

Праздничкова Е.В.<sup>1</sup>, Алашеев А.М.<sup>1</sup>, Белкин А.А.<sup>1,2</sup>, Волкова Л.И.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

<sup>1</sup>620102, Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185;

<sup>2</sup>620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3

## Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области

Геморрагическая трансформация очага инфаркта является наиболее частым и грозным осложнением системной тромболитической терапии (ТЛТ) при ишемическом инсульте (ИИ).

**Цель исследования** — анализ частоты геморрагической трансформации инфаркта, а также поиск факторов риска геморрагической трансформации зоны ишемии после системной ТЛТ.

**Пациенты и методы.** Для анализа использованы данные 469 пациентов с ИИ, получивших системный тромболитизис в первичных сосудистых отделениях Свердловской области с 2009 по 2013 г. В соответствии с критериями отбора в исследуемую группу включено 143 пациента из 4 сосудистых центров Свердловской области, у которых проанализирована частота развития реперфузионных гематом. Неврологический дефицит оценивали по шкале Национального института здоровья США (NIHSS), способность к самообслуживанию — по модифицированной шкале Рэнкин (mRS). Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили до ТЛТ, в 1-е, 7-е сутки после ТЛТ, а также при любом ухудшении состояния пациента. Анализ осложнений ТЛТ включал в себя оценку частоты геморрагической трансформации по критериям ECASS II.

**Результаты и обсуждение.** Частота клинически явных кровоизлияний по критериям ECASS II составила 4,9%. Выявлено влияние геморрагической трансформации на динамику и степень регресса неврологического дефицита, а также восстановление способности к самообслуживанию. Методом логистической регрессии установлено, что наиболее значимыми факторами риска развития реперфузионной гематомы являются показатель инвалидизации пациента при поступлении, а также диастолическое артериальное давление при поступлении и в ходе ТЛТ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; геморрагическая трансформация; системная тромболитическая терапия.

**Контакты:** Андрей Авеустович Белкин; [belkin@neuro-ural.ru](mailto:belkin@neuro-ural.ru)

**Для ссылки:** Праздничкова ЕВ, Алашеев АМ, Белкин АА, Волкова ЛИ. Возможность прогнозирования развития геморрагической трансформации при реперфузионной терапии ишемического инсульта в популяции пациентов Свердловской области. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2015;(1):33–36.

### *Possibility of predicting hemorrhagic transformation during reperfusion therapy for ischemic stroke in the patient population of the Sverdlovsk Region*

*Prazdnichkova E.V.<sup>1</sup>, Alasheev A.M.<sup>1</sup>, Belkin A.A.<sup>1,2</sup>, Volkova L.I.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Sverdlovsk Regional Clinical Hospital One, Yekaterinburg, Russia;

<sup>2</sup>Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg, Russia

<sup>1</sup>185, Volgogradskaya St., Yekaterinburg 620102; <sup>2</sup>3, Repin St., Yekaterinburg 620219

Hemorrhagic transformation of an infarction focus is the most common and menacing complication of systemic thrombolytic therapy (TLT) for ischemic stroke (IS).

**Objective:** to analyze the rates of hemorrhagic transformation of infarction and to search for the risk factors of hemorrhagic transformation of an ischemic area after systemic TLT.

**Patients and methods.** The data of 469 IS patients who had received systemic thrombolysis at the primary vascular departments of the Sverdlovsk Region in 2009 to 2013 were analyzed. In accordance with the selection criteria, a study group comprised 143 patients from 4 vascular centers of the Sverdlovsk Region, who were analyzed for the incidence of reperfusion hematomas. Neurological deficit was evaluated by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and self-care abilities were assessed by the modified Rankin scale (mRS). Brain computed tomography was carried out before, on days 1 and 7 after TLT, and when the patient displayed any deterioration in his/her condition. Analysis of TLT complications involved estimation of the rate of hemorrhagic transformation in accordance with the ECASS II criteria.

**Results and discussion.** According to the ECASS II criteria, the clinically obvious bleeding rate was 4.9%. Hemorrhagic transformation was found to affect the time course of changes and degree of neurological deficit regression and self-care ability recovery. Logistic regression analysis has established that disability index on admission and diastolic blood pressure on admission and during TLT are the most important risk

factors of reperfusion hematoma.

**Key words:** ischemic stroke; hemorrhagic transformation; systemic thrombolytic therapy.

**Contact:** Andrei Avgustovich Belkin; [belkin@neuro-ural.ru](mailto:belkin@neuro-ural.ru)

**For reference:** Prazdnichkova EV, Alashev AM, Belkin AA, Volkova LI. Possibility of predicting hemorrhagic transformation during reperfusion therapy for ischemic stroke in the patient population of the Sverdlovsk Region. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015; (1):33–36.

**DOI:** <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-33-36>

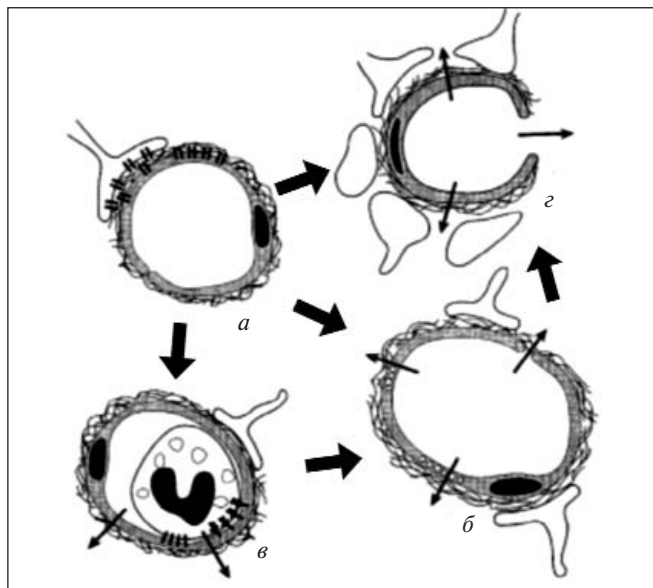
С учетом повсеместного внедрения высокоэффективных методов реперфузионной терапии ишемического инсульта (ИИ), в том числе системного тромболизиса, в Российской Федерации, появилась необходимость прогнозирования исхода тромболитической терапии (ТЛТ) и ее осложнений на этапе поступления пациента с инсультом в первичное сосудистое отделение [1, 2]. Наиболее частыми причинами неблагоприятного исхода тромболизиса являются повторные ИИ, возникающие в раннем периоде после ТЛТ или позднее, в ходе госпитализации пациента, внутримозговые кровоизлияния, анафилактические реакции, а также внечерепные кровотечения. Среди перечисленных причин жизненно опасным считается внутримозговое кровоизлияние как причина дислокационного синдрома, требующего нейрохирургического лечения. По данным исследования NINDS [3, 4], частота клинически явных геморрагических трансформаций после системной ТЛТ составляет 6,4%. Патологическим механизмом развития геморрагической трансформации является повышение проница-

емости гематоэнцефалического барьера. На экспериментальных моделях ИИ было показано, что снижение кровотока в питающей мозговой артерии и соответствующее уменьшение оксигенации тканей прежде всего влияют на микрососудистое русло. При этом наблюдаются повышение проницаемости и частичное разрушение гематоэнцефалического барьера, состоящего из эндотелиального слоя, базальной пластинки и периваскулярных астроцитов. В ответ на повреждение в микрососудистом эндотелии повышается экспрессия лейкоцитарных рецепторов адгезии, что сопровождается выбросом воспалительных цитокинов (интерлейкина 1 $\beta$ , фактора некроза опухоли  $\alpha$ ) и протеолитических ферментов (металлопротеиназ 1, 2, коллагеназы и эластазы). Это в свою очередь усугубляет дальнейшее повреждение базальной пластинки и приводит к образованию ее более крупных дефектов, что облегчает проникновение более крупных форменных элементов крови в мозговую ткань. Введение тканевого активатора плазминогена замедляет процессы восстановления нормальной проницаемости за счет замедления образования комплексов тромбоциты–фибрин и прямого растворяющего действия на компоненты базальной пластинки гематоэнцефалического барьера. В связи с этим во всех крупных исследованиях системной тромболитической терапии (ECASS, NINDS, ATLANTIS) отмечалось повышение частоты геморрагической трансформации до 6,4% в сравнении с группой плацебо. Дополнительное влияние на целостность микрососудистого русла оказывают факторы, предрасполагающие к микроангиопатии: пожилой возраст, высокое артериальное давление (АД), сахарный диабет, церебральная амилоидная ангиопатия и непосредственно объем ишемического повреждения мозга [5] (рис. 1).

Однако далеко не во всех случаях внутримозговое кровоизлияние сопровождается нарастанием неврологического дефицита и приводит к летальному исходу. Предложено несколько определений клинически явного внутримозгового кровоизлияния после системной ТЛТ при ИИ. Наиболее используемым в последнее время является определение, сформулированное в ходе рандомизированного исследования ECASS II (European Cooperative Stroke Study II), в соответствии с которым клинически явным считается любое радиологически верифицированное внутричерепное кровоизлияние, которое развивается через 24–36 ч после тромболизиса и сопровождается увеличением оценки по шкале Национального института здоровья США (NIHSS) на 4 балла и более [6–9].

Целью нашей работы был анализ частоты геморрагической трансформации инфаркта, а также поиск факторов риска геморрагической трансформации зоны ишемии после системной ТЛТ.

В ретроспективный анализ были включены истории болезни из первичных сосудистых отделений, в которых в течение 5 лет было выполнено не менее 10 системных тром-



**Рис. 1.** Влияние ишемии на проницаемость и целостность микрососудистой стенки.

*а* — строение микрососуда головного мозга в норме. Эндотелиальные клетки и астроциты, связанные с базальной пластинкой интегриновыми рецепторами адгезии. Интактный гематоэнцефалический барьер [5];

*б* — нарушение целостности гематоэнцефалического барьера;

*в* — адгезия лейкоцитов к рецепторам эндотелия; повышение проницаемости за счет высвобождения содержимого;

*г* — разрушение базальной пластинки с утратой астроцитарно-эндотелиальных контактов с вторичным повышением проницаемости гематоэнцефалического барьера для крупных клеток (эритроцитов)

болизисов с соблюдением протокола ТЛТ, при этом учитывали наличие всех заполненных шкал осмотра пациента в установленные сроки и весь комплекс лабораторных данных.

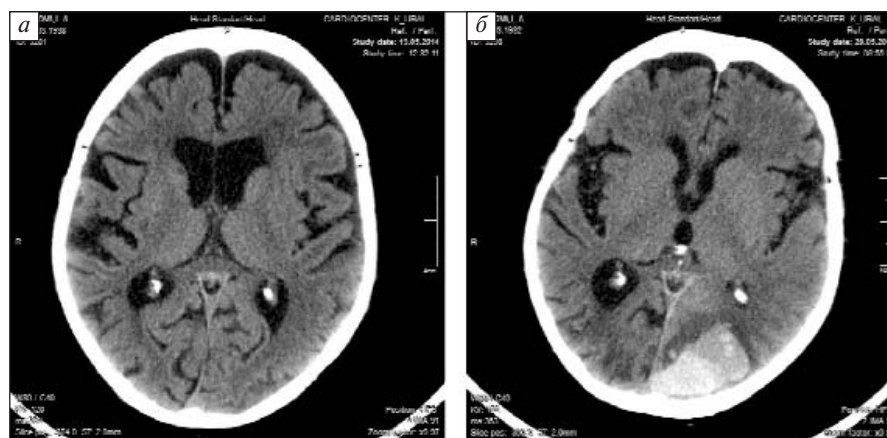
**Пациенты и методы.** Для анализа использованы данные 469 пациентов с ИИ, получивших системный тромболизис в первичных сосудистых отделениях Свердловской области с 2009 по 2013 г. В соответствии с критериями отбора в исследуемую группу включено 143 пациента из 4 сосудистых центров: Свердловской областной клинической больницы №1 (80 пациентов), больницы №3, Каменск-Уральский (33 пациента), Алапаевской центральной городской клинической больницы (11 пациентов), больницы №1 г. Серов (19 пациентов). В исследование были включены как давно организованные центры, имеющие опыт проведения системного тромболизиса с 2009 г. (Свердловская областная клиническая больница №1, больница №3, Каменск-Уральский), так и открывшиеся в 2013 г. сосудистые отделения в городах Серов и Алапаевск.

Неврологический дефицит у пациентов оценивали по шкале NIHSS, способность к самообслуживанию — по модифицированной шкале Рэнкин (mRS). Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили до ТЛТ и в 1-е, 7-е сутки после ТЛТ, а также при любом ухудшении состояния пациента. Анализ осложнений ТЛТ включал в себя оценку частоты геморрагической трансформации по критериям ECASS II. Статистическую обработку данных осуществляли в программе Medcalc 14.8.1. Средние величины в случае ненормального распределения данных представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

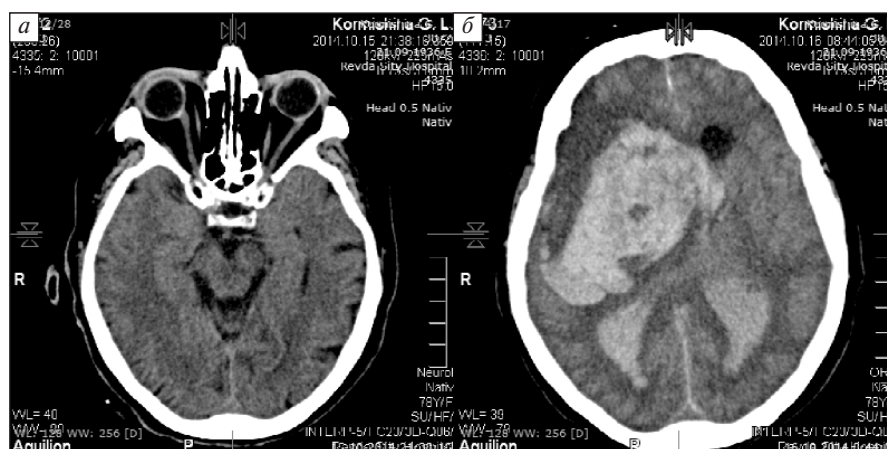
**Результаты.** В исследуемой группе зарегистрировано 24 (16,7%) случая внутричерепных кровоизлияний, в том числе 6,3% геморрагических инфарктов и 4,2% паренхиматозных гематом (по классификации ECASS), из которых клинически явными по критериям ECASS II были лишь 7 (4,9%) случаев.

Примеры бессимптомной геморрагической трансформации и фатальной паренхиматозной гематомы представлены на рис. 2, 3.

В группе бессимптомных внутримозговых кровоизлияний, 17 (11,9%) пациентов, отмечалась положительная динамика неврологического ста-



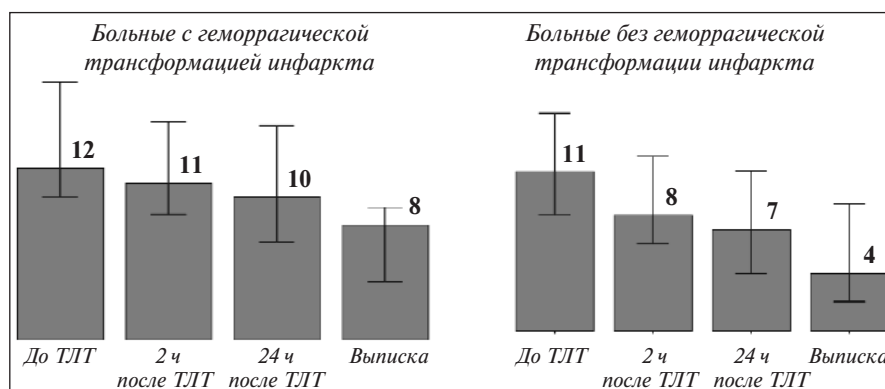
**Рис. 2.** Геморрагический инфаркт II типа (бессимптомная геморрагическая трансформация) у пациента с ИИ. КТ головного мозга до (а) и через 24 ч после (б) проведения тромболизиса



**Рис. 3.** Симптомная паренхиматозная гематома II типа с фатальным исходом. КТ головного мозга до (а) и через 24 ч после (б) проведения тромболизиса

туса, что демонстрирует среднее уменьшение оценки по шкале NIHSS к моменту выписки, также достигшее клинической значимости (рис. 4).

Следует отметить, что у выживших пациентов без реперфузионных кровоизлияний после тромболизиса наблюдались



**Рис. 4.** Динамика оценки по шкале NIHSS (средние показатели) в зависимости от наличия геморрагической трансформации

более выраженное улучшение состояния и уменьшение неврологического дефицита (в среднем до 4 баллов по NIHSS,  $p < 0,0001$ ; см. рис 4). При наличии кровоизлияния динамика также была клинически значимой, но не столь «драматически благоприятной» — в среднем до 8 баллов по NIHSS ( $p = 0,0006$ ).

Анализ восстановления способности к самообслуживанию показал, что в группе выживших больных с реперфузионной гематомой средняя оценка по шкале Рэнкин с 4,4 [4,1; 4,7] балла до ТЛТ снизилась до 3,35 (2,65; 4,0) балла, т. е. на 24%, при выписке ( $p = 0,0039$ ). У выживших больных без геморрагической трансформации средняя оценка по шкале Рэнкин снизилась более значительно: с 3,97 [3,8; 4,1] до 2,36 [2,11; 2,6] ( $p < 0,0001$ ) балла, или на 41%. В группе выживших больных с реперфузионной гематомой хорошее восстановление (mRS 0–2) наблюдалось лишь у 4 (23%) пациентов, тогда как среди выживших пациентов без геморрагической трансформации оно отмечено в большинстве случаев — у 62 (75%). Таким образом, при отсутствии реперфузионной гематомы больные достигали практически полного восстановления самообслуживания в 3,3 раза чаще.

Поиск факторов риска развития геморрагической трансформации в исследуемой выборке путем однофакторного анализа выявил следующие значимые факторы:

1) высокое диастолическое АД до начала ТЛТ ( $p = 0,0033$ ), в группе пациентов с геморрагической трансформацией оно составило  $96 \pm 7,7$  мм рт. ст.;

2) высокое диастолическое АД в ходе ТЛТ ( $p = 0,0017$ ), в группе пациентов с геморрагической трансформацией оно составило  $108 \pm 2,5$  мм рт. ст.;

3) высокий исходный уровень инвалидизации (mRS) до тромболизиса ( $p = 0,0135$ ), составивший  $4,4 \pm 0,15$  балла;

4) высокий уровень глюкозы при поступлении ( $p = 0,0313$ ), достигавший  $6,6 \pm 0,3$  ммоль/л.

С учетом возможного взаимного влияния изучаемых факторов был проведен анализ методом логистической регрессии, в ходе которого установлено, что наиболее важными факторами, влияющими на развитие реперфузионной гематомы, являются показатель инвалидизации (mRS) пациента при поступлении, а также повышение диастолического АД при поступлении и в ходе ТЛТ.

**Обсуждение.** Предпринятый нами анализ патофизиологии развития реперфузионных кровоизлияний позволил понять, почему эти кровоизлияния не вызывают выраженного масс-эффекта и дислокации, как это бывает при спонтанных внутримозговых кровоизлияниях такого же объема. В отличие от последних, геморрагическая трансформация возникает из-за повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера для эритроцитов, обусловленной эндоваскулярным воздействием и потому не создающим высокой концентрации плазматических факторов системного воспаления и перифокального отека. При первичном внутримозговом кровоизлиянии, наоборот, гематоэнцефалический барьер нарушается в результате экстравазального токсического влияния излившейся крови и нарушения перфузионно-метаболического сопряжения в перифокальной зоне [10]. Это различие объясняет меньшую тяжесть клинического течения в случаях геморрагической трансформации при первично ишемическом повреждении, что снижает риск фатальных дислокаций головного мозга.

Анализ клинических данных когорты пациентов, прошедших ТЛТ в отделениях, имеющих опыт реперфузионной терапии, показал относительно невысокую частоту данного осложнения в Свердловской области по сравнению с мировыми данными (4,9% против 6,4%, по статистике NINDS [3, 4]). Между тем актуальность проблемы определяется не только вероятностью фатального исхода, но и негативным влиянием на результаты реперфузионной терапии. В частности, данные нашего исследования показывают, что реперфузионные кровоизлияния в 3 раза снижают частоту полного регресса неврологического дефицита после ТЛТ. Среди предикторов геморрагической трансформации статистическую значимость продемонстрировали уровень диастолического АД и высокий уровень предшествующей ТЛТ инвалидизации. Полученных данных недостаточно, чтобы считать их основанием для корректировки протокола ТЛТ, но сам факт обнаружения корректируемых факторов создает мотивацию для дальнейших исследований в этом направлении.

Таким образом, риск геморрагической трансформации не должен быть сдерживающим фактором при решении вопроса о проведении ТЛТ у пациентов с ИИ.

## ЛИТЕРАТУРА

- Скворцова ВИ, редактор. Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. Москва: Литтерра; 2007. 192 с. [Skvortsova VI, editor. *Snizhenie zaboлеваemosti, smertnosti i invalidnosti ot insul'tov v Rossiiskoi Federatsii* [Reducing morbidity, mortality and disability from stroke in the Russian Federation.]. Moscow: Litterra; 2007. 192 p.]
- Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. *Ishemicheskii insul't* [Ischemic stroke]. Moscow: ООО «Izdatel'stvo «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. 288 p.]
- The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1995 Dec 14;333(24):1581–7.
- Reeves MJ, Arora S, Broderick JP, et al. Acute stroke care in the US: results from the 4 pilot prototypes of the Paul Coverdell National Acute Stroke Registry. *Stroke*. 2005 Jun;36(6):1232–40. Epub 2005 May 12.
- Del Zoppo G, Von Kummer R, Hamann GF. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Jul;65(1):1–9.
- Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, редакторы. Российские клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Методические рекомендации. Москва; 2012. 49 с. [Gusev EI, Skvortsova VI, editors. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po provedeniyu tromboliticheskoi terapii pri ishemicheskom insul'te. Metodicheskie rekomendatsii* [Russian clinical recommendations for thrombolytic therapy for ischemic stroke. Methodical recommendations]. Moscow; 2012. 49 p.]
- Caplan LR. Stroke thrombolysis: slow progress. *Circulation*. 2006 Jul 18;114(3):187–90.
- Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998 Oct 17;352(9136):1245–51.
- Dere L, Nighoghossian N. Intracerebral haemorrhage after thrombolysis for acute ischaemic stroke: an update. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Oct;79(10):1093–9. doi: 10.1136/jnnp.2007.133371. Epub 2008 Jan 25.
- Carhuapoma JR. Intracerebral hemorrhage. 2009. p.17–23. Available at: <http://medcontent.metapress.com/index/A65RM03P4874243N.pdf>. Accessed July 21, 2013.

Исследование не имело спонсорской поддержки. 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.