

Л. М. Тибекина, Ю. А. Щербук

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ ПРИ КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) представляет собой актуальнейшую медико-социальной проблему во всех экономически развитых странах мира на протяжении последних десятилетий. Церебральный инсульт сопровождается высокой летальностью, инвалидизацией и социальной дезадаптацией [1–3]. Он считается третьей по частоте причиной смерти в развитых западных странах, а в Российской Федерации по этому показателю занимает второе место, уступая сердечно-сосудистым заболеваниям [2; 4; 5]. Из числа выживших после инсульта только 8% возвращаются к прежней работе, что подтверждает лидирующее положение цереброваскулярных заболеваний в структуре причин инвалидности. По данным общероссийской статистики в России ежегодно мозговые инсульты развиваются более чем у 500 тыс. человек, а летальный исход в течение острого периода наступает у 27–35% [1; 3; 5]. Только в Петербурге ежедневно инсультом заболевает от 50 до 80 человек и ежегодно регистрируется около 25 тыс. новых случаев инсульта [3].

С 2007 г. в соответствии с постановлениями Правительства РФ в нашей стране начата реализация мероприятий, направленных на совершенствование медицинской помощи больным с ОНМК. Приказом МЗ и СР РФ № 398н от 06.07.2009 г. утвержден порядок оказания медицинской помощи больным с ОНМК [6]. В период проводимых мероприятий специализированные неврологические отделения были оснащены современным высокотехнологичным диагностическим оборудованием, а врачи получили возможность осваивать новые эффективные диагностические и лечебные технологии. Благодаря этому появилась возможность практически всем больным с ОНМК в самые ранние сроки проводить нейровизуализацию с целью уточнения характера цереброваскулярной патологии и исключения других заболеваний головного мозга. Однако на стационарном этапе одна из серьезных проблем, с которой приходится встречаться врачам, — это геморрагическая трансформация ишемического инсульта (ГТИИ), которая может усугублять течение заболевания и требовать изменения тактики ведения больного. Актуальность проблемы повышается и в связи с активным использованием в последнее время высокотехнологичных медикаментозных и хирургических методов реперфузионной терапии (ТЛТ, баллонная ангиопластика и стентирование артерий, тромбоэмболизэкстракция и др.) [7]. Частоту спонтанных геморрагических трансформаций (пропитывание зоны ишемии кровью или образование интраинфарктной гематомы) без специальных исследований сложно определить, так как они могут протекать без клинического утяжеления состояния больного. При этом нейровизуальный спектр ГТ довольно широкий — от небольших петехий до обширных гематом. По имеющимся данным постишемические симптомные кровоизлияния составляют 0–20,8%, асим-

Тибекина Людмила Михайловна — д-р мед. наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет; e-mail: lmtibekina@mail.ru

Щербук Юрий Александрович — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, Санкт-Петербургский государственный университет

© Л. М. Тибекина, Ю. А. Щербук, 2013

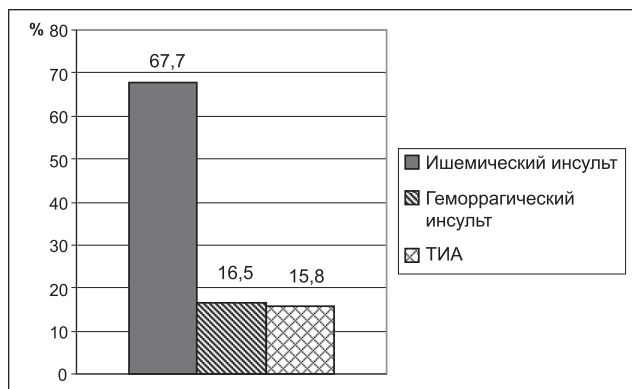
птомные — 2,9–36,8% [8]. Симптомные кровоизлияния часто приводят к неблагоприятному исходу, показатель летальности при них колеблется от 45 до 83%. Существует мнение, что разница между вторичными симптомными и асимптомными кровоизлияниями связана в большей степени с объемом кровоизлияния, чем с различиями в патогенезе [9]. По данным КТ интраишемическое кровоизлияние сопровождается инфарктом в 43–50% случаев, а по результатам МРТ при кардиоэмболическом инсульте в каротидном бассейне ГТ обнаруживаются у 70% больных [9]. По данным нейрорентгенологических методов исследования и аутопсий, ГТ инфарктов мозга выявляется в первые часы в 38–70% случаев [8]. Как показывает практика, инсульт, сопровождающийся вторичным интраишемическим кровоизлиянием, достаточно труден для диагностики и лечения, а современные направления терапии ишемического инсульта (ИИ) недостаточно отражают подходы к лечению таких больных. Для своевременной диагностики и адекватной лечебной тактики необходимо изучение и понимание патогенетических звеньев развития такой клинической ситуации, а также выявление факторов, способствующих развитию ГТИИ, что поможет оптимизировать диагностические и терапевтические мероприятия при ИИ. В связи с этим цель исследования — изучение факторов риска развития ГТ у больных с ИИ (время госпитализации, объем очага, подтип инсульта, наличие соматической, в частности кардиальной патологии, компенсаторные возможности сосудистой системы мозга и состояние Виллизиева круга, системы гемостаза).

Материал и методы исследования. Исследования проведены у 586 пациентов, поступивших в СПб НИИ СП им. И. И. Джанелидзе по экстренным показаниям. В соответствии с алгоритмом обследования больного, предусмотренного приказом МЗ и СР РФ № 389н, всем больным проводилось комплексное обследование, включающее нейровизуализацию (СКТ или при необходимости МРТ в разных режимах — T1, T2, FLAIR, 3DTOF и др.), ультразвуковое экстра- и транскраниальное дуплексное сканирование, ЭКГ и/или Эхо-КГ, клинические и биохимические лабораторные исследования. Тяжесть инсульта оценивалась с использованием шкал Глазго и NIHSS. У 52 пациентов с ишемическим инсультом была выявлена геморрагическая трансформация, вид которой определялся с использованием критериев ECASS-II, симптомный характер ГТ диагностировался на основании критериев ECASS-III.

Результаты и их обсуждение. Выявлено, что среди поступивших по неотложным показаниям больных с ОНМК за 6 месяцев преобладали женщины (60,6%); мужчины составили 39,4% от числа госпитализированных. При этом в возрасте 20–30 лет среди поступивших было больше женщин (в 2,6 раза по сравнению с мужчинами), в группе 30–40-летних пациентов резко возрастало число лиц мужского пола (в 5 раз больше по сравнению с женщинами); в 40–50-летнем возрасте мужчин поступило в 2,1 раза больше, а в 50–60 и 60–70-летнем возрасте в 1,7 и 1,2 раза соответственно больше, чем женщин. В 70–80-летнем возрасте вновь увеличилось поступление женщин (в 1,2 раза больше, чем мужчин), а после 80 лет это соотношение было уже в 4,8 раза выше. При этом было госпитализировано 36% лиц мужского пола и 19,5% женского (от числа поступивших женщин) в возрасте до 60 лет, что свидетельствует об «омоложении» инсульта главным образом за счет мужской части населения. Причиной подобного роста, и особенно «омоложения», можно считать неблагоприятное воздействие экологических и профессиональных факторов, стрессы, чрезмерное употребление алкоголя, курение, несбалансированное питание, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность и др. Демографические проблемы, низкая средняя продолжительность

жизни в России, особенно мужчин, вопросы биологической и социально-психологической адаптации к экстремальным условиям указывают на выраженный гендерный дисбаланс с повышенным риском смертности у лиц мужского пола.

Среди поступивших больных в значительной мере преобладали пациенты с ишемическим характером инсульта.



Структура ОНМК у поступивших больных

При этом в период до 3 ч от начала заболевания поступили 29,3%, а в период от 3 ч до 6 ч — 30,8%, т. е. большая часть пациентов поступала в период «терапевтического окна».

Анализ клинической ситуации позволил по усугублению состояния больных после госпитализации выявить у 52 пациентов с ИИ (13,3%) геморрагическую трансформацию, которая чаще развивалась на 2–4-е сутки от начала заболевания и была подтверждена методами нейровизуализации. Результаты исследований пациентов с ГТИИ (24 мужчин и 28 женщин, средний возраст — 67 ± 11) сопоставлялись с результатами группы сравнения, в которую вошли 34 больных с ИИ (20 мужчин и 14 женщин, средний возраст — 67 ± 10), без ГТ.

Доказательства отсроченности необратимых изменений в мозговой ткани при ОНМК заставляют относиться к инсульту как к неотложному состоянию, требующему патогенетически обоснованной медицинской помощи в первые часы с момента его развития, в период так называемого «терапевтического окна» [10].

Учитывая патофизиологические и патобиохимические процессы, ассоциирующиеся с ИИ, анализировалось время поступления больных в стационар от момента заболевания. В таблице 1 представлены данные по срокам госпитализации больных с ОНМК в стационар.

Большая часть больных с ИИ, особенно осложнившимся в дальнейшем ГТ, поступала в стационар в первые 6 ч, когда формирование значительной части инфаркта уже произошло. «Доформирование» очага повреждения продолжается в течение последующих 48–72 ч и более, что зависит от сроков восстановления системной гемодинамики, степени сопутствующего отека мозга и других патогенетических факторов [8; 11]. Несмотря на достоверно больший процент поступления больных с ГТИИ в первые 6 ч (в среднем через 3 ч), т. е. в период «терапевтического окна» и быстро начатое

традиционное лечение ИИ, геморрагическая трансформация инфаркта у них все-таки имела место. Оценка состояния больных по шкале Глазго подтвердила более тяжелое состояние пациентов с ОНМК, осложнившимся ГТИИ (табл. 2).

Таблица 1. Поступление больных с ОНМК в стационар в зависимости от времени начала инсульта

Показатель	Группа сравнения, % (<i>n</i> = 34)	Группа с ГТИИ (основная), % (<i>n</i> = 52)
Поступившие в первые 6 ч	41,2 (<i>n</i> = 14)	76,9 (<i>n</i> = 40)*
Поступившие в промежутке от 6 до 24 ч	38,2 (<i>n</i> = 13)	7,7 (<i>n</i> = 4)*
Поступившие спустя 24 ч	20,6 (<i>n</i> = 7)	15,4 (<i>n</i> = 8)

Примечание. * Достоверность различий между группами при $p < 0,001$.

Таблица 2. Оценка состояния больных по шкале Глазго

Показатель	Группа сравнения (<i>n</i> = 34)	Группа с ГТИИ (<i>n</i> = 52)
Баллы	13±1	10±1*

Примечание. * Достоверность различий между группами при $p < 0,001$.

В соответствии со шкалой Глазго тяжесть состояния у пациентов группы с ГТИИ оценивалась как сопорозное состояние. Причем у этой группы анамнестически прослеживался несколько больший процент повторных инсультов, чем в группе сравнения (23% против 17,6% в группе без ГТИИ).

При оценке соматического статуса больных обращало на себя внимание прежде всего нарушение функции сердечно-сосудистой системы (табл. 3).

Таблица 3. Сравнительная характеристика групп больных по наличию сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы

Критерии	Группа сравнения (<i>n</i> = 34)	Группа с ГТИИ (<i>n</i> = 52)
САД, мм рт. ст	159±31	160±28
ДАД, мм рт. ст.	91±14	92±11
Нарушение сердечного ритма, из них, %:	53,1 (<i>n</i> = 18)	78,8 (<i>n</i> = 41)
брадикардия, %	26,5 (<i>n</i> = 9) *	11,5 (<i>n</i> = 6)
тахикардия, %	14,7 (<i>n</i> = 5)	9,6 (<i>n</i> = 5)
Мерцательная аритмия, %	8,8 (<i>n</i> = 3)	26,9 (<i>n</i> = 14) **
Синусовый ритм, %	47,1 (<i>n</i> = 16) *	21,2 (<i>n</i> = 11)

Примечания: * Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,05$; ** Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,001$

Представленные в таблице 3 данные указывают на значительно большее число больных с нарушением сердечного ритма в группе с ГТИИ, причем достоверно чаще встречались больные с фибрилляцией предсердий и мерцательной аритмией. В настоя-

щее время описано более 20 заболеваний сердца с «эмболической активностью». Спектр кардиальной патологии, ассоциированной с риском церебральной и системной эмболией, разнообразен как по нозологической принадлежности, так и по месту формирования, а также по составу эмбологенного субстрата. В соответствии с классификацией, основанной на топической гетерогенности эмбологенеза, выделяют три основных типа кардиоэмболических источников: патология камер сердца, патология клапанов сердца и парадоксальная кардиоэмболия [12]. Заболевания клапанов сердца обуславливают развитие кардиоэмболического инсульта примерно в 10–35% случаев [13]. Редко возникающая парадоксальная кардиальная эмболия возможна в результате право-левого шунтирования вследствие дефектов межпредсердной и межжелудочковой перегородок, а также при наличии эмболов в венозной системе. Наиболее частой причиной кардиоэмболических инсультов выступают фибрилляции предсердий (повышают вероятность возникновения инсульта в 5–6 раз), мерцательная аритмия, постинфарктный кардиосклероз, ревматические пороки, а также пролапс митрального клапана с миксоматозной дегенерацией створок и протезированные клапаны сердца. Однако у одного больного может быть сочетание нескольких эмболических источников, что, безусловно, увеличивает риск кардиocereбральной эмболии и делает крайне актуальным вопрос ее профилактики [13]. После широкого внедрения в клиническую практику эхокардиографии значительно расширились диагностические возможности кардионеврологии [14]. Трансэзофагеальная эхокардиография позволила обнаружить потенциальные источники кардиоэмболии у 40–50% больных с ишемическим инсультом [15].

При рассмотрении патогенетических механизмов кардиоэмболического инсульта (КЭИ) следует учитывать, что при эмболии мозговых сосудов наряду с фактором обтурации сосуда эмболом имеют место распространенные иннервационные нарушения, обусловленные внезапным механическим раздражением рецепторов сосудистой стенки эмболом. Они выражаются спазмом сосудов с последующим паралитическим расширением их; при этом иногда происходит фрагментация эмбола и перемещение его в дистальные отделы сосуда или его мелкие ветви. Наличие сосудистого стаза и перемещение крови в участки мозга, подвергшиеся предшествующей ишемии, приводит нередко к развитию мелкоочечных кровоизлияний в ишемизированную ткань, что и обуславливает в ряде случаев образование геморрагических инфарктов мозга. Возобновление мозгового кровотока в зоне ишемии за счет реканализации или включения коллатералей позже чем через 2 мин не приводит к его нормализации: стадия постишемической гиперемии сменяется стадией постишемической гипоперфузии [16]. Таким образом, восстановление мозгового кровотока сопровождается неполной реперфузией, и этот феномен получил название «невосстановленный кровоток» [17]. Его основные механизмы — повышение вязкости и внутрисосудистой свертываемости крови, развитие микроваскулярных окклюзий за счет сдавления капилляров отеками астроцитами, повышение внутричерепного давления, формирование отека эндотелия и образование эндотелиальных микроворсин, а также постишемическая гипотензия. Кроме того, в постишемическом периоде реактивность сосудов малого и среднего калибра резко снижается к гиперкапнии, а ауторегуляция, связанная с миогенными, метаболическими, нейрогенными и гуморальными механизмами, нарушается. Тем не менее имеются данные о том, что артериальная реканализация — не обязательное условие для возникновения ГТ и во многих случаях эмболии мозговых сосудов возникает белый инфаркт мозга [9].

Экспериментально доказано, что терапевтическая реперфузия в течение 48 ч после окклюзии сосуда может уменьшать размер зоны повреждения [17]. При позднем начале терапевтической реперфузии имеется опасность дополнительного реперфузионного повреждения нервной ткани.

Исход кардиогенной эмболии определяется рядом факторов: величиной эмбола и диаметром закупоренного сосуда, активностью фибринолитической системы крови и интенсивностью включения коллатерального кровообращения, тромбообразованием в области проксимального отдела пораженной артерии. Если защитные механизмы не могут компенсировать эмболию церебральной артерии, развивается локальная ишемия, которая может привести к инфаркту мозга [12]. Следует учитывать, что нарушения сердечного ритма в условиях измененной ауторегуляции мозгового кровотока негативно влияют на репаративные процессы в зоне церебральной ишемии. Даже умеренное транзиторное кардиогенное падение АД дополнительно ухудшает кровоснабжение перинфарктной области. Частая суправентрикулярная экстрасистолия может вызвать снижение мозгового кровотока на 7%, желудочковая экстрасистолия — на 12%, а желудочковая пароксизмальная тахикардия — на 40–75%. Продолжительные суправентрикулярные пароксизмальные тахикардии приводят к значительному снижению ударного объема левого желудочка с последующим ухудшением церебральной гемодинамики [18].

Наличие кардиальной патологии, главным образом фибрилляций предсердий, мерцательной аритмии, постинфарктного кардиосклероза, в сочетании с данными дополнительных клинично-инструментальных методов исследования (как правило, внезапное начало в дневное или вечернее время, кратковременная утрата сознания, заболевания сердца, поражение преимущественно в бассейне СМА, отсутствие грубого атеросклеротического поражения проксимального отдела сосуда и др.) позволили нам более чем в 60% случаев инсульта, осложнившийся ГТ, считать кардиоэмболическим.

В настоящее время доминирующим считается эмболический механизм развития церебральной ишемии (кардиоэмболические — 22–39% и артерио-артериальные — 13%) [5].

Результаты проведенных нами исследований относительно пораженного бассейна показали, что наиболее часто страдает бассейн левой СМА (табл. 4). Более частое попадание эмбола в сосуды левого полушария мозга связывают с тем обстоятельством, что левая сонная артерия отходит непосредственно от аорты. Эмболизация системы правой сонной артерии затруднена, так как она отходит не от самой аорты, а от безымянной артерии и к тому же под прямым углом, что создает менее благоприятные условия для заноса эмбола. Однако могут страдать и другие бассейны [12; 19; 20].

Вследствие выраженного отека мозга у пациентов основной группы с ГТИИ значительно чаще отмечалось смещение срединных структур, чем в сравниваемой группе. Отек мозга развивается уже через несколько минут после формирования локальной ишемии вследствие повреждения клеточной мембраны и накопления воды в клетке (цитотоксический отек). Он обусловлен главным образом нарушением активного транспорта ионов натрия через мембрану клеток в связи с развивающимся дефицитом энергетических макроэргов из-за повреждения мембранных структур и дезорганизации внутриклеточного метаболизма. Цитотоксический отек достигает своего максимального развития в течение 1-го часа ишемии [21; 22]. После цитотоксического отека, спустя несколько часов (в среднем около 6 ч) развивается вазогенный отек мозга,

Таблица 4. Сравнительная характеристика обследуемых групп больных по частоте поражения сосудистых бассейнов и смещения срединных структур

Критерии		Группа сравнения (<i>n</i> = 34)	Группа с ГТИИ (<i>n</i> = 52)
Бассейн	ЛСМА, %	35,3 (<i>n</i> = 10)	55,7 (<i>n</i> = 24) *
	ПСМА, %	20,6 (<i>n</i> = 7)	28,9 (<i>n</i> = 15)
	ВББ, %	44,1 (<i>n</i> = 15) *	15,4 (<i>n</i> = 8)
Смещение срединных структур, %		5,9 (<i>n</i> = 2)	30,8 (<i>n</i> = 16)*

Примечание. * Достоверность различий между группами при $p < 0,05$.

связанный с усилением проницаемости гемато-энцефалитического барьера. Развитие вазогенного отека сопровождается увеличением объема мозга и повышением ВЧД. При этом увеличивается вхождение в интрацеллюлярное пространство белковых макромолекул, возможно увеличение внутрисосудистого объема крови из-за нарушения ауторегуляции мозгового кровообращения и повышения осмолальности плазмы. Своего максимального развития отек мозга достигает на 2–5 сутки, а затем с 7–8 суток при положительной динамике начинает регрессировать. Другой вид отека — интерстициальный (гидростатический), как правило, обусловлен острой обструктивной гидроцефалией (ООГ) и при нейровизуализации выглядит как «перивентрикулярное свечение». ООГ может быть следствием осложненного массивного отека мозга, при котором происходит компрессия ликворопроводящих путей отечной мозговой тканью, или следствием кровоизлияния в результате закупорки их сгустками крови. В этом случае блокируется отток ликвора из полости черепа в спинальный сегмент ликворного пространства, что приводит к еще большему повышению ВЧД. При внутримозговом кровоизлиянии происходит либо разрыв измененного перфорирующего сосуда, либо геморрагическое пропитывание мозговой ткани. В развитии отека мозга имеет значение локализация и объем гематомы, которая со временем может увеличиваться в размерах. Механическая компрессия, а также выделение из очага кровоизлияния вазоконстрикторных веществ ведут к формированию вокруг гематомы зоны вторичной ишемии и отека, что клинически проявляется дальнейшим нарастанием неврологической симптоматики. Выраженность отека мозга находится в прямой зависимости от размеров инфаркта мозга, поэтому он более значителен при обширных атеротромботических и кардиоэмболических инсультах и отсутствует или минимален при лакунарном инсульте. Вызванное отеком мозга повышение давления во внесосудистом пространстве и переполнение сосудов может приводить к геморрагической трансформации инфаркта и дислокации с вклиниванием структур головного мозга.

Выяснено, что ишемия, гипоксия, метаболический ацидоз ткани, ацидемия, гиперкатехоламинемия ведут к очень быстрой активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [23; 24]. ПОЛ обуславливают конформационные изменения в мембранах клеток. Это может вести к нарушению реактивности расположенных в мембранах рецепторов и их способности связывать БАВ, что приводит к дизрегуляции клетки. Нарушение реактивности конформационно измененных рецепторов и их способности связывать фармакологические препараты может быть причиной неэффективности действия лечебных средств. В ишемизированной зоне нарушается реактивность моз-

говых сосудов, что ведет к развитию вазопаралича, обусловленного главным образом ацидозом и воздействием эмбола при эмболическом инсульте.

У 11 больных ГТИИ сопровождалась летальным исходом. Сопоставление двух подгрупп больных с благоприятным и летальным исходом выявило более тяжелое состояние больных после поздней ГТИИ (более 24 ч от начала ОНМК) с летальным исходом, что сопровождалось более выраженным отеком со смещением срединных структур, явлениями нарушений сердечного ритма и увеличения числа случаев тахикардии и уменьшения проявлений мерцательной аритмии в структуре сердечных дизритмий (табл. 5). Эти нарушения происходили на фоне разомкнутого Виллизиева круга, в большинстве случаев расширенной желудочковой системы мозга. Со смещением срединных структур головного мозга усугублялась тяжесть клинической симптоматики, обусловленная очаговым процессом, вегетативно-, эндокринно-обменными и метаболическими нарушениями.

Таблица 5. Некоторые показатели клинико-инструментальных методов исследования у больных с разным исходом при ГТИИ

Критерии	Благоприятный исход (выписаны из стационара) (n = 41)		Летальный исход (n = 11)	
	до ГТИИ	после ГТИИ	до ГТИИ	после ГТИИ
Средний возраст	66,1±12		73,0±8	
Госпитализированные в течение первых 6 ч, %	70,5 (n = 29)		100 (n = 11)	
Шкала Глазго	10±2 баллов	9±2 баллов	10±1 баллов	8±1 баллов *
Состояние Виллизиева круга, %	Не замкнут — 81,8		Не замкнут — 100	
Желудочковая система мозга	Расширение боковых, III желудочка в 82,5% случаев			
Наличие гематомы, %	–	56,1 (n = 23)	–	54,5 (n = 6)
Наличие геморрагического пропитывания, :	–	44,1 (n = 18)	–	45,5 (n = 5)
Смещение срединных структур, %	–	27,0 (n = 11)	–	45,5 (n = 5)*
Нарушение сердечного ритма, %:	78,1 (n = 32)		81,8 (n = 9)	
брадикардия, %	12,2 (n = 5)		9,0 (n = 1)	
тахикардия, %	4,9 (n = 2)		27,3 (n = 3) *	
Мерцательная аритмия, %	29,3 (n = 12) *		18,2 (n = 2)	
Синусовый ритм, %	22,1 (n = 9)		18,2 (n = 2)	
ИБС, АК, %	82,1		100,0	

Примечание. * Достоверность различий показателей между группами при $p < 0,05$.

Виллизиев круг — наиболее значимая и постоянно действующая система анастомозов, обеспечивающая коллатеральное кровообращение в обоих полушариях мозга. Кроме того, существуют еще две системы анастомотических связей, не функционирующие в нормальных условиях, но приобретающие важное значение в условиях сосу-

дистой патологии. Это связи внутренней сонной и позвоночной артерий с наружной сонной артерией и анастомозы трех мозговых артерий между собой на поверхности мозга. Экспериментально было доказано, что кровоизлияние в размягченную ткань возникает чаще и становится более выраженным, когда симптомная артерия остается закупоренной [9]. Кровоизлияние в этом случае возникает из расширенных и избыточно проницаемых коллатеральных артериол и посткапиллярных вен по периферии зоны инфаркта. Обращено внимание, что вторичное кровоизлияние не происходит, когда главные источники коллатерального потока (передняя мозговая артерия и задняя мозговая артерия) заблокированы одновременно с острой закупоркой средней мозговой артерии. Оно наиболее вероятно при сочетании стойкой закупорки сосуда и сохраненного коллатерального потока внутрь зоны ишемии, особенно если пациент пережил короткий период повышенного артериального давления. Влияние последнего из факторов риска может оказаться решающим в развитии ГТ при прочих равных условиях [19]. В связи с этим рассмотрение роли артериальной гипертензии в генезе церебральных ишемических нарушений заслуживает особого внимания, к тому же у подавляющего большинства обследуемых нами пациентов отмечалась артериальная гипертензия. Доказано, что повышенное АД тесно связано (независимо от возраста) со всеми видами инсульта, включая и ТИА, и представляет собой наиболее важный фактор риска развития ИИ по сравнению с другими факторами [19]. При повышении диастолического давления на каждые 7,5 мм рт. ст. риск развития инсульта почти удваивается. Многочисленные наблюдения свидетельствуют, что суточные колебания АД иногда так велики, что способны привести к церебральной ишемии на фоне высоких показателей АД. Чрезмерное снижение АД в ночное и вечернее время (так называемый вариант *over-dipper*) обнаруживается примерно у 22% больных с АГ [20].

У обследованных больных, несмотря на поступление их в период «терапевтического окна» и начатое лечение, традиционно применяемое при ИИ, на 2–4-е сутки развивалась ГТИИ. Хотя в группах было примерно равное распределение числа случаев геморрагического пропитывания (геморрагический инфаркт) и паренхиматозных гематом, большее смещения срединных структур у больных с летальным исходом свидетельствует о преобладании у них паренхиматозных гематом типа ПГ-2.

Один из важнейших факторов, влияющих на течение инсульта, — это система гемостаза. Известно, что система гемостаза сохраняет равновесие посредством трех основных непрерывно протекающих гемостатических процессов:

- гемокоагуляция — каскадный процесс, завершающийся превращением фибриногена в фибрин и формированием тромба;
- антисвертывающий механизм (антитромбин III-гепарин), препятствующий внутрисосудистому свертыванию крови;
- фибринолиз — процесс, характеризующийся активацией плазминогена и протеолитического фермента плазмина и лизисом тромба [5].

В ответ на экзогенные и эндогенные воздействия могут происходить кратковременные изменения в равновесии гемостаза — гемостатические реакции. В зависимости от тяжести и продолжительности патогенных воздействий гемостатические реакции могут быть компенсированными или декомпенсированными. Декомпенсация гемостаза может проявляться разными коагулопатическими синдромами. В остром периоде инсульта имеют место разнообразные нарушения гемостаза, которые не специфичны для того или иного вида ОНМК и не могут служить критерием для дифференциальной

диагностики этих заболеваний. В первые часы и дни после развития острого процесса, когда в системный кровоток попадают прокоагуляционные факторы (тканевой тромбопластин), преобладают явления свертывания крови. Последовательность вовлечения в патологический процесс разных звеньев гемостаза — закономерное явление и отмечается не только при инсультах, но и при других остро развивающихся патологических состояниях. Следует подчеркнуть, что развивающиеся коагулопатические синдромы взаимосвязаны, нередко маскируют друг друга, и это требует тщательного анализа нарушений гемостаза.

Следовательно, при поступлении больного с ОНМК в стационар после определения интегральных показателей состояния гемостаза и экстренного назначения терапии, соответствующей конкретной гематологической ситуации, в дальнейшем необходим динамический мониторинг наиболее информативных показателей коагулограммы, своевременная и адекватная коррекция нарушений гемостаза. Учитывая фазность и быструю изменчивость картины гемостаза, мониторинг интегральных показателей гемостаза, особенно у тяжелых больных, необходимо проводить каждые 12 ч.

Для кардиоэмболического инсульта характерны выраженные изменения свертывающих свойств крови на фоне значительных фибринолитических и гемореологических сдвигов. Особенность изменений атромбогенной способности сосудистой стенки состоит в активации ее фибринолитического звена [5].

В наших исследованиях обращали на себя внимание повышенные показатели фибриногена, значения которых достоверно снижались после ГТИИ в обеих группах до нормальных значений, а также низкие показатели ПТИ, имеющие тенденцию к еще большему снижению после ГТИИ. Показатели МНО приближались к верхней границе нормы и не имели существенных изменений при ГТИИ (табл. 6).

Таблица 6. Некоторые показатели системы гемостаза до и после геморрагической трансформации ишемического инсульта у исследуемых больных

Группы	Показатели системы гемостаза	До ГТИИ	После ГТИИ
Благоприятный исход (n = 41)	ПТИ, %	88,0±8,1	85,0±10,0 *
	МНО	1,3±0,5	1,3±0,2
	Фибриноген, г/л	4,6±1,4	4±1 *
Летальный исход (n = 11)	ПТИ, %	80,1±10,0	79,1±8,1
	МНО	1,2±0,1	1,3±0,2
	Фибриноген, г/л	4,4±0,7	3,9±0,8 *

Примечание. * Достоверность различий между подгруппами при $p < 0,05$.

На фоне применяемого лечения антикоагулянтами и антиагрегантами значения ПТИ к 3–4 суткам (геморрагическая трансформация ишемического очага происходит на 2–4 день) становятся еще более сниженными. Не исключено, что снижение значений протромбинового индекса и падение концентрации фибриногена при ишемическом инсульте на фоне применения антикоагулянтов может быть маркером развития ГТИИ.

Кроме того, выявлена слабая обратная корреляционная связь ($r = -0,3$) между неврологическим дефицитом (шкала Глазго) и показателями фибриногена. При опреде-

лении зависимости между неврологическим дефицитом и размерами ишемического очага выявлена обратная корреляционная связь сильной степени ($r = -0,75$). Корреляционный анализ, проведенный между показателями временного промежутка до поступления в стационар и размерами ишемического очага, показал наличие положительной связи средней степени выраженности ($r = +0,54$), свидетельствующей о том, что чем больше временной промежуток от начала заболевания до госпитализации, тем больше область ишемии.

Хотя механизмы формирования геморрагической трансформации у больных с кардиоэмболическими инсультами еще полностью не раскрыты и по ряду позиций противоречивы, можно сказать, что значительную роль в возникновении ГТИИ играет быстрое формирование обширных инфарктов мозга, особенно при наличии больших красных тромбоемболов. В этих случаях геморрагическая трансформация может происходить при различных изменениях церебральной гемодинамики, но чаще имеет место повышенное АД, фактор фрагментации и продвижения эмбола в дистальные отделы сосудистого русла. Высокое внутрисосудистое давление и быстро нарастающий уровень кровотока, а также быстрая реканализация затромбированного сосуда или его ветвей, в частности, в условиях интенсивного притока крови в зону инфаркта через систему коллатералей — факторы, способствующие возникновению кровоизлияний в ишемизированную ткань. Кровоизлияние в этом случае возможно из расширенных и избыточно проницаемых коллатеральных артериол и посткапиллярных вен по периферии зоны инфаркта.

Геморрагическая трансформация возможна и при резко замедленном кровотоке и явлениях ангиопареза в условиях ацидоза и нарушенной реактивности сосудов. Необходимо подчеркнуть, что важным условием, определяющим процесс геморрагической трансформации, будет повышенная проницаемость стенок сосудов как следствие сложного сочетания ряда патологических процессов. Сюда можно отнести высвобождение в пораженной зоне избыточных концентраций катехоламинов и других БАВ, усиление процессов ПОЛ, резкое уменьшение уровня микроциркуляции и изменение реологических свойств крови, накопление продуктов нарушенного клеточного метаболизма в области формирующегося инфаркта и отека мозговой ткани. Особую роль в деструкции сосудистых стенок могут играть такие протеолитические ферменты, как матрикс металлопротеиназа-9, действие которой потенцируется свободными радикалами. При интенсивной ишемии возможно формирование различных степеней некроза стенок сосудов и вторичных кровоизлияний в ишемизированную ткань.

Проведенные исследования показали, что геморрагическая трансформация ишемического инсульта возникает преимущественно при больших очаговых поражениях головного мозга, главным образом в бассейне левой средней мозговой артерии, у лиц пожилого возраста. Один из существенных факторов, ведущих к развитию обширных инсультов, — патология сердца с нарушением сердечного ритма, особенно сопровождающаяся мерцательной аритмией и фибрилляцией предсердий. Наличие вторичной паренхиматозной гематомы нередко сопровождается смещением срединных структур мозга с усугублением вегетативно-висцеральных нарушений и дислокационных проявлений, представляющих серьезную угрозу для жизни больного. ГТИИ протекает, как правило, на фоне незамкнутого Виллизиева круга, что может нарушать компенсаторные гемодинамические механизмы. К факторам риска можно также отнести наличие ранних ишемических изменений при нейровизуализации, кратковременное повы-

шение АД во время ишемического инсульта, а также нарушение венозного оттока по синусам, низкие показатели протромбинового индекса. Среди других факторов риска следует назвать и факторы, связанные с терапией ишемического инсульта.

Наличие корреляционных связей между промежутком времени от заболевания до госпитализации и размерами очага, неврологическим дефектом и очагом поражения еще раз подтверждают актуальность концепции «терапевтического окна».

Сложность выработки оптимальных методов лечения ГТИИ в значительной мере связана с наличием в ишемическом очаге разных по характеру участков пораженной ткани мозга — ишемических и геморрагических. Комплексная терапия должна обеспечивать, с одной стороны, восстановление перфузии в зоне ишемии, а с другой — устранение условий, способствующих развитию геморрагического компонента. Вопросы оптимизации, дифференцированного подхода к лечению ишемических инсультов, осложнившихся геморрагической трансформацией разного типа, остаются крайне актуальными для клинической неврологии. В ряду приоритетных направлений стоит изучение применения высоких доз нейропротекторных препаратов нового поколения, антиоксидантов и мембраностабилизаторов в самые ранние сроки от развития заболевания с обязательной адекватной коррекцией сердечно-сосудистой патологии и сердечного ритма, особенно при КЭИ, а также системы гемостаза.

Литература

1. Суслина З. А., Варакин Ю. Я. Эпидемиологические аспекты изучения инсульта. Время подводить итоги // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2007. Т. 2, № 2. С. 22–28.
2. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Килюковский В. В., Айрян Н. Ю. Эпидемиология инсульта в России // *Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. Инсульт. 2003. № 8. С. 4–9.
3. Скоромец А. А., Щербук Ю. А., Алиев К. Т. и др. Догоспитальная помощь больным с мозговыми инсультами в Санкт-Петербурге // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Сосудистые заболевания нервной системы»*. СПб., 2011. С. 5–18.
4. Смертность населения Российской Федерации: статистические материалы. М.: Минздрав РФ, 2006. С. 36.
5. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика / под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова: 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2009. 288 с.
6. Приказ Минздравсоцразвития России № 389 н от 6 июля 2009 г. «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».
7. Батищева Е. И. Геморрагическая трансформация ишемического инсульта. Факторы риска и клинко-нейровизуализационные проявления // *Материалы Всерос. науч.-практ. конф. «Сосудистые заболевания нервной системы»*. СПб., 2011. С. 21–22.
8. Виленский Б. С. Неотложные состояния в неврологии: руководство для врачей. СПб.: Изд-во «Фолиант», 2006. С. 90–338.
9. Батищева Е. И. Геморрагическая трансформация инфаркта головного мозга: клинко-радиологические варианты, факторы риска, влияние на ранний клинический исход: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 46 с.
10. Виленский Б. С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 2002. 396 с.
11. Одинак М. М., Вознюк И. А., Янишевский С. Н. Ишемия мозга. Нейро-протективная терапия. Дифференцированный подход. СПб.: Воен.-мед. акад., 2002. 77 с.
12. Кандыба Д. В., Сокурено Г. Ю. Нарушения мозгового кровообращения при патологии экстракраниальных артерий. СПб.: Издательский центр «Золотая книга», 2003. 708 с.
13. Кузнецов А. Н. Кардиогенная и артерио-артериальная церебральная эмболия, патогенез, клиника, диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2001. 32 с.
14. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Ч. П. Варлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн, Ж. Г. Ханкий, П. А. Г. Сандеркок, Ж. М. Бамфорд, Ж. Вардлау; пер. с англ., под ред. А. А. Скоромца, и В. А. Сорокоумова. СПб.: Изд-во «Политехника», 1998. 629 с.

15. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Коваленко А. В., Соколов М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журн. неврологии и психиатрии. 1999. Т. 99, № 2. С. 65–70.
16. Hallenbeck J. M. Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma. New York, 1996. P. 27–31.
17. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
18. Фоякин А. В., Суслина З. А., Гераскина Л. А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте. СПб.: Инкарт, 2005.
19. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Коваленко А. В., Соколов М. А. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 2. С. 66–70.
20. Симоненко В. Б., Арефьев Е. Ю. Использование неинвазивного мониторингирования артериального давления в диагностике и лечении артериальной гипертензии // Клиническая медицина. 1998. Т. 96, № 5. С. 44–47.
21. Мchedlishvili Г. И. Ишемический отек головного мозга // Отек головного мозга. Тбилиси, 1986. С. 149–150.
22. Мchedlishvili Г. И., Сервос-Наварро Й. Участие циркуляторных факторов в механизме развития отека головного мозга: введение в дискуссию // Отек головного мозга. Тбилиси, 1986. С. 16–20.
23. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы: руководство. М.: Медицина, 1997. 352 с.
24. Дизрегуляторная патология нервной системы / под ред. Е. И. Гусева, Г. Н. Крыжановского. М.: ООО «Мед. информ. агентство», 2009. 512 с.

Статья поступила в редакцию 5 декабря 2012 г.