формы), n (%)	55 (44,0)	62 (55,4)	4 (25,0)
Сердечная недостаточность, III–IV ФК по NYHA, n (%)	34 (27,2)	50 (44,6)	5 (31,25)
СД 2-го типа, n (%)	28 (22,4)	41 (36,6)	4 (25,0)
«Очень высокий» риск сердечно-сосудистых осложнений, n (%)	104 (83,2)	92 (82,1)	9 (56,25)
Онкология в анамнезе, n (%)	23 (18,4)	18 (16,1)	0
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, n (%)	28 (22,4)	13 (11,6)	3 (18,75)
МИКЧ, $M\pm m$	7,2 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 3,6	7,9 $\pm$ 3,7

Примечание. ФК – функциональный класс; NYHA – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов (New York Heart Association); СД – сахарный диабет.

результатам проведенного исследования установлено, что средний возраст пациентов с ВГИИ (70,9±12,8 года) и уровень коморбидности (МИКЧ 7,7±3,5) были выше среднего популяционного возраста развития ИИ в России (66,7 года) [17] и соответствующих показателей у пациентов с внегоспитальным ИИ, приведенных в исследовании Е.В. Костенко и соавт. [18]: $n=1317$; средний возраст — 60,6±2,6 года ($p<0,001$), МИКЧ 6,8±3,8 ($p<0,001$). При общей распространенности фибрилляции предсердий в популяции 1–2%, а среди лиц в возрасте 80 лет — 5–15% [19], ее доля среди пациентов терапевтического профиля с ВГИИ составляла 55,4%, а среди всей исследованной выборки — 47,8% ($p<0,0000001$). Сходные данные получены в отношении частоты встречаемости СД 2-го типа: среди населения Российской Федерации его распространенность составляет 2,82% [20], в исследованной выборке пациентов с ВГИИ — 28,9% ($p<0,0000001$). Однако, несмотря на высокую распространенность сопутствующей патологии, причины развития ВГИИ не всегда могут быть объяснены исключительно большей коморбидностью стационарного пациента. По сравнению с внегоспитальным ИИ, причины ВГИИ более многообразны и представлены, как правило, совокупностью факторов (в том числе внешних), при этом обсуждение патогенеза ВГИИ требует тщательной обоснованности суждений с учетом возможных внешних причин его происхождения.

Сочетание высокой коморбидности (например, основных ФР инсульта: стенозирующего атеросклероза каротидных артерий, артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, СД 2-го типа) с недостаточной антитромботической профилактикой может играть важную роль в патогенезе ВГИИ. При изучении данного звена патогенеза ВГИИ представлялось, что перерывы в антитромботической терапии (здесь и далее: антитромботическая терапия — общий термин, включающий прием антиагрегантов и/или антикоагулянтов) будут наиболее характерны для пациентов хирургического профиля (с учетом необходимости отмены данных препаратов в предоперационном периоде). Однако по результатам выполненного исследования установлено, что случаи

Таблица 2.

Показатели атеросклеротического поражения магистральных артерий переднего циркуляторного бассейна у пациентов с ВГИИ, n (%)

Table 2.

Indicators of atherosclerotic lesions of the main arteries of the anterior circulation in patients with IHIS, n (%)

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=105)	«терапия» (n=95)	«неврология» (n=16)
Нет признаков атеросклероза	2 (1,9)	7 (7,4)	1 (6,25)
Атеросклероз без локального стенозирования	41 (39,0)	34 (35,8)	6 (37,5)
Стенозирование ВСА:			
<50%	51 (48,6)*	35 (36,8)	5 (31,25)
50–70%	7 (6,7)	16 (16,8)	1 (6,25)
>70%	4 (3,8)	3 (3,2)	3 (18,75)*

Примечание. * — $p<0,05$.

Таблица 3.

Антиагрегантная и антитромботическая терапия на момент развития ВГИИ, n (%)

Table 3.

Antiplatelet and antithrombotic therapy at the time of development of IHIS, n (%)

Показатель	Группа		
	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)
Ацетилсалициловая кислота	36 (28,8)	28 (25,1)	8 (50,0)
Клопидогрел	9 (7,2)	3 (2,7)	1 (6,25)
Комбинированная антиагрегантная терапия	11 (8,8)	2 (1,8)	2 (12,5)
Варфарин	2 (1,6)	6 (5,3)	1 (6,25)
Прямые оральные антикоагулянты	5 (4,0)	20 (17,9)	2 (12,5)
Ацетилсалициловая кислота + гепарины	13 (10,4)	15 (13,4)	—
Гепарины	20 (16,0)	6 (5,3)	—
Нерациональная антитромботическая терапия	4 (3,2)	22 (19,6)	1 (6,25)
Не получал показанную антитромботическую терапию	18 (14,4)	8 (7,1)	—
Антитромботическая терапия не показана	7 (5,6)	2 (1,8)	1 (6,25)

Таблица 4.

Патогенетические подтипы ВГИИ, n (%)

Table 4.

Pathogenetic subtypes of IHIS, n (%)

Подтип ВГИИ по TOAST	«хирургия» (n=125)	«терапия» (n=112)	«неврология» (n=16)	Всего ВГИИ (n=253)
Атеротромботический	20 (16,0)	14 (12,5)	2 (12,5)	36 (14,2)
Кардиоэмболический	43 (34,4)	41 (36,6)	3 (18,75)	87 (34,4)
Лакунарный	12 (9,6)	6 (5,4)	2 (12,5)	20 (7,9)
Другой установленной этиологии	31 (24,8)*.**	11 (9,8)	1 (6,25)	43 (17,0)
Неустановленной этиологии	19 (15,2)**	40 (35,7)	8 (50,0)	67 (26,5)

Примечание. * — $p<0,05$; ** — $p<0,005$.

недостаточной профилактики тромботических осложнений встречались во всех исследованных группах вне зависимости от профиля лечебных отделений. Так, например, в изученной выборке 19,6% (n=22) пациентов терапевтического профиля получали нерациональную антитромботическую терапию, 7,1% (n=8) пациентов показанная профилактическая антитромботическая терапия назначена не была. Недостаточная антитромботическая профилактика у пациентов нехирургического профиля, на наш взгляд, является ключевым дополнительным ФР развития ВГИИ, и модификация данного ФР является прямой задачей лечащего врача. Отсутствующая, нерациональная или недостаточная лекарственная антитромботическая профилактика не изменяет патогенез и, соответственно, подтип ВГИИ по классификации TOAST, однако может являться его триггером.

Для пациентов хирургического профиля дополнительные риски развития ВГИИ также могут быть связаны с недостаточной антитромботической профилактикой. Но, по нашему мнению, в отличие от пациентов терапевтического профиля, погрешности в антитромботической терапии у пациентов хирургического профиля играют меньшую роль в развитии ВГИИ. Риски периоперационного инсульта в большей степени ассоциированы не столько с отменой антиагрегантной или антикоагулянтной терапии в подготовительном периоде хирургического вмешательства, сколько с выполнением самого хирургического вмешательства (например, артериальной эмболией при операциях на сердце, дуге аорты и брахиоцефальных артериях) и развитием гиперкоагуляционного синдрома [21] вследствие активации свертывающей системы крови в структуре «хирургического стресс-ответа» [22]. В связи с этим для профилактики ВГИИ и других тромботических осложнений важны как техническая правильность выполнения самого оперативного вмешательства, так и максимально ранний рестарт антитромботической терапии (при отсутствии противопоказаний).

Патофизиологические механизмы развития ВГИИ у пациентов хирургического профиля более гетерогенны. Известно, что с учетом кардиологического риска все хирургические операции разделяются на три группы: низкого (1%), среднего (1–5%) и высокого (>5%) риска. К последним относятся операции на аорте и других больших сосудах; торакальные, абдоминальные операции; операции на периферических сосудах, сопровождающиеся большой потерей крови и жидкости [1]. В отношении развития ВГИИ подобной стратификации рисков до настоящего времени не разработано. Обособленную группу пациентов с наибольшим риском развития ВГИИ представляют собой кандидаты для выполнения кардиохирургических операций в условиях искусственного кровообращения [23]. Выходя за рамки классификации подтипов ИИ TOAST, патогенез ВГИИ у части пациентов данной группы подпадает под критерии ESUS (Embolic Stroke of Undetermined Source — эмболический инсульт с неустановленным источником): нелакунарный инфаркт мозга по данным КТ и/или МРТ; отсутствие стенозирующего атеросклеротического поражения «инсульт-связанной» артерии более чем на 50%; отсутствие источников кардиоэмболии высокого риска; отсутствие других причин инсульта, таких как диссекция артерии, питающей область инфаркта мозга, мигрень, артериит [24].

Тем не менее классификация TOAST в сочетании с концепцией ESUS не в полной мере отражают патогенез ВГИИ, так как не учитывают возможность внешнего воздействия, когда установить основную причину развития инсульта не представляется возможным, а наиболее вероятным триггером является диагностическое или лечебное мероприятие. Примером может выступать кардиохирургическая операция в условиях искусственного кровообращения, выполнение которой ассоциировано с высоким риском развития интраоперационного и послеоперационного нарушения ритма сердца, кардиоцеребральной эмболии вследствие других причин, системных нарушений гемодинамики и развития гиперкоагуляционного синдрома. Каждый из этих факторов может выступать в качестве самостоятельной причины развития периоперационного ИИ, и, согласно критериям TOAST, такие инсульты должны быть отнесены к инсультам неустановленной этиологии (криптогенным инсультам). Выполнение стентирования сонных артерий ассоциировано с повышенным риском артерию-артериальной эмболии, но будет ли в таком случае периоперационный инсульт соответствовать атеротромботическому подтипу в классическом варианте его определения? Отсутствие четких патогенетических критериев классификации ВГИИ позволяет на усмотрение врача относить инсульты, ассоциированные с диагностическим или лечебным мероприятием, к двум подтипам — «инсульт неустановленной этиологии» и «инсульт другой установленной этиологии». В исследованной выборке, в соответствии с установленными нами критериями, к «инсульту другой установленной этиологии» было отнесено 17,0% всех ВГИИ (против 3% по данным популяционных исследований; $p < 0,0000001$), а среди пациентов хирургического профиля — 24,8% ($p < 0,0000001$). По нашему мнению, для кодировки ВГИИ, ассоциированных с выполнением диагностического или лечебного мероприятия, в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра целесообразно применение шифра I63.8 «Другой инфаркт мозга».

Распределение атеротромботического, кардиоэмболического и лакунарного патогенетических подтипов ВГИИ не имело значимых различий в группах пациентов разного профиля. Выявлены различия в частоте встречаемости инсультов другой установленной и неустановленной этиологии. Так, доля инсультов другой установленной этиологии в группе «хирургия» была значимо выше, чем в группах «терапия» и «неврология». В отношении инсультов неустановленной этиологии наблюдали обратный результат: в группе «хирургия» доля таких пациентов была значимо ниже, чем в группах «терапия» и «неврология». Таким образом, примененный подход к классификации патогенетических подтипов ВГИИ, основанный на отнесении периоперационных инсультов к подтипу другой установленной этиологии, привел к изменению соотношений подтипов в группе пациентов хирургического профиля. Увеличение доли инсультов другой установленной этиологии в группе «хирургия» произошло за счет перераспределения высококоморбидных пациентов с периоперационным инсультом из группы пациентов с инсультом неустановленной этиологии.

По результатам метаанализа [25], обобщившего результаты 42 исследований, посвященных изучению ИИ среди лиц европейской расы и выполненных в 1993–2015 гг.,

патогенетические подтипы ИИ в соответствии с классификацией TOAST распределились следующим образом: кардиоэмболический подтип – 28% (95% ДИ 26–29); атеротромботический – 19% (95% ДИ 17–21); лакунарный – 20% (95% ДИ 18–22); другой установленной причины – 4% (95% ДИ 3–4); неустановленной причины – 27% (95% ДИ 24–31). Исследованную выборку ВГИИ от представленных данных отличали:

- высокая частота кардиоэмболического подтипа (34,4% против 28%);
- низкая частота атеротромботического подтипа (14,2% против 19%);
- низкая частота лакунарного подтипа (7,9% против 20%);
- высокая частота инсульта другой установленной этиологии (17,0% против 4%; $p < 0,0000001$).

Доля инсульта неустановленной этиологии была сопоставима – 26,5% в исследованной выборке ВГИИ и 27% по данным метаанализа.

Заключение. Таким образом, результаты исследования свидетельствуют об актуальности проблемы ВГИИ для современных стационаров, особенно с учетом общеизвестных данных о вызываемых им высокой летальности и инвалидизации. Учитывая высокую коморбидность госпитализированных пациентов, нахождение в стационаре несет дополнительные риски развития ИИ, что необходимо учитывать как при организации, так и при оказании своевременной и эффективной медицинской помощи при ВГИИ в соответствии с требованиями существующих в Российской Федерации регламентирующих документов по лечению острого нарушения мозгового кровообращения [13, 14].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mashour GA, Moore LE, Lele AV, et al. Perioperative care of patients at high risk for stroke during or after non-cardiac, non-neurologic surgery: consensus statement from the Society for Neuroscience in Anesthesiology and Critical Care. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2014 Oct;26(4):273–85. doi: 10.1097/ANA.0000000000000087
- Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Периоперационный мозговой инсульт в хирургии клапанов сердца: патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(4):52–60. doi: 10.17116/jnevro20181184152–60 [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Perioperative stroke in heart valve surgery: pathogenesis, clinical findings, diagnosis, prevention, treatment. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(4):52–60. doi: 10.17116/jnevro20181184152–60 (In Russ.).]
- Emmett ES, Douiri A, Marshall IJ, et al. A comparison of trends in stroke care and outcomes between in-hospital and community-onset stroke – The South London Stroke Register. *PLoS One.* 2019 Feb 21;14(2):e0212396. doi: 10.1371/journal.pone.0212396
- Коломенцев СВ, Цыган НВ, Вознюк ИА и др. Факторы риска периоперационного ишемического инсульта у пациентов общехирургического профиля. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2019;3(67):75–7. doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-75-77 [Kolomentsev SV, Tsygan NV, Voznjuk IA, et al. Risk factors for perioperative ischemic stroke in General surgical patients. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2019;3(67):75–7. doi: 10.32863/1682-7392-2019-3-67-75-77 (In Russ.).]
- Bang OY, Seok JM, Kim SG, et al. Ischemic stroke and cancer: stroke severely impacts cancer patients, while cancer increases the number of strokes. *J Clin Neurol.* 2011 Jun;7(2):53–9. doi: 10.3988/jcn.2011.7.2.53. Epub 2011 Jun 28.
- Коломенцев СВ, Одинак ММ, Вознюк ИА и др. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы. *Вестник Российской Военно-медицинской академии.* 2017;2(58):206–12. [Kolomentsev SV, Odnak MM, Voznjuk IA, et al. Ischemic stroke in hospitalized patient. The modern view on the problem. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii.* 2017;2(58):206–12 (In Russ.).]
- Mrkobrada M, Chan MTV, Cowan D, Campbell D; NeuroVISION Investigators. Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (NeuroVISION): a prospective cohort study. *Lancet.* 2019 Sep 21;394(10203):1022–9. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31795-7. Epub 2019 Aug 15.
- Alberts MJ, Brass LM, Perry A, et al. Evaluation times for patients with in-hospital strokes. *Stroke.* 1993 Dec;24(12):1817–22. doi: 10.1161/01.str.24.12.1817. Erratum in: *Stroke.* 1994 Mar;25(3):717.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke.* 2001 Dec 1;32(12):2735–40. doi: 10.1161/hsl201.100209
- Tsiskaridze A, Lindgren A, Qureshi AI. Treatment-Related stroke. Cambridge: University Printing House; 2016.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8
- Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии у пациен- тов с ишемическим инсультом [архив]. Доступно по ссылке: <http://stopinsult.ru/uploads/default/files/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%20%D0%A2%D0%9B%D0%A2%202015.pdf> (дата обращения 12.06.2020). [Clinical guidelines for thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke [archive]. Available from: <http://stopinsult.ru/uploads/default/files/%D0%9F%D1%80%D0%BE%D1%82%D0%BE%D0%BA%D0%BE%D0%BB%20%D0%A2%D0%9B%D0%A2%202015.pdf> (accessed 12.06.2020) (In Russ.).]
- Реперфузионная терапия ишемического инсульта. Клинический протокол. Москва; 2019. [Reperfusion therapy for ischemic stroke. clinical protocol]. Moscow; 2019 (In Russ.).]
- Приказ МЗ РФ № 928н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения». Доступно по ссылке: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-15.11.2012-N-928n/> (дата обращения 12.06.2020). [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 928n dated November 15, 2012 “On approval of the procedure for providing medical care to patients with acute cerebrovascular accidents”. Available from: <https://rulaws.ru/acts/Prikaz-Minzdrava-Rossii-ot-15.11.2012-N-928n/> (accessed 06.12.2020) (In Russ.).]
- Приказ МЗ РФ № 1740 от 29 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при инфаркте мозга». Доступно по ссылке: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> (дата обращения 12.06.2020).

- [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 1740 dated December 29, 2012 "On approval of the standard for specialized medical care for cerebral infarction". Available from: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8970-prikaz-ministerstva-zdravooohraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-29-dekabrya-2012-g-1740n-ob-utverzhenii-standarta-spezializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-pri-infarkte-mozga> (accessed 12.06.2020) (In Russ.)].
16. Azzimondi G, Nonino F, Fiorani L, et al. Incidence of stroke among inpatients in a large Italian hospital. *Stroke*. 1994 Sep;25(9):1752-4. doi: 10.1161/01.str.25.9.1752
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ишемического инсульта и ТИА у взрослых. Ассоциации неврологов России. Всероссийское общество неврологов. 2020. 208 с. Доступно по ссылке: <https://nrcpn.ru/vracham/klinicheskie-rekomendatsii> (дата обращения 03.12.2020). [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of ischemic stroke and TIA in adults. Association of neurologists of Russia. All-Russian Society of Neurologists. 2020. 208 p. Available from: <https://nrcpn.ru/vracham/klinicheskie-rekomendatsii> (accessed 03.12.2020) (In Russ.)].
18. Костенко ЕВ, Полуниев ВС, Полунина ИВ. Влияние сопутствующей заболеваемости на особенности реабилитационного процесса после инсульта. *Лечебное дело*. 2017;(4):27-33. [Kostenko EV, Polunin VS, Polunina NV. Impact of Comorbidities on Rehabilitation after Stroke. *Lechebnoe delo = Medical Care*. 2017;(4):27-33 (In Russ.)].
19. Филатов АГ, Тарашвили ЭГ. Этиология и социальная значимость фибрилляции предсердий. *Анналы аритмологии*. 2012;9(2):5-13. [Filatov AG, Tarashvili EG. Etiology and social significance of atrial fibrillation. *Annaly aritmologii*. 2012;9(2):5-13 (In Russ.)].
20. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-59. doi: 10.14341/DM9686 (In Russ.)].
21. Воробьев АИ, Васильев СА, Городецкий ВМ и др. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(3):116-22. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122 [Vorobiev AI, Vasiliev SA, Gorodetskiy VM, et al. Hypercoagulation syndrome: classification, pathogenesis, diagnostics, and therapy. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016;61(3):116-22. doi: 10.18821/0234-5730-2016-61-3-116-122 (In Russ.)].
22. Овечкин АМ, Романова ТЛ. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. *Русский медицинский журнал*. 2006;14(12):865-72. [Ovechkin AM, Romanova TL. Postoperative pain relief: optimization of approaches in terms of evidence-based medicine. *RMZh*. 2006;14(12):865-72 (In Russ.)].
23. Цыган НВ, Андреев РВ, Пелешок АС и др. Послеоперационная мозговая дисфункция при хирургических операциях на клапанах сердца в условиях искусственного кровообращения. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;2(50):198-203. [Tsygan NV, Andreev RV, Peleshok AS, et al. Postoperative cerebral dysfunction in heart valve surgery with cardiopulmonary bypass. *Vestnik Rossiyskoy Voenno-meditsinskoy akademii*. 2015;2(50):198-203 (In Russ.)].
24. Perera KS, Vanassche T, Bosch J, et al; ESUS Global Registry Investigators. Global Survey of the Frequency of Atrial Fibrillation-Associated Stroke: Embolic Stroke of Undetermined Source Global Registry. *Stroke*. 2016 Sep;47(9):2197-202. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013378. Epub 2016 Aug 9.
25. Ornello R, Degan D, Tiseo C, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2018 Apr;49(4):814-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.020031. Epub 2018 Mar 13.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

20.05.2022/28.10.2022/01.11.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Коломенцев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-3756-6214>

Цыган Н.В. <https://orcid.org/0000-0002-5881-2242>

Вознюк И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0340-4110>

Янишевский С.Н. <https://orcid.org/0000-0002-6484-286X>

Шерматюк Е.И. <https://orcid.org/0000-0002-4163-1701>

Литвиненко И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8988-3011>