

Спонтанная геморрагическая трансформация ишемического инсульта: факторы риска, влияние на исход заболевания

А. М. Кудаква, И. Е. Каленова, М. А. Домашенко, К. М. Максимова
ФГУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ

В данном исследовании установлено, что геморрагическая трансформация ишемического инсульта по типу пропитывания не влияет на летальность и развивается при обширных инсультах независимо от патогенетического подтипа. Влияние уровня систолического АД, состояния свертывающей системы крови на возникновение геморрагической трансформации не было установлено.

Ключевые слова: спонтанная геморрагическая трансформация, факторы риска, влияние на исход.

The present work has found out that hemorrhagic transformation of the ischemic stroke of impregnation type does not influence mortality rate. This transformation develops in extensive strokes independently of pathogenic subtype. It has not been found out if there is any influence of the level of systolic arterial blood pressure and of the state of blood coagulation system at the onset of hemorrhagic transformation.

Key words: spontaneous спонтанная hemorrhagic transformation, risk factors, effect at the outcome results.

Введение

В течение последних десятилетий проблема острого церебрального инсульта приобретает все большую значимость в связи с высоким уровнем летальности, значительной инвалидизацией и социальной дезадаптацией перенесших его пациентов.

Около 10% всех инсультов составляют смешанные инсульты, то есть ишемические инсульты с вторичной геморрагической трансформацией.

Частота геморрагической трансформации ишемических инсультов значительно варьирует по данным различных исследований. Так, по данным Pasiaroni M., Agnelli G., 2008 г ранняя геморрагическая трансформация (до 7 дней ОНМК) выявляется в 9% случаев, при этом в исследовании были изучены и случаи трансформации у пациентов, получающих тромболитическую терапию, и случаи спонтанной трансформации (на фоне применения тромболитиков геморрагическая трансформация выявлена у 12,3%) [3]. В работе David M. Kent, 2004 г случаи спонтанной геморрагической трансформации были выявлены у 4,2% (у пациентов получавших тромболитики частота составляла 9,9%) [4]. В исследовании Terruso V., D'Amelio M., 2009 геморрагическая трансформация вне применения тромболитика зарегистрирована у 12% пациентов с инфарктом головного мозга [5]. Таким образом, частота выявления геморрагической трансформации значительно варьирует в работах разных авторов, что может быть связано с различными критериями отбора пациентов при проведении исследований.

Геморрагическая трансформация описывается как «петехиальная» (небольшие зоны точечных кровоизлияний без явной гематомы) и как гематома, однако эти определения не являются точными, что может быть одной из причин разной частоты подобной трансформации, приводимой в публикациях.

Ранее проведенные исследования с использованием КТ или МРТ позволяют предположить, что геморрагическая трансформация той или иной степени по типу петехиальных кровоизлияний происходит у 15–45% пациентов (Hornig, 1986, 1993) [6], а с образованием симптомной паренхиматозной гематомы у 5% (Lodder, 1984) [7]. В исследовании Pasiaroni M., Agnelli G., 2008 г гемор-

рагическая трансформация с образованием гематомы выявлена в 3,2% случаев [3].

Геморрагическая трансформация может быть асимптомной, если ее выявление на томограммах не связано с нарастанием жалоб, или симптомной, если нарастание жалоб совпадает с появлением участка кровоизлияния на томограммах. При анализе ECASS II выявлено, что 73,5% симптомных трансформаций составили случаи с развитием паренхиматозной гематомы. Сходный показатель получен и в исследовании NINDS – 70% симптомных трансформаций представлено внутримозговыми гематомами. В отечественном исследовании Батищевой Е. И., 2009 г [1] симптомная трансформация наблюдалась у 25,3% пациентов. В случаях асимптомного течения трансформации инфаркта в 82,2% наблюдалась геморрагические инфаркты.

В литературе описаны различные факторы риска геморрагической трансформации, наиболее часто в исследованиях упоминаются такие из них, как: обширные размеры зоны инфаркта, наличие изменений на КТ в первые сутки, кардиоэмболический подтип инсульта, высокий уровень артериального давления и гликемии. Также изучалось влияние проводимой терапии – выявлено значительное повышение частоты геморрагической трансформации при применении тромболитиков. Выявленные факторы риска легли в основу рекомендаций по проведению тромболитической терапии, были сформулированы основные показания и противопоказания. Однако, в связи пока недостаточной изученностью данного вопроса, продолжаются исследования на данную тему.

Существуют различные точки зрения на влияние геморрагической трансформации на исход инсульта. Возникновение геморрагической трансформации по одним данным сочетается с менее благоприятным клиническим исходом (Lodder, 1986) (7). По другим данным (Pasiaroni M., Agnelli G., 2008 г.) [3] только развитие трансформации по типу внутримозговой гематомы ухудшает прогноз инсульта, геморрагический инфаркт же на исход заболевания влияния не оказывает. В работе Kent D. M., Hinchley J., 2004 [4] изучалось влияние асимптомной геморрагической трансформации на ис-

ход заболевания и статистически достоверного влияния не было выявлено.

Таким образом, в настоящее время остаются до конца неясны факторы риска и механизм геморрагической трансформации, а также ее влияние на исход инсульта.

Цели данного исследования: установить факторы риска развития геморрагической трансформации церебрального инфаркта, выяснить влияние развития геморрагической трансформации на течение и исход заболевания.

Материалы и методы исследования

Были обследованы 87 пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, находившихся на лечении в отделении острых нарушений мозгового кровообращения Волынской больницы.

Для оценки тяжести неврологического дефицита в остром периоде (1–5 день) и подостром (21 день) использовались: шкала NIHSS [12], индекс Бартел [13], шкала Рэнкина [14]. Для объективной оценки характера и объема поражения головного мозга использовались методы нейровизуализации (КТ и МРТ на аппаратах Somatom plus 4 и Magnetom harmony соответственно – определялся размер зоны поражения, затем рассчитывался средний размер зоны поражения). Нейровизуализация проводилась всем пациентам при поступлении и повторно, если наблюдалось усугубление неврологического дефицита.

Также анализировались показатели свертываемости крови при поступлении (АЧТВ, МНО, ПТИ на автоматическом коагулометре), уровень систолического АД во время развития инсульта, фиксировались особенности терапии (прием антиагрегантов, антикоагулянтов).

Все пациенты получали стандартную терапию с учетом характера ОНМК и сопутствующей патологии. Пациентам с ишемическим инсультом назначались антикоагулянты в первые несколько суток (Гепарин 20 тыс ЕД в сут) и антиагреганты для постоянного приема (ТромбоАСС 100 мг в сут). При выявлении геморрагической трансформации антикоагулянты и антиагреганты отменялись, если смешанный инсульт был выявлен при поступлении, вышеуказанные препараты не назначались.

Для статистической оценки использовалась компьютерная обработка данных (Statistica 5.0). Достоверная разница при $p < 0,05$.

Пациенты были разделены на 4 группы:

1 группа – 37 человек с геморрагической трансформацией ишемического инсульта по типу геморрагического пропитывания, возраст от 40 до 91 года (в среднем $66,98 \pm 14,9$) (рис. 1а);

2 группа – 30 пациентов с обширным ишемическим инсультом, возраст от 49 до 92 (в среднем $70,46 \pm 10,65$) (рис 1б);

3 группа – 9 пациентов с геморрагической трансформацией по типу гематомы, возраст от 50 до 89 (в среднем $69 \pm 13,24$) (рис. 1в);

4 группа – 11 пациентов с геморрагическим инсультом, возраст от 42 до 84 (в среднем $66,45 \pm 13,34$) (рис. 1г).

Некоторые характеристики отобранных групп пациентов

№	Возраст	Распределение по полу, м\ж	Показатели NIHSS при поступлении	Показатели Бартел при поступлении
1	$66,98 \pm 14,9$	12\17	$12,35 \pm 6,12$	$26 \pm 35,76$
2	$70,46 \pm 10,6$	18\12	$11,36 \pm 4,43$	$26,3 \pm 35,4$
3	$69 \pm 13,24$	4\5	$12 \pm 5,57$	$16,67 \pm 35,35$
4	$66,45 \pm 13,34$	5\6	$8,81 \pm 4,53$	$32,72 \pm 45,62$

Выраженность неврологического дефицита, уровня инвалидизации пациентов обследованных групп представлена в Табл. 1.

Средний размер зоны поражения по КТ у пациентов с геморрагической трансформацией по типу пропитывания $58,91 \pm 18,1$ мм, для ишемических инсультов – $57 \pm 24,24$ мм.

При сравнении показателей среднего возраста, уровня NIH, Бартел и среднего размера инсульта не получено статистически достоверной разницы между 1 и 2 группами пациентов.

Результаты исследования

В нашем отделении за 2009 г трансформаций всего выявлено 11 (8 по типу пропитывания, 3 по типу гематомы), что составляет 9.9% от общего числа ишемических инсультов за данный период времени.

При сравнении групп пациентов с ГТ и ишемическим инсультом достоверной разницы по уровню АД, показателям свертывающей системы крови, исходу заболевания не выявлено (пациенты с ишемическим инсультом в группу сравнения отбирались с обширным очагом поражения, сравнимым с таковым при ГТ, со сравнимым уровнем неврологического дефицита и возрастом).

Средний уровень АД при поступлении: $153,39 \pm 22,37$ мм. рт.ст. Для ишемического инсульта, $158,31 \pm 31$ для ГТ по типу пропитывания, $154,44 \pm 26,5$ для ГТ по типу гематомы. При сравнении показателей свертывания РТИ: $86,95 \pm 18,41\%$ для ишемических инсультов, $85,94 \pm 18,27\%$ для ГТ по типу пропитывания, $79,43 \pm 13,75\%$ для ГТ по типу гематомы.

При сравнении ближайшего исхода заболевания – уровня неврологического дефицита выживших пациентов на 21 сутки, получено:

- в группе с геморрагической трансформацией по типу пропитывания показатели NIHSS в среднем составляли $8,19 \pm 5,38$ баллов, Рэнкин – $4,07 \pm 0,79$ баллов;
- в группе с обширными ишемическими инсультами: по NIHSS $8,5 \pm 4,34$ баллов, по Рэнкин $3,5 \pm 1,41$ баллов.
- в группе с геморрагической трансформацией по типу гематомы показатели NIHSS на 21 сутки в среднем составляли $8,28 \pm 5,4$ баллов, Рэнкин – $3,85 \pm 1,06$ баллов.

Статистически достоверной разницы при сравнении этих показателей не было выявлено.

И в группе с геморрагическим пропитыванием, и в группе с обширным ишемическим инсультом отмечается уменьшение неврологического дефицита у выживших

пациентов по истечении 21 суток, что может свидетельствовать об отсутствии влияния геморрагической трансформации по типу пропитывания на исход ОНМК.

Летальность в сравниваемых группах пациентов со смешанным и ишемическим инсультом статистически не отличается и составляет 28,2% для ГТ и 25% для ИИ. Летальность в группе ГТ по типу пропитывания – 29,7%, по типу гематомы 22,2%.

При сравнении патогенетического подтипа инсульта в группах смешанного и ишемического инсульта получено, что у больных с обширным ишемическим инсультом значительно чаще встречается кардиоэмболический подтип (27,6% – атеротромботический, 68,9% кардиоэмболический, 3,5% гемодинамический),

а в группе со смешанным инсультом: 52,1% кардиоэмболических, 32,6% атеротромботических, 15,2% гемодинамических (Рис. 2).

При оценке влияния применения пероральных антикоагулянтов выявлено, что в группе пациентов с ГТ по типу гематомы их применение встречается чаще. Так, в группе с трансформацией по типу пропитывания 1 пациент ранее принимал Варфарин, в группе с трансформацией по типу гематомы ранее Варфарин принимало 3 человека. В то же время, в группе с ишемическим инсультом ранее Варфарин принимали 2 человека.

Обсуждение

В данной работе сделана попытка проанализировать факторы риска и влияние на течение заболевания спонтанной геморрагической трансформации ишемического инсульта. По результатам последних исследований к факторам риска геморрагической трансформации относили обширные размеры зоны инфаркта, кардиоэмболический подтип инсульта, высокий уровень систолического артериального давления, высокий уровень гликемии.

Влияние размеров инфаркта на частоту развития геморрагической трансформации обнаружено в многочисленных работах. Так, результаты проведенных исследований Hornig C. R., Bauer T., 1986 г [6] позволяют предположить, что спонтанная геморрагическая трансформация чаще встречается при обширных инфарктах, у пациентов с более глубоким неврологическим дефицитом. В работе Terruso V., D'Amelio M., 2009 [5] при мультивариантном анализе различных факторов выявлено, что только размер инфаркта в значительной степени ассоциируется с частотой развития трансформации.

Поскольку факт влияния обширных размеров зоны инфаркта на частоту развития геморрагической трансформации подтверждался при проведении большей части исследований, при организации данной работы одним из критериев включения пациента в группу сравнения (ишемические инсульты без трансформации) был обширный размер зоны поражения и значительный неврологический дефицит, сравнимый с таковым в группе с трансформацией.

Многие исследователи ассоциируют развитие геморрагической трансформации с кардиоэмболическим типом ишемического инсульта. Кардиоэмболический подтип инсульта рассматривается в некоторых работах как фактор риска развития трансформации по типу внутримозговой гематомы [3]. Сам механизм развития геморрагической трансформации ранее связывали с кардиогенной эмболией: считалось, что ге-

моррагическая трансформация возникает, когда артериальная окклюзия вследствие кардиогенной эмболии приводит к ишемии в дистальном капиллярном русле и затем, когда происходит фрагментация эмбола, в этой зоне ишемии повышается артериальное давление, что приводит к разрыву ишемизированных артериол и капилляров. Однако гипотеза реперфузионно-геморрагической трансформации не является бесспорной. Некоторые исследования позволяют предположить, что кровоизлияние чаще возникает при таких инфарктах, когда артерия остается закупоренной по данным ангиографии. Современная концепция развития геморрагической трансформации – концепция ишемической васкулопатии. В работе Troullos P., Kumtor R., 2006 [15] описано развитие кровоизлияний при незначительной ишемии: увеличивается проницаемость ГЭБ и пропитывание ишемизированных тканей кровью происходит без разрыва сосуда, путем диапедеза. При обширных ишемических повреждениях возможен последующий разрыв стенки сосуда микроциркуляторного русла.

Отечественные исследователи [1] также подтверждают связь кардиоэмболического подтипа инсульта и развития геморрагической трансформации.

При сравнении отобранных нами групп не было получено зависимости от определенного патогенетического подтипа инсульта. Полученная в других исследованиях зависимость частоты трансформации от кардиоэмболического подтипа инсультом вероятнее всего была связана с тем, что при кардиоэмболических инсультах регистрируются более обширные очаги поражения. В работе Terruso V., D'Amelio M., 2009 также между кардиоэмболическим подтипом инсульта и частотой развития геморрагической трансформации статистически достоверной связи не было получено [5].

Значение систолического АД рассматривалось как фактор риска в исследовании ECASS II [8]. В отечественной работе Батишевой Е. И., 2009 показано большее значение уровня АД именно в первые 24–48 часов инфаркта, а не характеристики ранее имевшейся гипертонической болезни [1].

В нашем исследовании не было также получено статистически более высокой частоты развития геморрагической трансформации у пациентов с более высоким уровнем систолического артериального давления.

При сравнении летальности и уровня неврологического дефицита выживших пациентов в группах пациентов с ишемическим инсультом и с геморрагической трансформацией по типу пропитывания также не получено достоверной разницы. В работах последних лет также отрицалось отрицательное влияние развития геморрагического инфаркта на прогноз пациентов. В отношении же развития трансформации по типу внутримозговой гематомы данные несколько иные – считается, что развитие симптомных гематом ухудшает течение заболевания. В данной работе не зарегистрировано более высокой летальности у пациентов с трансформацией по типу гематомы, однако, это может быть связано с небольшим числом наблюдавшихся подобных пациентов.

В связи с активным применением в последнее время тромболитической терапии активно обсуждается вопрос о влиянии не только фибринолитиков, но и антикоагулянтов, антиагрегантов на развитие гемор-

рагической трансформации. Выявлено, что трансформация церебрального инфаркта может возникнуть спонтанно у пациентов не получавших антикоагулянты, пациенты могли продолжать получать антикоагулянты без увеличения кровоизлияния или клинического ухудшения [15]. В других же исследованиях было обнаружено незначительное влияние лечения антитромботическими препаратами на частоту кровоизлияний [11].

При анализе влияния терапии антикоагулянтами и антиагрегантами в данной работе не получено достоверных влияний на частоту развития геморрагической трансформации.

Выводы

Таким образом, геморрагическая трансформация ишемического инсульта по типу пропитывания не влияет на летальность и исход заболевания у пациентов с инсультом, развивается при обширных инсультах независимо от патогенетического подтипа. Влияние таких показателей, как уровень систолического АД, состояние свертывающей системы крови также не было установлено. Применение антикоагулянтов и

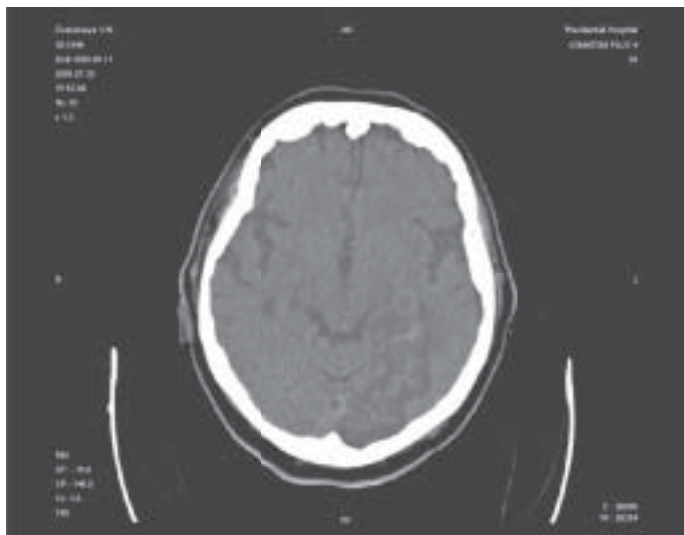


Рис. 1а. КТ головного мозга пациента из группы с геморрагической трансформацией по типу пропитывания.

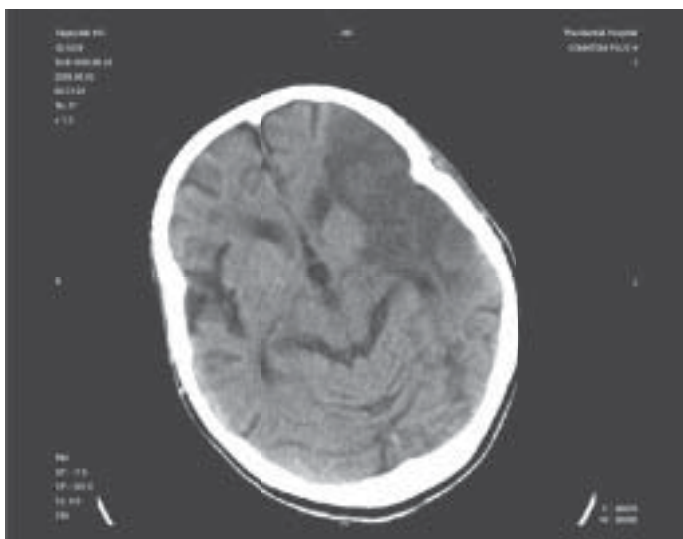


Рис. 1б. КТ головного мозга пациента из группы с обширным ишемическим инсультом.

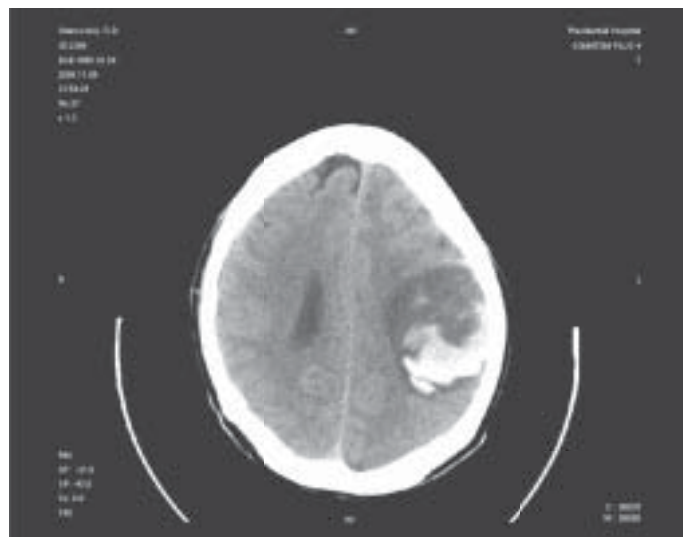


Рис. 1в. КТ головного мозга пациента из группы с геморрагической трансформацией по типу гематомы.

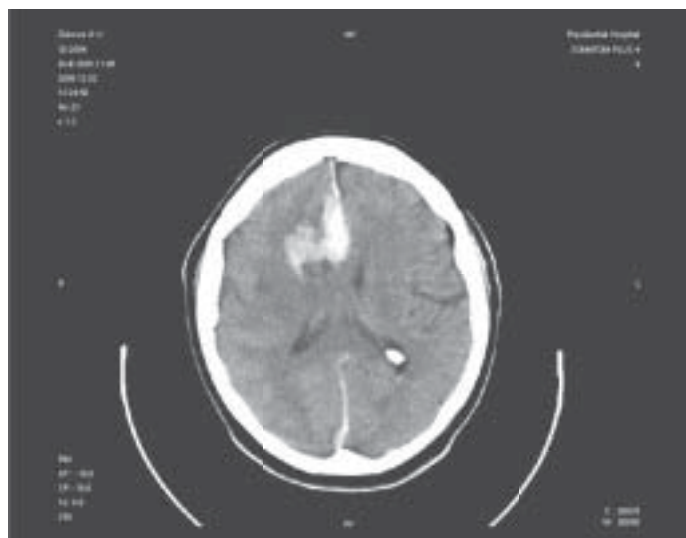


Рис. 1г. КТ головного мозга пациента из группы с геморрагическим инсультом.

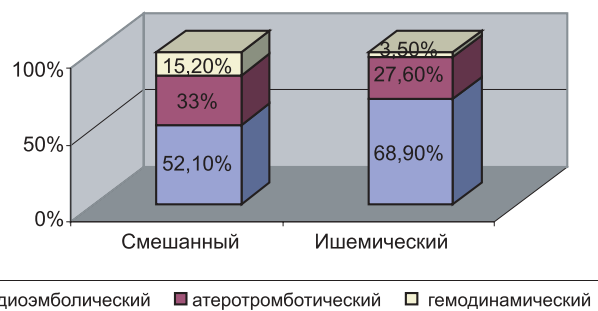


Рис. 2. Патогенетические подтипы в группе смешанных и ишемических инсультов.

антиагрегантов в остром периоде ОНМК не учащает развитие ГТ и не влияет на исход заболевания.

Литература

1. Батищева Е. В., Кузнецов А. Н., Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга, М, РАЕН, 2009 г. И др. авторы.