

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ РЕПЕРFUЗИОННОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Хадисова А.Г.¹, Захматова Т.В.^{1,2}

1 – ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ.

г. Санкт-Петербург, Россия.

2 – ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» МЗ РФ. г. Санкт-Петербург, Россия.

Цель исследования. Определение частоты и факторов риска геморрагической трансформации (ГТ) у пациентов с острым ишемическим инсультом (ОИИ) после системного или селективного тромболитического, тромбэкстракции и их сочетанного применения.

Материалы и методы. В настоящее проспективное исследование было включено 460 пациентов с острым ишемическим инсультом в возрасте от 23 до 97 лет, получавших различные виды реперфузионной терапии: тромболитическую терапию (ТЛТ) – 263 пациента, инвазивные вмешательства (тромбэкстракция (ТЭ), сочетание тромбэкстракции с тромболитической терапией (ТЭ с ТЛТ) и со стентированием) – 197 пациентов. Анализ церебрального кровотока проводился с помощью ультразвукового дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных и интракраниальных артерий, компьютерной ангиографии сосудов головного мозга и реперфузионной компьютерной томографии. Пациентам, получившим инвазивное лечение, проводилась рентгеноконтрастная церебральная ангиография (ЦАГ).

Результаты. Среди инсультов, осложнившихся геморрагической трансформацией, ведущее значение имеет кардиоэмболический подтип. Кардиальная патология, особенно нарушения ритма, является не только наиболее частым потенциальным источником церебральной эмболии, но и предиктором геморрагической трансформации. Наличие гипертонической болезни, перенесенного острого ишемического инсульта в анамнезе, гемодинамически значимого стенозирования экстракраниальных артерий и повышение скорости кровотока в интракраниальных артериях могут служить факторами риска развития геморрагических осложнений в раннем периоде после реперфузии. С помощью дуплексного сканирования интракраниальных артерий выявлена значимая взаимосвязь скорости кровотока и индексов периферического сопротивления с риском развития геморрагической трансформации.

Обсуждение. Традиционными факторами риска геморрагической трансформации считают крупные инфаркты мозга, кардиоэмболический подтип инсульта, нарушения ритма, артериальную гипертензию, что подтверждено данными настоящего исследования. Объем ишемического повреждения головного мозга является доказанным предиктором развития геморрагической трансформации, значимость которого подтверждена авторами при пороговом значении более 2 см. С размером очага ишемии также коррелирует тяжесть неврологического дефицита, которая, по данным настоящего исследования, может быть использована в качестве сильного предиктора геморрагической трансформации. Установлено влияние значимого стенозирования экстракраниальных артерий на риск геморрагической трансформации. Авторами подтверждена взаимосвязь повышения средней скорости кровотока после успешной реканализации с риском развития геморрагических осложнений, что согласуется с данными Varacchini С. с соавт. (2019) и Kneihsl М. с соавт. (2018). Отмечено, что гиперперфузия в ранние сроки после лечения острого ишемического инсульта не имеет самостоятельного влияния на риск развития геморрагических осложнений, но в совокупности с другими перечисленными выше факторами может служить предиктором данного осложнения.

Заключение. Тяжесть неврологического дефицита, размер очага повреждения, кардиоэмболический подтип инсульта и кардиальная патология (в частности, нарушения ритма, гипертоническая болезнь) являются значимыми предикторами геморрагической трансформации. Помимо клинических факторов, выявление гемодинамически значимого стенозирования экстракраниальных артерий и повышения скорости кровотока в интракраниальных артериях ультразвуковым методом имеет существенное значение в прогнозировании геморрагических

осложнений в раннем периоде после реперфузии.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, тромболитическая терапия, тромбэкстракция, геморрагическая трансформация, дуплексное сканирование, усредненная за сердечный цикл максимальная скорость кровотока, резистивный индекс, предикторы.

Контактный автор: Захматова Татьяна Владимировна, e-mail: tvzakh@mail.ru.

Для цитирования: Хадисова А.Г., Захматова Т.В. Комплексный анализ факторов риска развития геморрагических осложнений после реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом. REJR 2024; 14(3):7-19. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-3-7-19.

Статья получена: 27.11.23

Статья принята: 14.08.24

COMPLEX ANALYSIS OF RISK FACTORS FOR HEMORRHAGIC COMPLICATIONS AFTER REPERFUSION THERAPY IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Hadisova A.G.¹, Zakhmatova T.V.^{1,2}

1 - I. I. Mechnikov North-West State Medical University.

2 - V.A. Almazov National Medical Research Centre. Saint-Petersburg, Russia.

To determine the frequency and risk factors of hemorrhagic transformation (HT) in patients with acute ischemic stroke (AIS) after systemic or selective thrombolysis, thromboextraction (TE) and their combined usage.

Materials and methods. Current prospective study included 460 patients with AIS aged from 23 to 97 years who received various types of reperfusion therapy: thrombolytic therapy (TLT) – 263 patients, invasive interventions (thrombextraction (TE), combination TE with TLT and stenting) – 197 patients. Cerebral blood flow was analyzed using ultrasound duplex scanning (USD) of brachiocephalic and intracranial arteries, computed angiography of cerebral vessels and perfusion computed tomography. Patients who received invasive treatment underwent radiopaque cerebral angiography (CAG).

Results. Among the strokes complicated by HT, the cardioembolic subtype plays a leading role which is confirmed by the data of modern studies. Cardiac pathology, especially arrhythmia, is not only the most common potential source of cerebral embolism, but also a predictor of HT. The presence of hypertension, a history of AIS, hemodynamically significant stenosis of the extracranial arteries, and an increase in blood flow velocity in the intracranial arteries can serve as risk factors for the development of hemorrhagic complications in the early period after reperfusion. Ultrasonography of intracranial arteries revealed a significant relationship between blood flow velocity and peripheral resistance indices with the risk of developing HT.

Discussion. Large cerebral infarctions, the cardioembolic subtype of stroke, rhythm disturbances, and arterial hypertension are considered traditional risk factors for HT, which was confirmed by the data of this study. The volume of ischemic focus is a proven predictor of the development of HT, the significance of which was confirmed by the authors at a threshold value of more than 2 cm. The severity of the neurological deficit also correlates with the size of the ischemic focus, which, in turn, according to the data of current study, can be used as a strong predictor of HT. The influence of significant stenosis of extracranial arteries on the risk of HT has been established. The authors confirmed the relationship between an increase in the average blood flow velocity after successful recanalization and the risk of developing hemorrhagic complications, which is consistent with the data of Baracchini C. et al. (2019) and Kneihsl M. et al. (2018). It was noted that hyperperfusion in the early stages after treatment of AIS does not have an independent effect on the risk of developing hemorrhagic complications, but in combination with other factors listed above can serve as a predictor of this complication.

Conclusions. The severity of the neurological deficit, the size of the lesion, the cardioembolic subtype of stroke and cardiac pathology are significant predictors of HT. The role of ultrasonic parameters of intracranial blood flow as risk factors for the development of hemorrhagic complications in the early period after reperfusion has been confirmed.

Keywords: acute ischemic stroke, thrombolytic therapy, thrombectomy, ultrasound duplex scanning, hemorrhagic transformation, ultrasound duplex scanning, time averaged maximum velocity, resistive index, predictors.

Corresponding author: Zakhmatova T.V., e-mail: tvzakh@mail.ru.

For citation: Hadisova A.G., Zakhmatova T.V. Complex analysis of risk factors for hemorrhagic complications after reperfusion therapy in patients with ischemic stroke. REJR 2024; 14(3):7-19. DOI: 10.21569/2222-7415-2024-14-3-7-19.

Received: 27.11.23

Accepted: 14.08.24

Геморрагическая трансформация (ГТ) – одна из наиболее частых и серьезных проблем в лечении острого ишемического инсульта (ОИИ), влияющая как на план лечения, так и на клинический прогноз. Геморрагическая трансформация – наиболее опасное осложнение тромболитической терапии, ограничивающее показания к ее применению. Своевременная идентификация предикторов ГТ может стать полезной для коррекции тактики реперфузионной терапии и поводом для более интенсивного динамического наблюдения, а также может служить основанием для отказа от вторичного профилактического назначения антиагрегантов и/или антикоагулянтов [1].

Частота встречаемости геморрагической трансформации, по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), колеблется от 10% до 40%, по результатам аутопсии – от 40% до 70%. Указанный широкий диапазон связывают с различными индивидуальными факторами риска. Частота симптоматической ГТ составляет от 0,6% до 20%, после эндоваскулярного лечения – 6,0% [2].

В современной литературе отсутствуют рекомендации по использованию методик нейровизуализации для прогнозирования риска ГТ. Наиболее высокий уровень доказательности при прогнозировании ГТ пред-

ставлен в мета-анализе различных модальностей МСКТ, включая бесконтрастную, с использованием контраста, перфузионную и компьютерно-томографическую ангиографию (КТА) [4, 7]. Дуплексное сканирование (ДС) рассматривается как доступный неинвазивный диагностический инструмент для исследования церебральной гемодинамики, который можно неоднократно воспроизводить у постели пациента [2].

Цель исследования.

Определить частоту и факторы риска геморрагических осложнений после системного или селективного тромболитического тромбэкстракции и их сочетанного применения.

Материалы и методы.

В настоящее проспективное исследование было включено 460 пациентов с острым ишемическим инсультом, из них 45,6% (210) мужчин, 54,4% (250) женщин в возрасте от 23 до 97 лет. Медиана возраста пациентов составила 71 [62; 79] лет. Значимых различий пациентов мужского и женского пола по возрасту выявлено не было (p=0,493). Из исследования были исключены пациенты с аневризмами, артериовенозными мальформациями и непроницаемостью височных акустических окон для ультразвука.

В соответствии с примененным видом ревазуляризации пациенты были разделены на группы (таб. №1): в группе 1 проводилась

Таблица №1. Распределение пациентов с острым ишемическим инсультом по группам в соответствии с видом реперфузионной терапии.

Группа	Число пациентов (абс.)	Число пациентов (%)
ТЛТ	263	57,2
ТЭ	87	18,9
ТЛТ и ТЭ	91	19,8
ТЭ со стентированием	19	4,1
Всего	460	100,0

внутривенная ТАТ (n=263), в группе 2 – ТЭ (n=87), в группе 3 использовали сочетание ТАТ и ТЭ (n=91), в группе 4 ТЭ сопровождалась установкой стента (n=19).

Методы обследования пациентов всех групп включали: неврологический осмотр, лабораторные исследования (включая определение концентрации тромбоцитов и коагулограмму), электрокардиографию, эхокардиографию, дуплексное сканирование брахиоцефальных и интракраниальных артерий, МСКТ и КТА сосудов головного мозга. Пациентам, получившим инвазивное лечение, проводилась рентгеноконтрастная церебральная ангиография (ЦАГ).

Ультразвуковое исследование выполняли на ультразвуковом аппарате GE Vivid E9 и Vivid iQ (в условиях реанимационных палат) с помощью линейного датчика частотой 5 - 7,5 МГц при исследовании сосудов шеи и секторного датчика частотой 2 - 2,5 МГц при исследовании интракраниальных артерий. МСКТ проводили на аппарате Somatom Emotion 16 с системой внутривенного болюсного контрастирования MEDRAD Stellant Injection System и томографе Canon Aquilion Prime SP и GE Revolution EVO. ЦАГ выполняли на ангиографической установке GE Innova IGS 540.

При оценке неврологического статуса использовали шкалу тяжести инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) и модифицированную шкалу функциональных исходов Rankin (mRs).

Объем дуплексного сканирования магистральных артерий шеи включал оценку проходимости, степени стенозирующего поражения подключичных, общих и внутренних сонных артерий. Для определения степени стеноза использовали морфологические (остаточный диаметр сосуда в зоне максимального стенозирования) и гемодинамические (линейные скорости кровотока на пре-, постстенотическом участке и в зоне сужения) критерии. Выявленные стенозические поражения оценивали методами ECST и NASCET, стенозы подразделяли на следующие степени: менее 50%, 50-69%, 70% и более.

При дуплексном сканировании интракраниальных артерий оценивали проходимость, максимальную (Vmax) и усредненную по времени максимальную (TAMX) скорости кровотока, резистивный индекс (RI) в средней (СМА), задней (ЗМА) и передней (ПМА) мозговых артериях, позвоночной (ПА) и базилярной (БА) артериях с определением коэффициента асимметрии до лечения, а также

на 1, 3 и 7 сутки после проведенной терапии. Гемодинамику в СМА оценивали как нормальную при значениях Vmax и TAMX в СМА 70-160 см/с и 45-90 см/с, в ПМА – 60-150 см/с и 35-70 см/с, в ЗМА – 50-85 см/с и 30-50 см/с, в ПА – 45-70 см/с и 30-45 см/с, в БА – 50-90 см/с и 35-50 см/с соответственно (рис. 5). Значения ниже приведенных расценивали как гипоперфузию, выше – гиперперфузию [3, 4].

Во всех случаях результаты ДС интракраниальных артерий были сопоставлены с данными КТА сосудов головного мозга в качестве референсного метода. В группах инвазивного лечения пациентам (197 человек) в качестве референсного метода выполнялась ЦАГ. МСКТ головного мозга выполняли всем обследованным до и после лечения с целью исключения внутримозгового кровоизлияния и оценки степени ишемических изменений. Для количественной оценки степени ишемического повреждения головного мозга применяли шкалу ASPECTS.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета программ Statistica 12.0, SPSS Statistics 17.0. При анализе данных использовали: среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), медиана и квартили (Me [LQ; UQ]). Для оценки корреляционной связи параметров использовался метод Спирмена. Сравнение групп по количественным показателям проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, по качественным показателям – при помощи точного критерия Фишера или Хи-квадрат (χ^2). При проверке статистических гипотез допустимым уровнем ошибки первого типа считалось значение, не превышающее показатель 0,05. Определяли значения чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и прогностической ценности отрицательного (ПЦОР) результатов. При проведении ROC-анализа (receiver operating characteristic) рассчитывали специфичность, чувствительность, а также площадь под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve).

Результаты.

Геморрагические осложнения, по данным МСКТ, выявлены после лечения во всех группах у 22 (4,8%) пациентов: у 15 (5,7%) пациентов 1-ой группы, 7 (3,6%) пациентов 2-ой и 3-ей групп с преобладанием в 3-й группе (2 и 5 человек соответственно), $p=0,007$. Установлено, что частота ГТ была существенно выше при большом размере очага (рис. 1): среди пациентов с очагом ишемии более 2 см – 70,3%, при очаге менее 2 см – 13,5% ($p=0,001$).

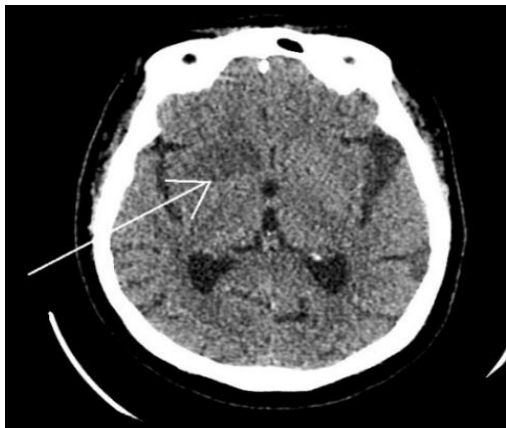


Рис. 1 (Fig. 1)

Рис. 1. МСКТ головного мозга без контрастного усиления, аксиальная плоскость.

Пациент Н., 70 лет, с острым ишемическим инсультом до эндоваскулярной тромбэкстракции, осложнившейся геморрагической пропитываем очага ишемии. Определяется зона снижения денситометрической плотности в правой лобной доле (+22 HU) размерами 29 x 19 мм (стрелка) – ASPECTS 8 (бассейн правой СМА).

Fig. 1. MSCT, without contrast enhancement, axial view.

Patient N., 70 years old, with acute ischemic stroke before endovascular thrombextraction, complicated by hemorrhagic transformation of the ischemic focus. There is a zone of decreased densitometric density in the right frontal lobe (+22 HU) measuring 29x19 mm (arrow) – ASPECTS 8 (right MCA).

Все пациенты с геморрагической трансформацией имели атеротромботический или кардиоэмболический тип инсульта (44% и 46% соответственно). Напротив, лакунарный подтип не встречался в группе пациентов с ГТ, тогда как в группе без данного осложнения составил 31,2% (рис. 2). Неуточненный тип инсульта также чаще встречался среди пациентов без ГТ (21% и 10% соответственно, $p=0,081$).

Учитывая высокую частоту встречаемости кардиоэмболического и атеротромботического механизмов инсульта со вторичной геморрагией, было решено проанализировать частоту встречаемости потенциальных источников эмболии и тромбоза, в том числе наличие кардиальной патологии (мерцательная аритмия, клапанные пороки, перенесенный инфаркт миокарда), инсульта в анамнезе, артериальной гипертензии, значимого стенозирования экстракраниальных артерий, определить величины V_{max} , TAMX и индексы периферического сопротивления в интракраниальных сосудах.

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология у лиц с ГТ инсульта встречалась значительно чаще, чем у пациентов без ГТ (табл. №2) – 64% и 41% соответственно ($p=0,045$). Аналогичные результаты получены по частоте острого ишемического инсульта в анамнезе (41% и 16% соответственно), гипертонической болезни (91% и 79% соответственно), нарушений ритма (59% и 27% соответственно) и гемодинамически значимых каротидных стенозов (55% и 45% соответственно) (рис. 3). Статистически значимых различий

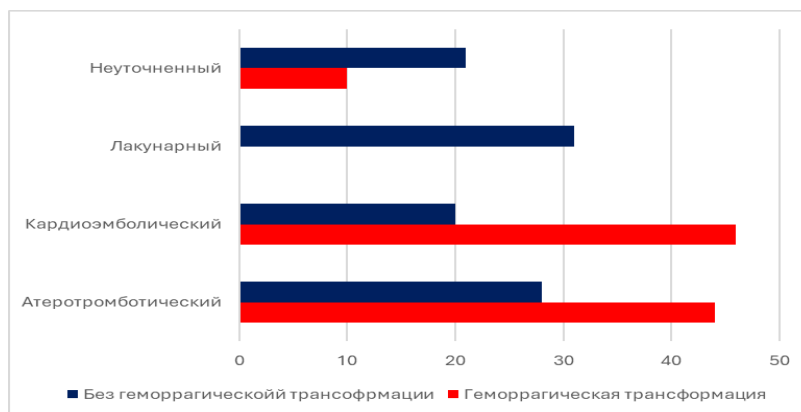


Рис. 2 (Fig. 2)

Рис. 2. Диаграмма.

Частота встречаемости различных типов ишемического инсульта среди пациентов с геморрагической трансформацией и без нее.

Fig. 2. Diagram.

The incidence of various types of ischemic stroke among patients with and without hemorrhagic transformation.

Таблица №2. Частота встречаемости факторов риска эмболии и тромбоза у пациентов с геморрагической трансформацией и без нее.

Фактор риска	Геморрагическая трансформация (n=22), абс. (%)	Без геморрагической трансформации (n=438), абс. (%)	p
Гипертоническая болезнь	20 (91%)	347 (79%)	0,002
Сахарный диабет	10 (18%)	105 (24%)	0,462
Кардиальная патология*	14 (64%)	178 (41%)	0,045
Нарушения ритма	13 (59%)	120 (27%)	0,0001
ОИИ в анамнезе	9 (41%)	71 (16%)	0,003
Гемодинамически значимые экстракраниальные стенозы	12 (55%)	197 (45%)	0,023

*Примечание: кардиальная патология – ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, пороки сердца, кардиомиопатии.

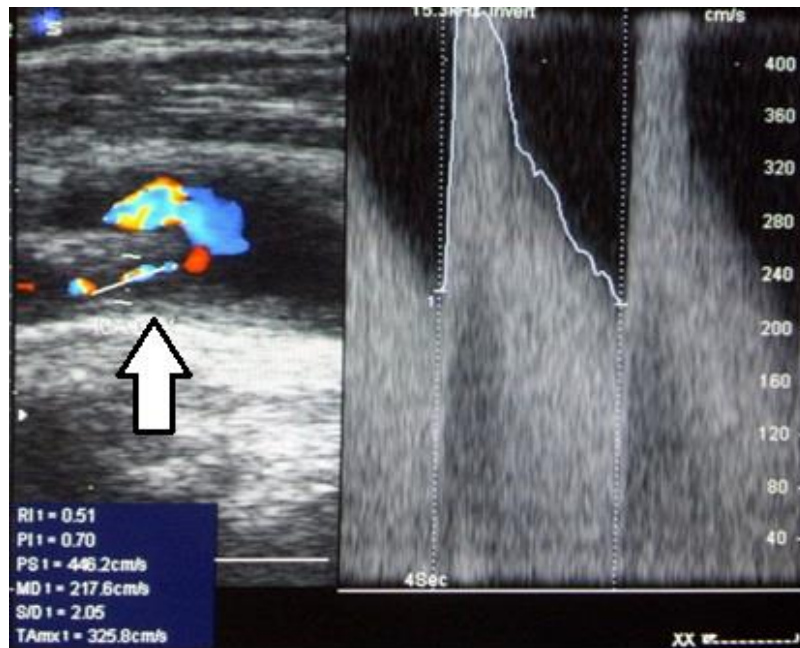


Рис. 3 (Fig. 3)

Рис. 3. Дуплексное сканирование сонных артерий на экстракраниальном уровне.

Пациент В., 67 лет, с ишемическим инсультом, осложнившимся геморрагической трансформацией очага ишемии после тромболитической терапии. Стеноз правой ВСА 80% (NASCET) с ускорением систолической скорости кровотока до 446 см/с и диастолической скорости кровотока до 217 см/с (стрелка).

Fig. 3. Duplex scan, carotid arteries, extracranial level.

Patient V., 67 years old, with ischemic stroke, complicated by hemorrhagic transformation of the ischemic focus after thrombolytic therapy. Stenosis of the right ICA 80% (NASCET) with acceleration of systolic blood flow velocity to 446 cm/s and diastolic blood flow velocity to 217 cm/s (arrow).

по частоте встречаемости сахарного диабета подтвердить не удалось ($p=0,462$).

При сопоставлении исходного функционального и неврологического статуса у пациентов с ГТ и без данного осложнения выявлены статистически значимые различия (табл. №3).

При использовании метода корреляционных деревьев получено пороговое значение NIHSS, связанное со значимо большей частотой ГТ (рис. 4): более 10 баллов, позволяющее с высокой специфичностью (71,4%) и чувствительностью (53,3%) прогнозировать риск развития ГТ (AUC – 0,829).

При анализе параметров гемодинамики в интракраниальных артериях именно повышение TAMX и индексов периферического сопротивления (RI) в инфаркт-ассоциированной артерии значимо чаще присутствовали у лиц с последующим развитием ГТ (рис. 5), чем среди пациентов без ГТ (74% и 21% соответственно). Несмотря на то, что наличие гиперперфузии после ревазуляризации (составила 4,6% в группе ТАТ и 59,9% в группах инвазивного лечения) имело положительную корреляционную взаимосвязь с благоприятным исходом ($r=0,79$, $p=0,023$), в совокупности с другими факто-

Таблица №3. Результаты оценки клинического и функционального статусов у пациентов с геморрагической трансформацией очага ишемии.			
Шкала оценки	С геморрагической трансформацией	Без геморрагической трансформации	p
NIHSS	16,7 ± 5,2	8,2 ± 4,5	0,0001
mRS	3,3 ± 1,2	2,4 ± 1,1	0,0001

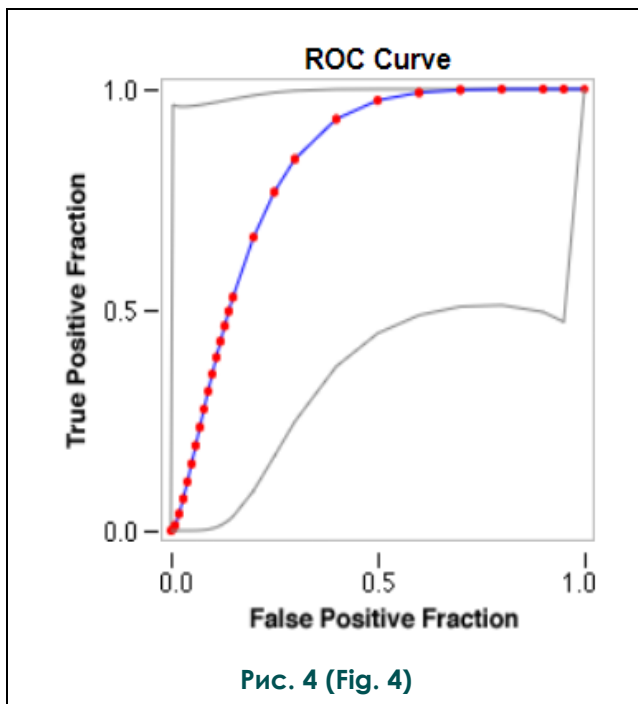


Рис. 4. ROC-кривая.

Взаимосвязь тяжести неврологического дефицита и риска развития геморрагической трансформации после острого ишемического инсульта.

Fig. 4. ROC-curve.

The relationship between the severity of neurological deficit and the risk of developing hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke.

рами риска, такими как сопутствующие заболевания и стенозы брахиоцефальных артерий, гиперперфузия имела высокую прогностическую ценность развития ГТ ($p=0,001$) по данным множественной логистической регрессии.

Удовлетворительные ранние результаты лечения с полным или частичным восстановлением кровотока (по данным ангиографии и/или ДС) были получены у 61,7% обследованных пациентов (рис. 6). При этом отмечена более высокая эффективность инвазивной ревазуляризации по сравнению с ТАТ: 99,5% в группе инвазивного лечения и 33,5% в группе ТАТ ($p=0,0001$). Характеристика кровотока в интракраниальных артериях по данным дуплексного сканирования на 1, 3 и 7 сутки после лечения приведена в таблице №4.

По данным ЦАГ, выполненной в группах после эндоваскулярного лечения (197 исследований), полное восстановление кровотока зарегистрировано у 70 (80,5%) пациентов после ТЭ, у 90 (98,9%) пациентов – после сочетания ТАТ и ТЭ, 19 (100%) пациентов – после ТЭ со стентированием. Частичное восстановление наблюдалось у 16 (18,4%) пациентов группы ТЭ и 1 (1,1%) пациента группы ТЭ, комбинированной с ТАТ. Восстановления кровотока не наблюдалось в трех случаях в группе ТЭ (3,4%) в связи с геморрагической трансформацией очага ишемии в одном случае и техническими сложностями у двух па-

Таблица №4. Результаты ультразвукового дуплексного сканирования интракраниальных артерий в ранние сроки после лечения.

Результат ДС	Сроки после лечения	ТЛТ		ТЭ		ТЛТ и ТЭ		ТЭ и стентирование	
		п, абс.	%	п, абс.	%	п, абс.	%	п, абс.	%
Нормальный кровоток	1 сутки	5	2	18	21	9	10	6	32
	3 сутки	8	3	21	24	24	26	6	32
	7 сутки	12	5	24	26	39	43	8	42
Гипоперфузия	1 сутки	6	2	11	13	8	9	1	5
	3 сутки	4	1,5	8	9	6	7	0	0
	7 сутки	4	1,5	5	6	2	2	0	0
Гиперперфузия	1 сутки	17	6,5	57	66	74	81	12	63
	3 сутки	18	7	57	66	61	67	13	68
	7 сутки	14	5	57	66	50	55	11	58
Отсутствие кровотока	1 сутки	235	19	0	0	0	0	0	0
	3 сутки	233	24	1	1	0	0	0	0
	7 сутки	233	24	1	1	0	0	0	0

Примечание: ТЛТ – тромболитическая терапия, ТЭ – тромбэкстракция, ДС – дуплексное сканирование. Цветом выделена частота синдрома гиперперфузии в группах инвазивного лечения, рассматриваемая как один из факторов риска геморрагической трансформации.

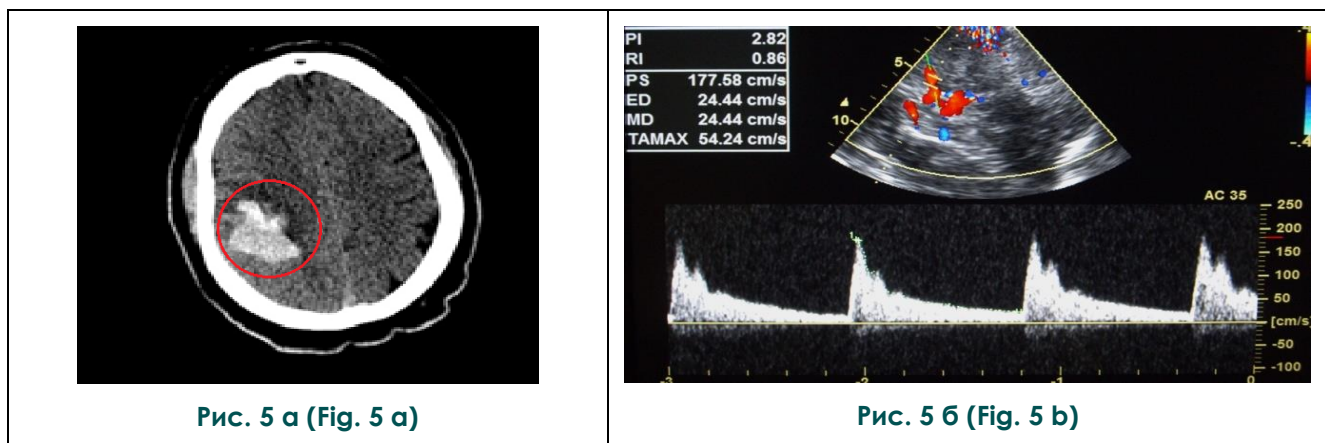


Рис. 5. а – МСКТ головного мозга без контрастного усиления, аксиальная плоскость. б – Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга через височное окно. Тот же пациент.

а – Пациент С., 58 лет, с ишемическим инсультом после сочетанного применения тромболитической терапии и тромбэкстракции, осложнившегося геморрагической трансформацией очага ишемии. Геморрагическая трансформация очага ишемии в конвекстиальных отделах лобной и теменной долей справа (круг).

б – Увеличение пиковой систолической скорости кровотока до 177 см/с и повышение индексов периферического сопротивления (RI=0,86; PI=2,82) в правой СМА у пациента с геморрагической трансформацией очага ишемии.

Fig. 5. a – MSCT, without contrast enhancement, axial view. b – The transcranial duplex cerebral ultrasound through the temporal window.

a – Patient S., 58 years old, with ischemic stroke after the combined thrombolytic therapy and thrombextraction, complicated by hemorrhagic transformation of the ischemic focus. Hemorrhagic transformation of the focus of ischemia in the convexital regions of the right frontal and parietal lobe (circle).

b – an increase of the peak systolic flow velocity up to 177 sm/s, an increase of the peripheral resistance indices (RI=0,86; PI=2,82) in patient with a hemorrhagic transformation of the focus of ischemia.

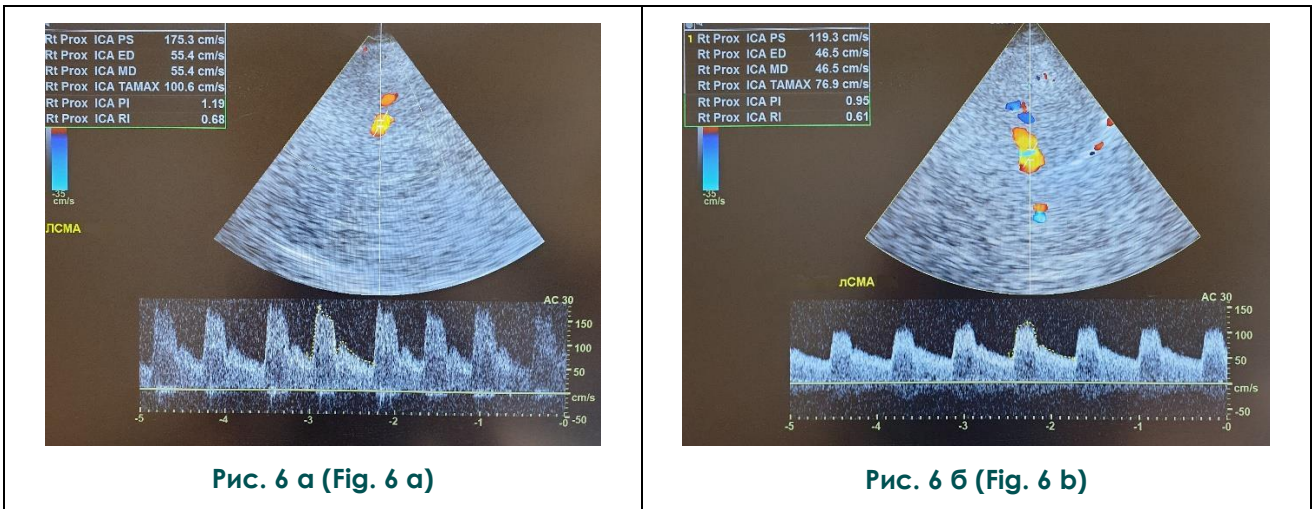


Рис. 6. Транскраниальное дуплексное сканирование артерий головного мозга через височное окно.

Пациент Л., 73 лет, с ишемическим инсультом после тромболитической терапии, осложнившейся геморрагической трансформацией очага ишемии.

а – Первые сутки после тромбэкстракции: синдром гиперперфузии в виде ускорения пиковой систолической скорости кровотока до 175 см/с и усредненной по времени максимальной скорости кровотока (TAMAX) до 101 см/с в левой СМА у пациента с геморрагической трансформацией очага ишемии.

б – 7-е сутки после тромбэкстракции: скоростные показатели в пределах нормативных значений – пиковая систолическая скорость кровотока 119 см/с, усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMAX) 77 см/с в левой СМА у пациента с геморрагической трансформацией очага ишемии.

Fig. 6. Transcranial cerebral ultrasound through the temporal window.

Patient L., 73 years old, with ischemic stroke after thrombolytic therapy, complicated by hemorrhagic transformation of the ischemic focus.

a – The first day after thrombectomy – hyperperfusion syndrome in the form of acceleration of peak systolic blood flow velocity to 175 cm/s and time-averaged maximum blood flow velocity (TAMAX) to 101 cm/s in the left MCA in a patient with hemorrhagic transformation of the ischemic focus.

b – The 7th day after thrombectomy – normal blood flow velocities – peak systolic blood flow velocity up to 119 cm/s and time-averaged maximum blood flow velocity (TAMAX) up to 77 cm/s in the left MCA in a patient with hemorrhagic transformation of the ischemic focus.

Таблица №5. Результаты применения различных методов лечения в группах, обследованных по данным церебральной ангиографии.

Степень восстановления кровотока	Группа 1 (n=263)		Группы 2, 3, 4 (n=197)		Всего (n=460)	
	n, абс.	%	n, абс.	%	n, абс.	%
Полное восстановление	35	13,3	179	90,9	45	9,8
Частичное восстановление	53	20,2	17	8,6	265	57,6
Нет восстановления	175	66,5	1	0,5	150	32,6

циентов. Таким образом, в рассматриваемых группах пациентов эндоваскулярное лечение в целом оказалось эффективным в 98,5% случаев (рис. 7).

В группе применения ТЛТ восстановления кровотока удалось добиться у 88 (33,5%) пациентов (табл. №5), что существенно уступало результатам в группах с использованием эндоваскулярного лечения ($p=0,0001$). Данные ДС после лечения были сопоставимы с данными КТА в 97,6% случаев.

Обсуждение.

ГТ определяется как спонтанное кровоизлияние в ишемизированную зону после инфаркта мозга. Установлено, что риск развития ГТ повышается при наличии обширных ишемических очагов. Кроме того, большинство авторов связывают осложнение с кардиоэмболическим подтипом инсульта, чаще всего на фоне кардиальной патологии. Источником вторичной геморрагии в данном случае служит эмбол, вызвавший окклюзию

церебральной артерии и подвергшийся фибринолизу, в условиях нарушения проницаемости капилляров. Понятно, что при проведении системной ТЛТ риск ГТ увеличивается. Другой возможной причиной ГТ является восстановление коллатерального кровообращения при отсутствии реканализации инфаркт-ассоциированной артерии. Способствующим фактором при данном механизме является повышенное артериальное давление [5].

Клинически выделяют бессимптомные и симптоматические формы ГТ. В исследовании ECASS II (2001) симптоматические ГТ предложено констатировать при увеличении оценки по шкале инсульта Национального института здравоохранения (NIHSS) на четыре или более баллов при установлении связи клинического ухудшения с кровоизлиянием [6]. Ряд авторов предлагает рассматривать ГТ как признак реканализации, но, учитывая иные патофизиологические механиз-



Рис. 7 а (Fig. 7 а)

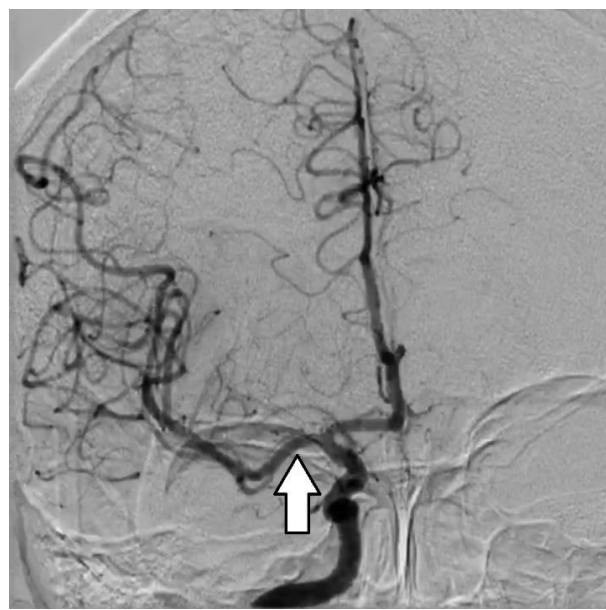


Рис. 7 б (Fig. 7 б)

Рис. 7. Рентгеноконтрастная церебральная ангиография, фронтальная проекция.

Пациент А., 66 лет, с ишемическим инсультом, осложнившимся геморрагической трансформацией очага ишемии после тромбэкстракции.

а – Отсутствие контрастирования СМА (стрелка) – тромбоз М1 сегмента СМА.

б – Восстановление кровотока в СМА (стрелка) после тромбэкстракции.

Fig. 7. X-ray contrast cerebral angiography, frontal view.

Patient A., 66 years old, with ischemic stroke, complicated by hemorrhagic transformation of the ischemic focus after thrombectomy.

a – lack of contrast of the MCA (arrow) – thrombosis of the M1 segment of the MCA.

b – reperfusion of MCA after thrombectomy (arrow).

мы, в том числе окислительный стресс, воспаление, инфильтрацию лейкоцитами, нарушение внеклеточного протеолиза, приводящих к повреждению гематоэнцефалического барьера, реперфузия не является обязательным условием для возникновения ГТ.

Среди клинических факторов, ассоциированных с повышенным риском ГТ, в литературе приводят пожилой возраст, гипотензивную терапию, фибрилляцию предсердий, кардиоэмболический механизм инсульта, высокий балл по шкале NIHSS, гипергликемию, тромбоцитопению, отсроченную реперфузию, внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена IV (rt-PA), одновременное применение антитромботических средств, антикоагулянтов, фибринолитических средств и эндоваскулярное лечение.

Массивный инфаркт головного мозга также относят к наиболее опасным факторам развития ГТ [7]. Объем ишемического повреждения головного мозга является доказанным предиктором развития ГТ, значимость которого подтверждена при пороговом значении более 2 см. Вероятно, данный феномен объясняется тем, что внутри крупного очага ишемии выше риск формирования ишемической васкулопатии и повреждения сосудистой стенки [8, 9]. С размером очага ишемии также коррелирует тяжесть неврологического дефицита, которая, в свою очередь, по данным настоящего исследования, может быть использована в качестве сильного предиктора ГТ. Наши данные согласуются с данными исследования V. Terruso с соавт. (2009), которые отметили значимую корреляцию тяжести инсульта по NIHSS и размеров инфаркта с риском развития ГТ [10]. По мнению зарубежных авторов, вторичные геморрагии чаще осложняют инсульты умеренной и выраженной тяжести (более 15 баллов по NIHSS) [11]. В настоящей работе получены сходные результаты с более низким пороговым значением NIHSS (10 баллов). Преобладание среди инсультов, осложненных ГТ, кардиоэмболического подтипа, выявленное в данной работе, согласуется с данными других исследователей [6]. Наличие значимого стенозирования экстракраниальных артерий явилось одним из факторов риска ГТ, возможно, за счет исходного дефицита церебрального кровотока и формирования очага ишемии большего размера, развития многочисленных коллатеральных ветвей как возможного источника геморрагии.

Проанализирована взаимосвязь потенциальных источников кардиогенной церебральной эмболии при ГТ: отмечено влияние

гипертонической болезни, патологии сердечно-сосудистой системы, в частности, нарушений ритма, а также перенесенного ОИИ в анамнезе. В литературе имеются указания на взаимосвязь ГТ с фибрилляцией предсердий [12]. Роль артериальной гипертензии в развитии ГТ изучалась многими исследователями [6, 7]. Ряд авторов отрицает наличие взаимосвязи гипертонической болезни с риском ГТ, утверждая, что не хроническое повышение артериального давления, а только систолическая и/или диастолическая артериальная гипертензия в первые 24-48 ч от дебюта инсульта, то есть в период наиболее высокого риска развития спонтанных и посттромботических ГТ, имеет значение для развития вторичной геморрагии и определяет ее объем [2, 13].

Помимо возможности регистрации микроэмболических сигналов, ДС интракраниальных артерий может существенно дополнять ангиографические данные, в том числе для контроля реканализации. Изменения скорости кровотока в инфаркт-ассоциированных интракраниальных артериях могут быть связаны с возникновением дальнейших сосудистых событий после инсульта [7]. Увеличение пиковой систолической скорости кровотока в реканализированной артерии по отношению к контралатеральной артерии у пациентов после успешной реканализации ассоциировано с повышенным риском ГТ [8]. Подобные утверждения встречаются в работах других авторов, которые сообщают о взаимосвязи повышения средней скорости кровотока после успешной реканализации с риском развития геморрагических осложнений [9]. Нами подтверждена взаимосвязь повышения скоростных показателей интракраниального кровотока после реперфузии с частотой формирования ГТ, что согласуется с данными Baracchini С. с соавт. (2019) и Kneihsl М. с соавт. (2018) [8, 9]. Отмечено, что гиперперфузия в ранние сроки после лечения ОИИ не имеет самостоятельного влияния на риск развития геморрагических осложнений, но в совокупности с другими перечисленными выше факторами может служить предиктором данного осложнения.

Заключение.

Таким образом, геморрагическая трансформация острого ишемического инсульта ассоциирована с тяжелым или умеренной тяжести (более 10 баллов по NIHSS) инсультом и большими (более 2 см) размерами очага повреждения. Среди инсультов, осложнившихся геморрагической трансформацией, ведущее значение имеет кардиоэм-

болический подтип. Кардиальная патология (гипертоническая болезнь, нарушения ритма), наличие перенесенного острого ишемического инсульта в анамнезе являются факторами риска развития геморрагических осложнений в раннем периоде после реперфузии. Помимо клинических факторов, выявление гемодинамически значимого стенозирования экстракраниальных артерий и повышения скорости кровотока в интракраниальных артериях ультразвуковым методом

имеет существенное значение в прогнозировании геморрагических осложнений в раннем периоде после реперфузии.

Источник финансирования и конфликт интересов.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования и конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Список литературы:

1. Paciaroni M., Bandini F., Agnelli G., Tsiougoulis G., Yaghi S., Furie K.L., et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (22): e010133. DOI: 10.1161/JAHA.118.010133.
2. Elsaid N., Saied A., Joshi K., Nelson J., Baumgart J., Lopes D. 2D Parametric Parenchymal Blood Flow as a Predictor of the Hemorrhagic Events after Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Single-Center Retrospective Study. *Interv. Neurol.* 2018; 7 (6): 522-532. DOI: 10.1159/000491762.
3. Куликов В.П., Шульгина Л.Э., Дическул М.А. Ультразвуковая диагностика сосудистых заболеваний. Москва, Фирма СТРОМ, 2015. 508 с.
4. Вознюк И. А., Полушин А. Ю., Белясник А. С. Ультразвуковая доплерография при острой церебральной ишемии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 20-25.
5. Петров М.Г., Кучеренко С.С., Топузова М.П. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. Артериальная гипертензия. 2021; 27 (1): 41-50. DOI: 10.18705/1607-419X-2021-27-1-41-50.
6. Larrue V., von Kummer R.R., Müller A., Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II). *Stroke.* 2001; 32 (2): 438-441. DOI: 10.1161/01.str.32.2.438.
7. Elsaid N., Mustafa W., Saied A. Radiological predictors of

- hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. *Neuroradiol. J.* 2020; 33 (2): 118-133. DOI: 10.1177/1971400919900275.
8. Baracchini C., Farina F., Pieroni A., Palmieri A., Kulyk C., Viaro F. et al. Ultrasound Identification of Patients at Increased Risk of Intracranial Hemorrhage After Successful Endovascular Recanalization for Acute Ischemic Stroke. *World Neurosurg.* 2019; 125: e849-e855. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.198.
9. Kneihsl M., Niederkorn K., Deutschmann H., Enzinger C., Poltrum B., Fischer R. et al. Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage. *J. Neurointerv. Surg.* 2018; 10 (9): 882-887. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013617.
10. Terruso V., D'Amelio M., Di Benedetto N., Lupo I., Saia V., Famoso G. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology.* 2009; 33 (3): 261-265. DOI: 10.1159/000229781.
11. Kase C.S., Furlan A.J., Wechsler L.R. and PROACT II investigators. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology.* 2001; 57: 1603-1610.
12. László J.M., Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vascul. Dis. Ther.* 2017; 2: 1-25.
13. Kerenyi L., Kardos L., Sza'sz J. et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *Europ. J. of Neurol.* 2006; 13: 1251-1255.

References:

1. Paciaroni M., Bandini F., Agnelli G., Tsiougoulis G., Yaghi S., Furie K.L., et al. Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke and Atrial Fibrillation: Time to Initiation of Oral Anticoagulant Therapy and Outcomes. *J. Am. Heart Assoc.* 2018; 7 (22): e010133. DOI: 10.1161/JAHA.118.010133.
2. Elsaid N., Saied A., Joshi K., Nelson J., Baumgart J., Lopes D. 2D Parametric Parenchymal Blood Flow as a Predictor of the Hemorrhagic Events after Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke: A Single-Center Retrospective Study. *Interv. Neurol.* 2018; 7 (6): 522-532. DOI: 10.1159/000491762.
3. Kulikov V.P., Shulgina L.E., Dicheskul M.L. et al. Ultra-

- sound diagnostic of vascular diseases. Moscow, Firma STROM, 2015. 508 p. (in Russian).
4. Вознюк И. А., Полушин А. Ю., Белясник А. С., Забилов С. Ш., Морозова Е. М. Ультразвуковая доплерография при острой церебральной ишемии. Эффективная фармакотерапия. 2017; 19: 20-25 (in Russian).
5. Petrov M.G., Kucherenko S.S., Topuzova M.P. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Arterial'naya gipertenziya.* 2021; 27 (1): 41-50 (in Russian).
6. Larrue V., von Kummer R.R., Müller A., Bluhmki E. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian

- Acute Stroke Study (ECASS II). Stroke. 2001; 32 (2): 438-441. DOI: 10.1161/01.str.32.2.438.*
7. Elsaid N., Mustafa W., Saied A. Radiological predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: An evidence-based analysis. *Neuroradiol. J.* 2020; 33 (2): 118–133. DOI: 10.1177/1971400919900275.
8. Baracchini C., Farina F., Pieroni A., Palmieri A., Kulyk C., Viaro F. et al. Ultrasound Identification of Patients at Increased Risk of Intracranial Hemorrhage After Successful Endovascular Recanalization for Acute Ischemic Stroke. *World Neurosurg.* 2019; 125: e849-e855. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.01.198.
9. Kneihsl M., Niederkorn K., Deutschmann H., Enzinger C., Poltrum B., Fischer R. et al. Increased middle cerebral artery mean blood flow velocity index after stroke thrombectomy indicates increased risk for intracranial hemorrhage. *J. Neurointerv. Surg.* 2018; 10 (9): 882-887. DOI: 10.1136/neurintsurg-2017-013617.
10. Terruso V., D'Amelio M., Di Benedetto N., Lupo I., Saia V., Famoso G. et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction. *Neuroepidemiology.* 2009; 33 (3): 261–265. DOI: 10.1159/000229781.
11. Kase C.S., Furlan A.J., Wechsler L.R. and PROACT II investigators. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial. *Neurology.* 2001; 57: 1603-1610.
12. László J.M., Hortobágyi T. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke. *Vascul. Dis. Ther.* 2017; 2: 1–25.
13. Kerenyi L., Kardos L., Sza'sz J. et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison. *Europ. J. of Neurol.* 2006; 13: 1251-1255.