


СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

П. Л. Ануфриев , М. М. Танашян, Т. С. Гулевская

Научный центр неврологии, Москва, Россия


Активное развитие в последние десятилетия методов ангио- и нейровизуализации определяет актуальность совершенствования этиопатогенетической классификации ишемического инсульта, используемой для выбора целенаправленной тактики лечения и вторичной профилактики этого заболевания. С целью уточнить возможности клинической диагностики патогенетических вариантов ишемического инсульта в 125 случаях выполнено посмертное макро- и микроскопическое исследование мозга и сердечно-сосудистой системы для верификации патогенеза инсульта, установленного в результате предшествующего обследования пациентов. Показаны широкие возможности диагностики ведущих патогенетических подтипов инсульта (атеросклероз крупной артерии, кардиоаортальная эмболия, окклюзия мелкой артерии) при использовании комплекса современных клинико-инструментальных методов и основных морфологических критериев этих подтипов, отмеченных в общепризнанной классификации TOAST. Вместе с тем, клиническое и патоморфологическое исследование позволило выделить в подтипе «атеросклероз крупной артерии» инсульты, обусловленные различными изменениями одной церебральной артерии — атеротромботической окклюзией (44% инсультов этого подтипа), артерио-артериальной эмболией (13%) и критическим атеростенозом (10%), а также инсульты, возникающие по механизму сосудистой мозговой недостаточности (33%). Таким образом, высокая информативность существующих методов исследования позволяет более дифференцированно подходить к установлению причины ишемического инсульта, что в полной мере отвечает персонализированной направленности современной медицины.

Ключевые слова: ишемический инсульт, инфаркт головного мозга, патогенез, атеросклероз, артериальная гипертония

Финансирование: исследование выполнено за счет средств, предоставленных для выполнения государственного задания «Острые церебральные нарушения сосудистого и несосудистого генеза: патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты», номер государственной регистрации АААА-А20-120110390021-4.

Вклад авторов: П. Л. Ануфриев — анализ и статистическая обработка данных, подготовка текста; М. М. Танашян, Т. С. Гулевская — дизайн исследования, анализ полученных данных, редактирование текста.

Соблюдение этических стандартов: исследование одобрено этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии» (протокол № 11/14 от 19 ноября 2014 г.)

 **Для корреспонденции:** Павел Лазаревич Ануфриев
Волоколамское шоссе, д. 80, г. Москва, 125367; anufriev@neurology.ru

Статья получена: 24.11.2020 **Статья принята к печати:** 15.12.2020 **Опубликована онлайн:** 25.12.2020

DOI: 10.24075/vrgmu.2020.081

CONTEMPORARY APPROACH TO DIAGNOSIS OF ISCHEMIC STROKE PATHOGENETIC VARIANTS IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS AND ARTERIAL HYPERTENSION

Anufriev PL , Tanashjan MM, Gulevskaja TS

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

The angio- and neurovisualization methods vigorously developing in recent decades determine the relevance of improvement of etiopathogenetic ischemic stroke classification used for the treatment tactics selection and for secondary prevention of the disorder. The study was aimed to clarify the capabilities of clinical diagnosis for pathogenetic variants of ischemic stroke. For that, in 125 postmortem cases, the macro and microscopic examination of brain and cardiovascular system was carried out in order to verify the stroke pathogenesis established as a result of the previous patients' examination. The study demonstrates the great potential of the major pathogenetic stroke subtypes (large-artery atherosclerosis, cardioembolism, small-artery occlusion) diagnosis using the complex of contemporary clinical and instrumental methods and the main morphological criteria of these subtypes in accordance with the TOAST classification. Moreover, the clinical and pathomorphological assessment allowed us to differentiate stroke resulting from various alterations of single cerebral artery, the atherothrombotic occlusion (44% of cases for the subtype), arterio-arterial embolism (13%) and critical stenosis (10%), as well as stroke resulting from cerebrovascular insufficiency (33%), within the "large-artery atherosclerosis" subtype. Thus, the high informativity of the existing examination methods allows for a more differentiated understanding of the cause of ischemic stroke, which is fully in line with modern personalized medicine.

Keywords: ischemic stroke, cerebral infarction, pathogenesis, atherosclerosis, arterial hypertension

Funding: the study was carried out as part of the public contract "Acute Vascular and Nonvascular Cerebral Lesions: Pathogenetic, Diagnostic and Therapeutic Aspects", state registration no. АААА-А20-120110390021-4.

Author contribution: Anufriev PL — data analysis and statistical processing, manuscript writing; Tanashjan MM, Gulevskaja TS — study design, data analysis, manuscript editing.

Compliance with ethical standards: the study was approved by the Ethics Committee of the Research Center of Neurology (protocol № 11/14 dated November 19, 2014)

 **Correspondence should be addressed:** Pavel L. Anufriev
Volokolamskoye shosse, 80, Moscow, 125367; anufriev@neurology.ru

Received: 24.11.2020 **Accepted:** 15.12.2020 **Published online:** 25.12.2020

DOI: 10.24075/brsmu.2020.081

На протяжении последних десятилетий ишемические инсульты остаются одной из наиболее важных медико-социальных проблем в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности [1, 2]. Решение данной

проблемы в определенной степени ограничено сложностью изучения патогенеза этих состояний вследствие выраженного полиморфизма обуславливающих подавляющее большинство ишемических инсультов изменений сердечно-сосудистой

системы и головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии (АГ). Во второй половине прошлого века появились основанные на представлениях о гетерогенности нарушений мозгового кровообращения клинические классификации, которые начали использоваться для выбора целенаправленной тактики лечения и вторичной профилактики ишемических инсультов, а также для стандартизации при проведении клинических испытаний и эпидемиологических исследований. Международное признание, в том числе в Российской Федерации, получила этиопатогенетическая классификация TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment). [3–5]. Однако значительная частота инсульта с неустановленной причиной (до 30–40%) свидетельствовала о недостаточной определенности критериев диагностики вариантов инсульта, выделенных в этой классификации [6, 7].

Отмеченный в последние десятилетия активный рост клинико-диагностических возможностей, прежде всего появление высокоинформативных модификаций магнитно-резонансной томографии мозга, сопровождался уточнением классификации TOAST. Это позволило в несколько раз снизить частоту инсульта с неустановленной причиной [8, 9]. В уточненной версии этой классификации, Stop Stroke Study (SSS), определены критерии очевидного, вероятного и возможного характера ведущих патогенетических подтипов ишемического инсульта — атеросклероза крупной артерии, кардиоаортальной эмболии и окклюзии мелкой артерии.

Появление ряда других классификационных систем связано с насущной потребностью в совершенствовании этиопатогенетической классификации инсульта в соответствии с современными возможностями его диагностики и лечения [10—15]. В них продолжают оставаться предметом дискуссии наиболее значимые критерии диагностики основных подтипов инсульта, отмеченных в классификации TOAST, и предлагаются дополнительные признаки этих подтипов. К наиболее дискуссионным можно отнести следующие вопросы: минимальная степень выраженности одиночного и множественного атеросклеротического стеноза (атеростеноза) церебральных артерий, при которой развиваются нарушения мозгового кровообращения; величина, локализация и другие морфологические особенности инфарктов при разных подтипах инсульта; значение разнообразных диффузных и мелкоочаговых изменений мозга в диагностике гипертонического лакунарного инсульта, относящегося к подтипу «окклюзия мелкой артерии». Некоторые классификационные системы предлагают на основании определенных клинико-морфологических признаков выделять инсульты с тем или иным механизмом развития, как в рамках существующих патогенетических подтипов, так и в отдельный подтип.

Обширную и наиболее достоверную информацию о механизмах развития ишемических нарушений мозгового кровообращения дают патоморфологические исследования при условии детальной оценки изменений мозга и сердечно-сосудистой системы. Эти исследования приобретают особенно важное значение в сопоставлении с данными предшествующего обследования пациентов, позволяющего уточнить критерии клинико-инструментальной диагностики патогенетических подтипов инсульта. Актуальность патоморфологических исследований и клинико-патоморфологических сопоставлений, охватывающих многообразие патогенеза ишемических изменений мозга при атеросклерозе, АГ и весьма частом

их сочетании, подчеркивает немногочисленность таких работ и противоречивый характер полученных данных.

Целью настоящего исследования было уточнить возможности клинической диагностики патогенетических вариантов ишемического инсульта, связанных с атеросклерозом и АГ.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено клинико-патоморфологическое сопоставление в 125 случаях ишемического инсульта, наблюдавшихся в Научном центре неврологии с 1990 по 2015 г. Критерии включения пациентов в исследование: умершие мужчины и женщины в возрасте 45–74 лет с инфарктами мозга. Критерии исключения: отсутствие сосудистой патологии в виде атеросклероза аорты и церебральных артерий, АГ, ишемической болезни сердца (ИБС). Среди пациентов преобладали мужчины (78%), средний возраст пациентов составил 62 года. Атеросклероз аорты и церебральных артерий разной степени выраженности в сочетании с АГ выявлен во всех случаях, а различные формы ИБС — в 64% случаев. Летальный исход в большинстве случаев был обусловлен отеком мозга при наличии крупных инфарктов или кровоизлияний, а при отсутствии таковых — тромбоэмболией легочной артерии, сердечно-сосудистой недостаточностью, связанной с ИБС, а также почечной или полиорганной недостаточностью, возникшей при тяжелом инфекционном заболевании.

Патогенетический подтип инсультов устанавливали в соответствии с классификацией SSS-TOAST, ориентируясь на критерии того или иного подтипа [8]. Для этого оценивали информацию, полученную при компьютерной томографии (56% случаев) или магнитно-резонансной томографии мощностью 0,5 и 1,5 Тесла (44%), а также данные об изменении аорты и церебральных артерий, полученные в результате цветового дуплексного сканирования магистральных артерий головы, в том числе в сочетании с транскраниальной доплерографией с эмболодетекцией (16% случаев), компьютерной томографической ангиографией (28%) или магнитно-резонансной ангиографией (34%). Учитывали данные анамнеза о предшествующих инсульту эпизодах нестабильности сердечной деятельности и артериального давления (АД), данные офтальмологического и эндокринологического обследования, электрокардиографии, включая холтеровское мониторирование (сутки и более), а также трансэзофагеальной эхокардиографии (22%).

При патоморфологическом исследовании учитывали характеристику инфарктов мозга — локализацию, величину, вид (белый или геморрагический), степень организации; изменения артерий от дуги аорты до мелких сосудов поверхности мозга включительно — эмболы, осложненные атеросклеротические поражения (кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку (АСБ), ее изъязвление, тромбоз), степень выраженности атеростеноза (в соответствии с методикой клинико-инструментального исследования); состояние ликворной системы; наличие мелких кровоизлияний и расширенных периваскулярных пространств (криблур). Устанавливали выраженность связанных с атеросклерозом и АГ изменений сердца, наличие кардиогенных эмболов в ветвях брюшной аорты.

При микроскопическом исследовании уточняли осложненные атеросклеротические поражения, характер окклюзии крупных и мелких поверхностных артерий,

мелкоочаговых изменений мозга; оценивали состояние перивентрикулярного белого вещества. В каждом случае вырезали 5–10 блоков мозга размерами 2,5 x 3 см и толщиной 0,5 см. Исследование крупных артерий проводили на блоках такой же толщины, вырезанных перпендикулярно продольной оси сосуда. Для микроскопии парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилином Карацци и эозином, с помощью методов Вейгерта–Ван-Гизона (для оценки изменений артерий) и Клювера–Барреры (для оценки состояния белого вещества). Анализ полученных данных позволял установить причину каждого инфаркта.

Для выявления различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни при уровне значимости $p < 0,05$. Обработку результатов проводили с помощью программы Statistica (StatSoft Inc.; США), версия 13.3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с классификацией SSS-TOAST, 76 инсультов (из 125) выделены в подтип «атеросклероз крупной артерии» на основании выявления изменений артерий на стороне инфаркта в виде окклюзии или атеростеноза, как выраженного ($\geq 50\%$), так и умеренного (30–49%), при отсутствии патологии сердца и аорты с высоким риском эмболии. При клинико-инструментальном и последующем патоморфологическом исследовании установлены четыре причины инсультов этого подтипа: критический атеростеноз (70–90%) одной артерии — 10%; множественный атеростеноз — 33%; обтурирующий тромбоз в области АСБ (атеротромбоз) — 44%; артерио-артериальная тромбоэмболия (13%), при которой в сосудах, расположенных проксимально области окклюзии, выявляли АСБ с пристеночным тромбом (рис. 1).

Возникновение инсульта в случаях со стенозом одной артерии было обусловлено внезапным и значительным увеличением объема АСБ вследствие обширного кровоизлияния или пристеночного тромбоза. Обтурирующий тромбоз возникал при деструктивных процессах в АСБ, таких как истончение и разрушение покрышки в области очагов атероматоза и кальциноза. Степень сужения просветов сосудов в случаях с множественным стенозом колебалась от 30 до 70%, причем в 10 наблюдениях (из 25) его максимальная выраженность не превышала 50%. Установлено разнообразие величины и локализации инфарктов с небольшим преобладанием (в 1,5 раза, $p < 0,05$) крупных инфарктов (рис. 2).

Отмечено, что окклюзия или стеноз одной артерии определяют возникновение инфарктов строго в бассейне измененного сосуда, тогда как при множественном стенозе возникают очаговые изменения в области смежного кровоснабжения и лакунарные инфаркты. Как показало микроскопическое исследование, в пределах и вблизи инфарктов в зонах смежного кровоснабжения и лакунарных инфарктов имеются артерии с «перекалибровкой» просвета в сторону его уменьшения вследствие склероза внутренней оболочки или пролиферации ее элементов с образованием дополнительной внутренней эластической мембраны. В этих случаях отсутствовали сахарный диабет, окклюзии, выраженные атеростенозы и тяжелые гипертонические изменения экстра- и интрацеребральных артерий диаметром 200–500 мкм в области исследованных очагов, рассматриваемые в качестве основных причин мелкоочаговых ишемических повреждений мозга [3, 14, 16, 17].

В подтип «кардиоаортальная эмболия» выделили 32 инсульта на основании отсутствия стеноза церебральных артерий $\geq 50\%$ на стороне инфаркта и выявления патологии сердца и аорты с высоким риском эмболии. При этом установлено почти двукратное преобладание фибрилляции предсердий ($p < 0,05$), которую рассматривают как наиболее распространенную причину кардиогенного эмболического инсульта [18, 19] (рис. 3).

Посмертное исследование подтвердило наличие эмболенной АСБ в дуге аорты и отмеченных форм ИБС, причем морфологическим маркером мерцательной аритмии служил мелкоочаговый склероз миокарда предсердий. В артериях, расположенных проксимально по отношению к области окклюзии, обнаруживались АСБ, суживающие просвет не более чем на 30%, в которых отсутствовали изменения, определяющие возможность эмболии.

Инфаркты при этом подтипе инсульта могли занимать основную часть бассейна внутренней сонной или средней мозговой артерии, но чаще бассейн 1–2-х ветвей средней или передней мозговой артерии (62% случаев). Системный характер эмболии и наличие геморрагического компонента в инфарктах определялись в 40 и 47% случаев соответственно, причем установленная при патоморфологическом исследовании кардиогенная эмболия ветвей брюшной части аорты с развитием инфарктов в почках и селезенке имела бессимптомный характер в связи с небольшими размерами очагов (1–2 см).

Классификация SSS-TOAST допускает возможность установления подтипа «кардиоаортальная эмболия» при

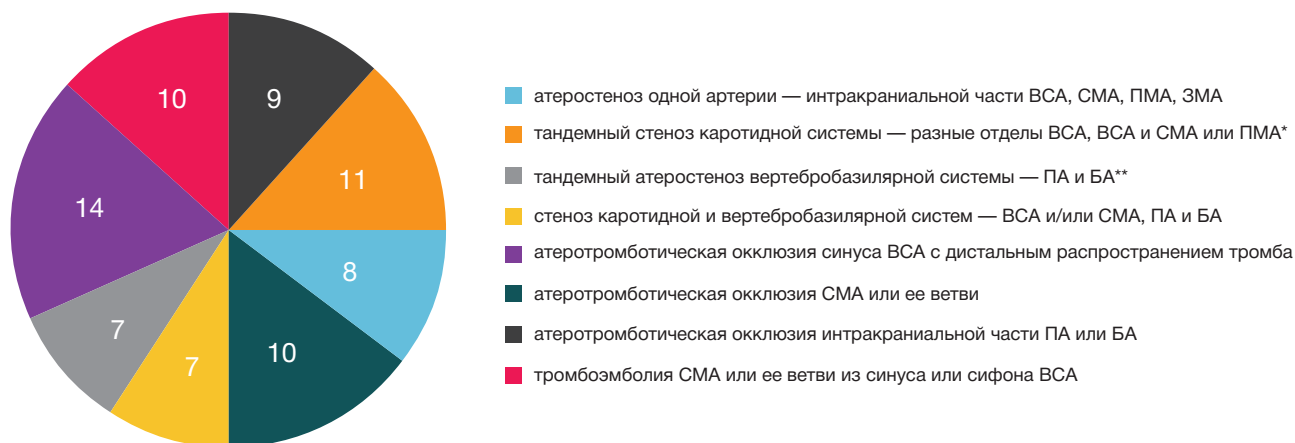


Рис. 1. Причины инсультов подтипа «атеросклероз крупной артерии». ВСА — внутренняя сонная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, ПМА — передняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, ПА — позвоночная система, БА — базилярная артерия; * — в сочетании с контрлатеральным стенозом ВСА или СМА, ** — в сочетании с контрлатеральным стенозом ПА



Рис. 2. Инфаркты при инсульте подтипа «атеросклероз крупной артерии». ВСА — внутренняя сонная артерия, СМА — средняя мозговая артерия, ПМА — передняя мозговая артерия, ЗМА — задняя мозговая артерия, БА — базилярная артерия, НЗАМ — нижняя задняя артерия мозжечка, ЗСК — зона смежного кровоснабжения; * — в области верхней лобной борозды и на границе верхней и средней трети центральных извилин, ** — в области межтеменной борозды и нижней височной извилины

обнаружении признаков очевидной эмболии из сердца и аорты, что, однако, может вызывать определенные трудности. Так, в результате эхокардиографии и посмертного исследования тромбы в сердце были обнаружены всего в 12 случаях (из 31), а окклюзия церебральных артерий выявлена только в половине случаев, главным образом при локализации эмболов во внутренней сонной или средней мозговой артерии. Выявление окклюзии оказалось невозможным при госпитализации пациентов спустя четыре и более суток от момента дебюта инсульта вследствие известного феномена «исчезающей окклюзии», обусловленного спонтанной фрагментацией эмболов и дистальной миграцией их фрагментов. Этот феномен нашел свое отражение и в ряде посмертных наблюдений, в которых эмболия ветвей средней или передней мозговой артерии верифицировалась только в результате микроскопии с обнаружением тромбоэмболов в мелких артериях мягкой мозговой оболочки вблизи инфаркта.

Небольшое число инсультов (17) отнесено к подтипу «окклюзия мелкой артерии» на основании обнаружения инфаркта диаметром ≤ 20 мм в бассейне пенетрирующих артерий полушария или ствола мозга при отсутствии изменений экстра- и интракраниальных артерий на стороне очагового поражения в виде окклюзии или стеноза, в том числе умеренного. Выявленные очаги размерами 1–2 см в 11 случаях инсульта располагались в области колена и заднего бедра внутренней капсулы, в 6 случаях — в таламусе и глубоких отделах основания моста. Их расценивали как гипертонические лакунарные инфаркты, что подтверждало наличие эпизодов повышения АД до 180/110 мм рт. ст. и выше в анамнезе и при госпитализации, выявление ангиопатии сетчатки глаз по гипертоническому типу и гипертрофия миокарда левого желудочка сердца. При патоморфологическом исследовании гипертонические лакунарные инфаркты, как и атеросклеротические, имели меньшие, чем при нейровизуализации, размеры (0,5–1,5 см), что связано с их организацией. Подтверждена патогенетическая связь этих инфарктов с АГ, так как в непосредственной близости к очагам определялись артерии с характерными для этого заболевания изменениями — гиалинозом или организующейся плазморрагией с фокусами фибриноидного некроза, сопровождающимися резким сужением просветов вплоть до полного закрытия.

Следует отметить наличие множественных инфарктов, включая «немые», в одном и том же артериальном бассейне в 49% случаев инсульта подтипа «атеросклероз крупной артерии». Основную часть «немых» ишемических очагов составили одиночные и множественные лакунарные инфаркты (54 из 78), связь которых с АГ исключали при микроскопии. Остальные бессимптомные инфаркты были малыми корковыми, которые возникали при наличии критических атеростенозов и окклюзий мелких артерий поверхности мозга, но чаще всего вследствие выраженных стенозов более крупных артерий, как и лакунарные инфаркты.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование продемонстрировало разнообразие ишемических повреждений мозга и изменений сердечно-сосудистой системы в случаях сочетания атеросклероза церебральных артерий, ИБС и АГ. Клиническая диагностика этих изменений требует использования комплекса методов, которые, как показала данная работа, необходимо выполнять в течение первых 1–3 суток от момента дебюта инсульта. Современные методы исследования дают обширные сведения о морфологии ишемического инсульта. Так, цветовое дуплексное сканирование магистральных артерий головы позволяет не только с точностью до 95% определить степень стеноза, но также одновременно обнаружить изъязвления, кровоизлияния и другие структурные особенности АСБ, с которыми ассоциирован повышенный риск развития инсульта [20]. Широкие возможности верификации кардиогенной эмболической патологии связаны с активным использованием эхокардиографии и холтеровского мониторинга, а также с внедрением в клиническую практику долгосрочного электрокардиографического мониторинга (30 суток и более) и магнитно-резонансной томографии сердца [21–23]. Методы нейровизуализации дают исчерпывающую информацию об острых очаговых повреждениях мозга, диффузном изменении белого вещества и состоянии церебральной перфузии, а также позволяют визуализировать осложненные атеросклеротические поражения [24–26]. Магнитно-резонансная ангиография стала методом выбора в диагностике изменений интракраниальных артерий, включая окклюзии и стенозы перфорирующих артерий



Рис. 3. Патология с высоким риском эмболии церебральных артерий

в области их отхождения, которые относят к основным причинам мелкоочаговых повреждений мозга [27].

Настоящее исследование является одной из немногочисленных российских работ, в которой на основании патоморфологической верификации показаны высокие возможности диагностики ведущих патогенетических подтипов ишемического инсульта (атеросклероз крупной артерии, кардиоаортальная эмболия, окклюзия мелкой артерии) при использовании комплекса современных клинико-инструментальных методов, а также основных морфологических критериев этих подтипов, выделенных в классификации SSS-TOAST. Кроме того, в исследовании отмечен непостоянный характер рассматриваемых в литературе дополнительных признаков подтипа «кардиоаортальная эмболия» — системный характер эмболии и наличие геморрагического компонента в инфарктах, и подтипа «атеросклероз крупной артерии» — возникновение множественных инфарктов, включая «немые», в одном и том же артериальном бассейне [8, 28]. Небольшое количество гипертонических лакунарных инсультов не позволило определенно судить о значении других характеристик, отмеченных в литературе в качестве дополнительных маркеров этих инсультов (диффузное снижение плотности белого вещества и кривюры, обусловленные персистирующим отеком, расширение желудочковой системы и субарахноидального пространства в области борозд полушарий, мелкие кровоизлияния, сочетание клинически значимых лакунарных инфарктов с такими же «немыми» инфарктами, расположенными в другом артериальном бассейне) [13]. Тот или иной признак обнаружен не более чем в двух случаях инсульта как при нейровизуализации, так и в результате патоморфологического исследования.

Высокая информативность имеющихся в настоящее время клинико-инструментальных методов, по нашему мнению, позволяет проводить более углубленную диагностику патогенетических вариантов инсульта. Углубленная дифференциальная диагностика особенно важна для подтипа «атеросклероз крупной артерии», в котором, согласно полученным клинико-инструментальным и патоморфологическим данным, объединены инсульты, обусловленные различными причинами — критическим атеростенозом или артерию-артериальной тромбоземболией интракраниальной артерии, атеротромботической окклюзией экстра- или интракраниальной артерии, а также множественным атеростенозом с максимальной степенью его выраженности $\geq 50\%$. Более низкая величина максимального стеноза при множественном атеросклеротическом

поражении по сравнению с одиночным стенозом может быть связана с наличием локальных препятствий для коллатерального кровообращения, осуществляемого посредством анастомозов виллизиева круга и артериальной сети поверхности мозга. Следует, по-видимому, согласиться с мнением тех авторов, которые в случаях инсульта, возникающем при множественном стенозе, предлагают оценивать не его максимальную степень выраженности, а суммарный стеноз церебральных артерий [15].

Инфаркты при множественном атеростенозе развивались по механизму сосудистой мозговой недостаточности, учение о которой было разработано еще в 1950-х гг. D. Denny-Brown и E. Corday. Согласно этому учению, возникновение инфарктов зависит не только от локальных препятствий кровотоку, но и от состояния общей гемодинамики. В соответствии с известным в ангионеврологии принципом «последнего луга» Шнайдера-Цюльха, при нарушениях общей гемодинамики очаги ишемии появляются прежде всего в наиболее удаленных от основного источника кровоснабжения участках мозга, т. е. в областях смежного кровоснабжения ветвей внутренних сонных и/или позвоночных артерий, которые остаются интактными при достаточном уровне системного АД и общего объема кровотока. Области, наиболее удаленными от артерий поверхности мозга, являются глубокие отделы полушарий и моста мозга, что определяет возможность развития в них лакунарных инфарктов. В наших наблюдениях с множественными стенозами о возникновении инфарктов в областях смежного кровоснабжения и лакунарных инфарктов по механизму сосудистой мозговой недостаточности свидетельствовали эпизоды нестабильности АД с тенденцией к гипотонии, которые предшествовали дебюту инсультов и были связаны с приступом стенокардии, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности при постинфарктном кардиосклерозе, а также с избыточным приемом антигипертензивных средств. Патоморфологической особенностью отмеченных инфарктов было наличие в них стенозированных артерий со склеротическими изменениями стенок, что может быть расценено как адаптивная реакция в ответ на редуцированный кровоток, обусловленный атеростенозом проксимально расположенных крупных артерий. Наличие особенностей патогенеза и отчетливых дифференциально-диагностических признаков инсультов, возникающих по механизму сосудистой мозговой недостаточности, позволило выделить их в отдельный «гемодинамический» подтип в классификации, разработанной в Научном центре неврологии [11, 28].

Актуальность углубленной дифференциальной диагностики патогенетических вариантов инсульта отражена и в других классификациях инсульта. В одной из них в рамках подтипа «атеросклероз крупной артерии» особым образом выделяют инсульты, не только возникающие по механизму сосудистой мозговой недостаточности, но и обусловленные атеростенозом или атеротромбозом артерии поверхности мозга с развитием окклюзии пенетрирующего сосуда в области его отхождения, а также арто- и артерио-артериальной эмболией [14]. Эти обособленные патогенетические варианты инсульта рассмотрены в некоторых клинических исследованиях последних лет, посвященных дальнейшей разработке целенаправленных методов лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения, оправданной с позиции современной персонализированной медицины [29, 30].

Выводы

Исследование продемонстрировало многообразие патогенеза ишемических изменений мозга в случаях сочетания атеросклероза церебральных артерий, ишемической болезни сердца и артериальной гипертонии и, вместе с тем, возможность эффективной клинической

диагностики ведущих патогенетических подтипов ишемического инсульта на основании критериев, отмеченных в последней версии классификации TOAST. Высокая информативность имеющихся в настоящее время методов исследования позволяет, по нашему мнению, более дифференцированно подходить к установлению причины ишемического инсульта, что в полной мере отвечает персонализированной направленности современной медицины. Такого подхода требует подтип «атеросклероз крупной артерии», к которому относятся инсульты, обусловленные различными изменениями одной церебральной артерии — критическим атеростенозом, атеротромботической окклюзией и артерио-артериальной эмболией, а также инсульты, возникающие по механизму сосудистой мозговой недостаточности. Последние заслуживают особого внимания, так как их патогенетическую обособленность определяет триада специфических признаков: корковые и корково-подкорковые инфаркты в зонах смежного кровоснабжения или лакунарные инфаркты в глубоких отделах полушарий или моста мозга; множественные атеростенозы (включая контрлатеральные), максимальная степень выраженности которых может не превышать 50%; экстрацеребральные факторы редукции мозгового кровотока, предшествующие инсульту.

Литература

1. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Stroke Collaborators. *Lancet Neurol.* 2019; 18 (5): 439–58.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2016; 133 (4): 38–360.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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 (1): 35–41.
4. Скворцова В. И., Губский Л. В., Стаховская Л. В., Шамалов Н. А., Мешкова К. С. Сосудистые заболевания головного мозга. В книге: Гусева Е. И., Коновалова А. Н., Скворцовой В. И., Гехт А. Б., главные редакторы. Неврология. Национальное руководство. М. ГЭОТАР-Медиа, 2009; с. 592–656.
5. Adams HP, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke.* 2015; 46 (5): 114–17.
6. Nam HS, Kim HC, Kim YD, Lee HS, Kim J, Lee DH, et al. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke.* 2012; 43 (11): 2948–56.
7. Timsit S, Bailly P, Nowak E, Merrien FM, Herve D, Viakhireva-Dovganyuk I, et al. Cryptogenic mechanism in ischaemic stroke patients is a predictor of 5-year survival: A population-based study. *European Stroke Journal.* 2016; 1 (4): 279–87.
8. Ay H, Furie K, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol.* 2005; 58 (5): 688–97.
9. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg.* 2017; 159: 93–106.
10. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation.* 2000; 102 (3): 313–18.
11. Пирадов М. А., Танащян М. М., Максимова М. Ю., редакторы. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2018; 360 с.
12. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke.* 2007; 38 (11): 2979–84.
13. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009; 27 (5): 502–8.
14. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol.* 2011; 2: 1–5.
15. Bogiatzi C, Wannarong T, McLeod AI, Heisel M, Hackam D, Spence JD. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology.* 2014; 42 (4): 243–51.
16. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology.* 1982; 32 (8): 871–6.
17. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology.* 1989; 39 (9): 1246–50.
18. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res.* 2017; 120 (3): 514–26.
19. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis, Minn).* 2017; 23 (1, Cerebrovasc Disease): 111–32.
20. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, et al. Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis.* 2015; 40 (3–4): 165–74.
21. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria BK. Role of echocardiography in assessment of cardioembolic sources: a strong diagnostic resource in patients with ischemic stroke. *Curr Cardiol Rep.* 2018; 20 (12): 136.
22. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, et al. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke.* 2016; 47 (9): 2380–5.
23. Baher A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, et al. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014; 37 (4): 277–284.

24. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22 (5, Neuroimaging): 1399–423.
25. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small vessel disease burden. *Neurology*. 2014; 83 (14): 1228–34.
26. Kerwin WS, Miller Z, Yuan C. Imaging of the high-risk carotid plaque: magnetic resonance imaging. *Semin Vasc Surg*. 2017; 30 (1): 54–61.
27. Ma SJ, Sarabi MS, Yan L, Shao X, Chen Y, Yang Q, et al. Characterization of lenticulostriate arteries with high resolution black-blood T1-weighted turbo spin echo with variable flip angles at 3 and 7 Tesla. *Neuroimage*. 2019; 199: 184–93.
28. Суслина З. А., Гулевская Т. С., Максимова М. Ю., Моргунов В. А. Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, лечение, профилактика. М.: МЕДпресс-информ, 2016; 536 с.
29. Feng X, Chan KL, Lan L, Abrigo J, Liu J, Fang H, et al. Stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic disease: classification and clinical implications. *Stroke*. 2019; 50 (10): 2692–9.
30. Wong KS, Caplan LR, Kim JS. Stroke mechanisms. *Front Neurol Neurosci*. 2016; 40: 58–71.

References

1. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. GBD 2016 Stroke Collaborators. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (5): 439–58.
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics — 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133 (4): 38–360.
3. Adams HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. 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 (1): 35–41.
4. Skvorcova VI, Gubskij LV, Stahovskaja LV, Shamalov NA, Meshkova KS. Sosudistye zabollevanja golovnogogo mozga. V knige: Guseva EI, Konovalova AN, Skvorcovoj VI, Geht AB, glavnye redaktory. *Nevrologija. Nacional'noe rukovodstvo*. M. GJeOTAR-Media, 2009; p. 592–656. Russian.
5. Adams HP, Biller J. Classification of subtypes of ischemic stroke: history of the trial of org 10172 in acute stroke treatment classification. *Stroke*. 2015; 46 (5): 114–17.
6. Nam HS, Kim HC, Kim YD, Lee HS, Kim J, Lee DH, et al. Long-term mortality in patients with stroke of undetermined etiology. *Stroke*. 2012; 43 (11): 2948–56.
7. Timsit S, Bailly P, Nowak E, Merrien FM, Herve D, Viakhireva-Dovganyuk I, et al. Cryptogenic mechanism in ischaemic stroke patients is a predictor of 5-year survival: A population-based study. *European Stroke Journal*. 2016; 1 (4): 279–87.
8. Ay H, Furie K, Singhal A, Smith WS, Sorensen AG, Koroshetz WJ. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005; 58 (5): 688–97.
9. Radu RA, Terecoasa EO, Bajenaru OA, Tiu C. Etiologic classification of ischemic stroke: Where do we stand? *Clin Neurol Neurosurg*. 2017; 159: 93–106.
10. Touboul PJ, Elbaz A, Koller C, Lucas C, Adrai V, Chedru F et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators. *Circulation*. 2000; 102 (3): 313–18.
11. Piradov MA, Tanashjan MM, Maksimova MJu, redaktory. *Insul't: sovremennye tehnologii diagnostiki i lechenija*. 3-e izd. M.: MEDpress-inform, 2018; 360 p. Russian.
12. Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007; 38 (11): 2979–84.
13. Amarenco P, Bogouslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009; 27 (5): 502–8.
14. Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*. 2011; 2: 1–5.
15. Bogiatzi C, Wannarong T, McLeod AI, Heisel M, Hackam D, Spence JD. SPARKLE (Subtypes of Ischaemic Stroke Classification System), incorporating measurement of carotid plaque burden: a new validated tool for the classification of ischemic stroke subtypes. *Neuroepidemiology*. 2014; 42 (4): 243–51.
16. Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology*. 1982; 32 (8): 871–6.
17. Caplan LR. Intracranial branch atheromatous disease: a neglected, understudied, and underused concept. *Neurology*. 1989; 39 (9): 1246–50.
18. Kamel H, Healey JS. Cardioembolic stroke. *Circ Res*. 2017; 120 (3): 514–26.
19. O'Carroll CB, Barrett KM. Cardioembolic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2017; 23 (1, Cerebrovasc Disease): 111–32.
20. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Murad MH, Williamson EE, DeMarco JK, et al. Ultrasound characteristics of symptomatic carotid plaques: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis*. 2015; 40 (3–4): 165–74.
21. Longobardo L, Zito C, Carerj S, Caracciolo G, Umland M, Khandheria BK. Role of echocardiography in assessment of cardioembolic sources: a strong diagnostic resource in patients with ischemic stroke. *Curr Cardiol Rep*. 2018; 20 (12): 136.
22. Yong JH, Thavorn K, Hoch JS, Mamdani M, Thorpe KE, Dorian P, et al. Potential cost-effectiveness of ambulatory cardiac rhythm monitoring after cryptogenic stroke. *Stroke*. 2016; 47 (9): 2380–5.
23. Baher A, Mowla A, Kodali S, Polsani VR, Nabi F, Nagueh SF, et al. Cardiac MRI improves identification of etiology of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2014; 37 (4): 277–284.
24. Lin MP, Liebeskind DS. Imaging of ischemic stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2016; 22 (5, Neuroimaging): 1399–423.
25. Staals J, Makin SD, Doubal FN, Dennis MS, Wardlaw JM. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small vessel disease burden. *Neurology*. 2014; 83 (14): 1228–34.
26. Kerwin WS, Miller Z, Yuan C. Imaging of the high-risk carotid plaque: magnetic resonance imaging. *Semin Vasc Surg*. 2017; 30 (1): 54–61.
27. Ma SJ, Sarabi MS, Yan L, Shao X, Chen Y, Yang Q, et al. Characterization of lenticulostriate arteries with high resolution black-blood T1-weighted turbo spin echo with variable flip angles at 3 and 7 Tesla. *Neuroimage*. 2019; 199: 184–93.
28. Suslina ZA, Gulevskaja TS, Maksimova MJu, Morgunov VA. Narusheniya mozgovogo krovoobrashhenija: diagnostika, lechenie, profilaktika. M.: MEDpress-inform, 2016; 536 p. Russian.
29. Feng X, Chan KL, Lan L, Abrigo J, Liu J, Fang H, et al. Stroke mechanisms in symptomatic intracranial atherosclerotic disease: classification and clinical implications. *Stroke*. 2019; 50 (10): 2692–9.
30. Wong KS, Caplan LR, Kim JS. Stroke mechanisms. *Front Neurol Neurosci*. 2016; 40: 58–71.