

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА И НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ИШЕМИЧЕСКОГО ОЧАГА

А.Я.ЗАХИДОВ, Ш.Р.МУБАРАКОВ, Ф.З.ДЖАЛЛОВ, А.И.СЕЙДАЛИЕВ,
Н.Г.ДАДАМЬЯНЦ, Ж.У.ХУСАНХОДЖАЕВ

Thrombolytic therapy in ischemic stroke and some matters of hemorrhagic transformation of ischemic zone

A.YA.ZAKHIDOV, SH.R.MUBARAKOV, F.Z.DJALALOV, A.I.SEYDALIEV,
N.G.DADAMYANTS, J.U.KHUSANKHODJAEV

Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи

В статье дана оценка эффективности тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Авторы рассматривают основные причины, предикторы и клинические исходы геморрагической трансформации ишемического очага после проведения тромболитической терапии.

In this article efficacy of thrombolytic therapy in ischemic stroke is described. The main reasons, predictors and outcomes after thrombolytic therapy are considered by authors.

В настоящее время одним из приоритетных направлений в лечении ишемического инсульта (ИИ) является реперфузионная терапия. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают, что терапевтическая реперфузия наиболее эффективна в первые минуты и часы развития ишемического инсульта, когда большинство выявляемых с помощью современных методов визуализации изменений носит обратимый, функциональный характер, а сложный и многоступенчатый ишемический каскад находится на своей начальной стадии. Новые технологии в лечении ИИ – это, прежде всего, современные высокоэффективные методы реперфузии вещества головного мозга. В первые часы заболевания восстановление кровотока в окклюзированном сосуде позволяет предотвратить или минимизировать объем и тяжесть поражения головного мозга. Согласно последним рекомендациям Европейской инициативной группы по проблеме инсульта (European Stroke Initiative – EUSI) и Американской инсультной Ассоциации, наиболее эффективным методом реперфузионной терапии является тромболитическая терапия (ТЛТ) [2,7,8].

Основные патогенетические механизмы тромбообразования изучены достаточно подробно. Основной эффект ТЛТ направлен на растворение внутрисосудистых тромбов при непосредственном участии плазмينا. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин – ударное звено фибринолитической системы – образуется в результате активации его предшественника плазминогена под действием активаторов [1].

Сегодня применяются 2 методики – системный и интраартериальный тромболизис. Системный тромболизис (СТ) подразумевает введение тромболитического препарата в венозную систему с последующим распространением препарата по всему организму, т.е. обеспечивает системный характер воздействия. Тромболитики – стрептокиназу и урокиназу начали использовать в начале 80-х годов. Метод этот простой и не требует больших практических навыков, а также сложной аппаратуры. СТ наиболее эффективен при малых тромбо-

эмболиях, когда происходит окклюзирование церебральных артерий II порядка. Клинически этот эффект трансформируется в виде уменьшения выраженности инсульта.

Однако СТ имеет ряд противопоказаний и недостатков. В связи с частыми геморрагическими осложнениями в настоящее время специалисты предпочитают интраартериальный тромболизис (ИАТА), который стал доступен благодаря появлению очень мягких и гибких микрокатетеров, высококачественной цифровой ангиографии с неионными контрастными веществами. Теоретически можно предположить более высокую эффективность и безопасность локального введения тромболитика с целью восстановления кровотока [5]. Главное преимущество ИАТА – это возможность селективного воздействия на большие тромбы, окклюзирующие на уровне внутренней сонной артерии или на уровне М1 сегмента средней мозговой артерии, что клинически сопровождается тяжелым инсультом и неблагоприятным исходом. ИАТА имеет следующие теоретические и клинические преимущества:

- 1) можно наилучшим образом титровать дозировку для ТЛТ под контролем ангиографии;
- 2) при ИАТА доза тромболитического препарата в 4-5 раз меньше, чем при СТ;
- 3) обеспечивает высокую концентрацию тромболитического агента, введенного интраартериально, что повышает тромболитический эффект препарата в области пораженной артерии.

Одно из серьезных осложнений ТЛТ – геморрагические осложнения, включающие кровоизлияние в зону инфаркта или новое кровотечение в другую анатомическую область или окружающие ткани. При ТЛТ частота геморрагических осложнений, по данным разных авторов, колеблется от 8 до 50%. Причем частота геморрагической трансформации сопряжена с патогенетическим подтипом инсульта и при кардиоэмболическом инсульте достигает 70%, а при атеротромботическом наблюдается лишь у 8% больных [1,3]. По данным многих авторов [4,6], геморрагическая трансформация представлена, главным образом, петехиальным пропитыванием в области ишемического очага, однако в 16% случаев это малые, а у 8% больных – большие гематомы.

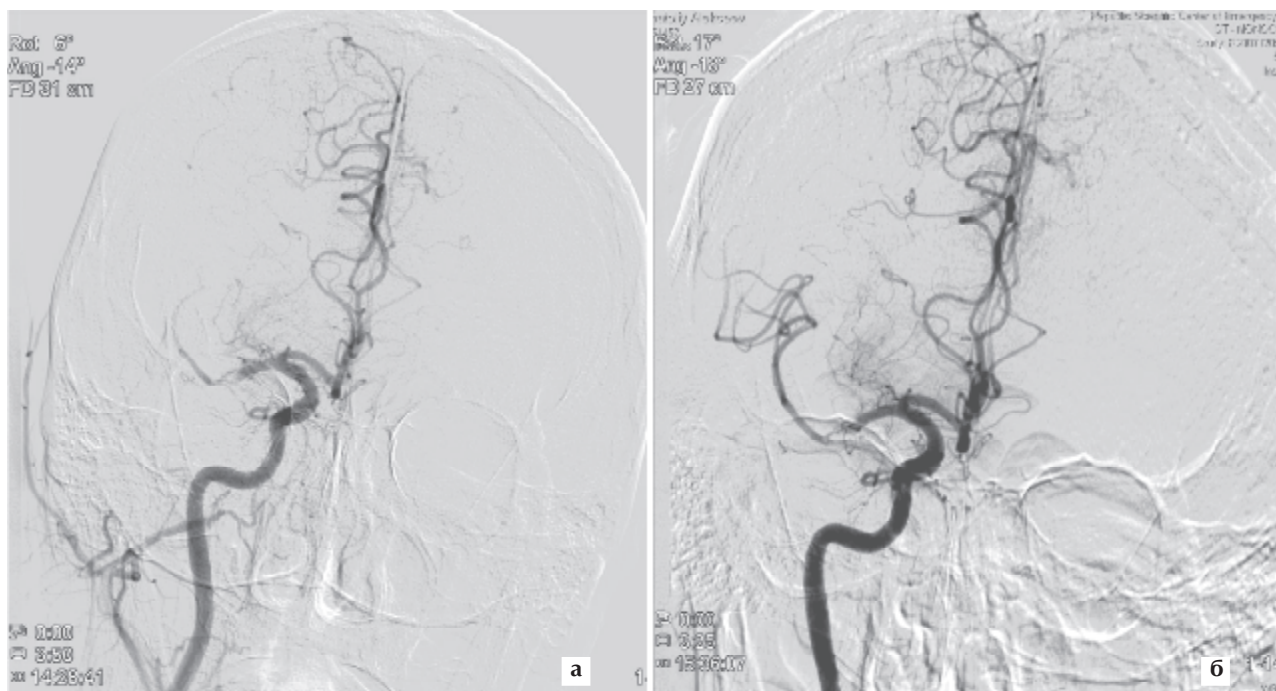


Рис. 1. Церебральная ангиограмма больного А., 71 лет с диагнозом ОНМК по ишемическому типу в каротидном бассейне справа до ИАТЛ (а) и после ИАТЛ (б) (стрелкой указана окклюзированная и реканализованная средняя мозговая артерия).

Цель исследования: изучить эффективность и возможные осложнения ИАТЛ при ишемическом мозговом инсульте.

Материал и методы

Обследованы 27 больных с ишемическим инсультом, поступивших в Республиканский научный центр экстренной медицинской помощи в период «терапевтического окна», т.е. в течение 3-6 часов от момента появления первых симптомов инсульта. Всем больным при поступлении и в динамике проводились компьютерно-томографические (КТ) исследования на аппарате СТ Auga 2002 (Philips). С целью уточнения клинического подтипа ишемического инсульта проведено комплексное ультразвуковое исследование с включением цветного дуплексного сканирования (ЦДС), транскраниальной доплерографии (ТКДГ) и эхокардиографии (эхоКГ). 10 больным выполнена церебральная ангиография аппаратом Philips alura FD20. Для ТЛТ использовали стрептокиназу. 7 больным проводился системный тромболизис с введением стрептокиназы внутривенно в дозе 1 500 000 ед. капельно, 20 - селективный интраартериальный тромболизис также препаратом стрептокиназа в дозе 50 000 – 300 000 ед. ИАТЛ осуществлялся через катетер, проведенный во внутреннюю сонную артерию по стандартной методике Сельдингера или непосредственно через пункцию общей сонной артерии.

Результаты и обсуждение

КТ-исследования в момент поступления больных выявили отсутствие органических изменений в головном мозге, что еще раз свидетельствует о том, что все больные поступили в период «терапевтического окна». По данным комплексного ультразвукового обследования

(УЗДГ, ТКДГ, эхоКГ), у 17 больных установлен атеротромботический, у 8 - кардиоэмболический вариант ИИ. ТКДГ при поступлении выявила у больных гемодинамически значимое снижение линейной скорости кровотока (ЛСК) по средней мозговой артерии (СМА) на стороне очага поражения с коэффициентом межполушарной асимметрии, превышающей 50%. У 10 пациентов ангиографические исследования подтвердили острую закупорку в области средней мозговой артерии (рис. 1а).

Через 1-2 часа после проведенной тромболитической терапии у 16 больных наблюдалось положительная динамика в неврологическом статусе в виде постепенного регресса неврологического дефицита. Через сутки после ИАТЛ у 7 больных отмечался практически полный, а у 9 больных значительный регресс неврологической симптоматики. У остальных 9 больных констатировано отсутствие положительной динамики в неврологическом статусе после тромболитической терапии. У 5 пациентов достигнута реканализация средней мозговой артерии при проведении селективной ИАТЛ в первые минуты тромболитической терапии (рис. 1б).

На 2-3-и сутки после ТЛТ проводили доплерографический контроль степени реканализации. У 16 больных отмечалось восстановление ЛСК и полный регресс межполушарной асимметрии, что очевидно свидетельствовало о реканализации СМА. Повторные КТ-исследования показали отсутствие органических изменений в головном мозге у 5 больных, что указывало на разрешение ишемических процессов на фоне своевременной ранней реканализации. Клинически это соответствовало полному регрессу неврологической симптоматики (рис.2). У 11 больных повторные КТ-исследования выявили формирование лишь небольших очагов ишемии в конечных ветвях средней мозговой артерии. По-види-

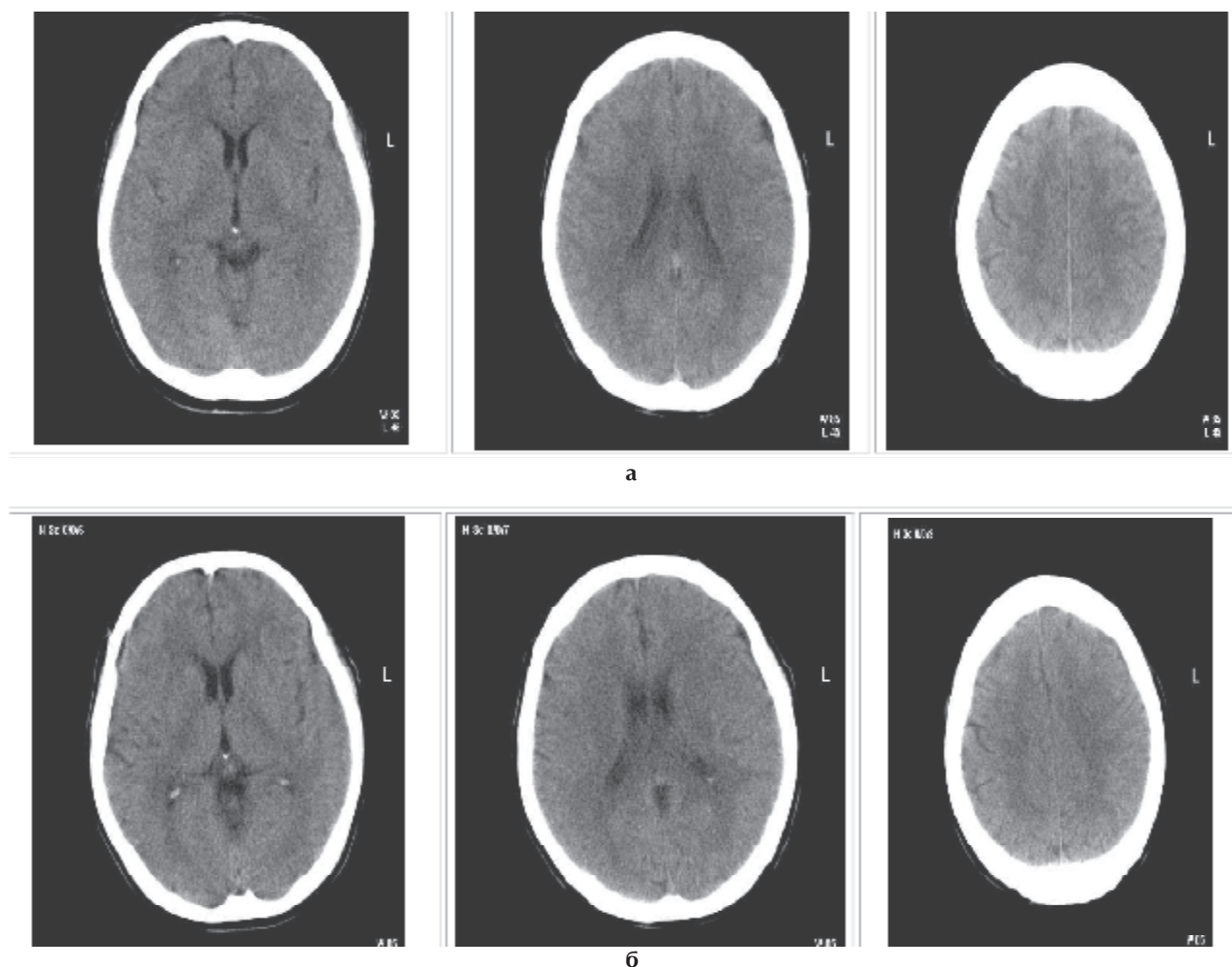


Рис. 2. КТ больного Й., 1950 г.р., с диагнозом: ОНМК по ишемическому типу в бассейне СМА слева при поступлении (а) и на 3-и сутки после ИАТЛ (б).

тому, это обусловлено реканализацией основного ствола на фоне ИАТЛ и окклюзией конечных ветвей СМА фрагментами лизированного тромба. Клинически это соответствовало значительному регрессу неврологического дефицита (рис. 3). Причем у 1 больного из этой группы при контрольной КТ выявлена геморрагическая трансформация ишемического очага в виде паренхимальной гематомы объемом 5 см³ (рис.4).

Следует отметить, что геморрагическая трансформация ишемического очага в данном случае протекала асимптомно, и в неврологическом статусе у больного отмечалась положительная динамика. При анализе этого осложнения обращают на себя внимание исходные параметры пациентов в момент поступления. Время от появления первых симптомов инсульта до начала ТЛТ в первом случае составило 290 минут, уровень гликемии равнялся 11,5 ммоль/л, артериальное давление - 200/120 мм рт.ст.

У 9 больных ЛСК по СМА, а также межполушарная асимметрия оставались прежними, что соответствовало отсутствию положительной динамики в неврологическом статусе. Именно у этих больных проведенные в динамике через 2-3 суток после ИАТЛ КТ-исследования показали формирование крупного ишемического очага

в головном мозге в бассейне СМА.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой терапевтической эффективности тромболитической терапии у больных с ИИ. Степень реканализации - 64% (16 б-х).

Что касается случая с геморрагической трансформацией ишемического очага, то следует отметить, что, по данным некоторых авторов, геморрагическая трансформация инфаркта мозга на фоне тромболитической терапии (a priori) связана с достижением реканализации и обусловлена реперфузионным повреждением мозга вследствие обильного поступления крови в зону ишемии. Одним из возможных механизмов геморрагической трансформации является сочетанная эндотелиальная дисфункция, как преморбидная, так и в связи с повреждением эндотелия металлопротеиназами, к которым относят урокиназу и рекомбинантный тканевой активатор плазминогена. Предикторами геморрагической трансформации могут служить различные факторы, но наиболее часто это неврологический дефицит, высокое артериальное давление, более длительное время реканализации и повышенный уровень глюкозы в крови [6], что имело место у обследованных нами больных.

Имеются попытки классифицировать различные ва-

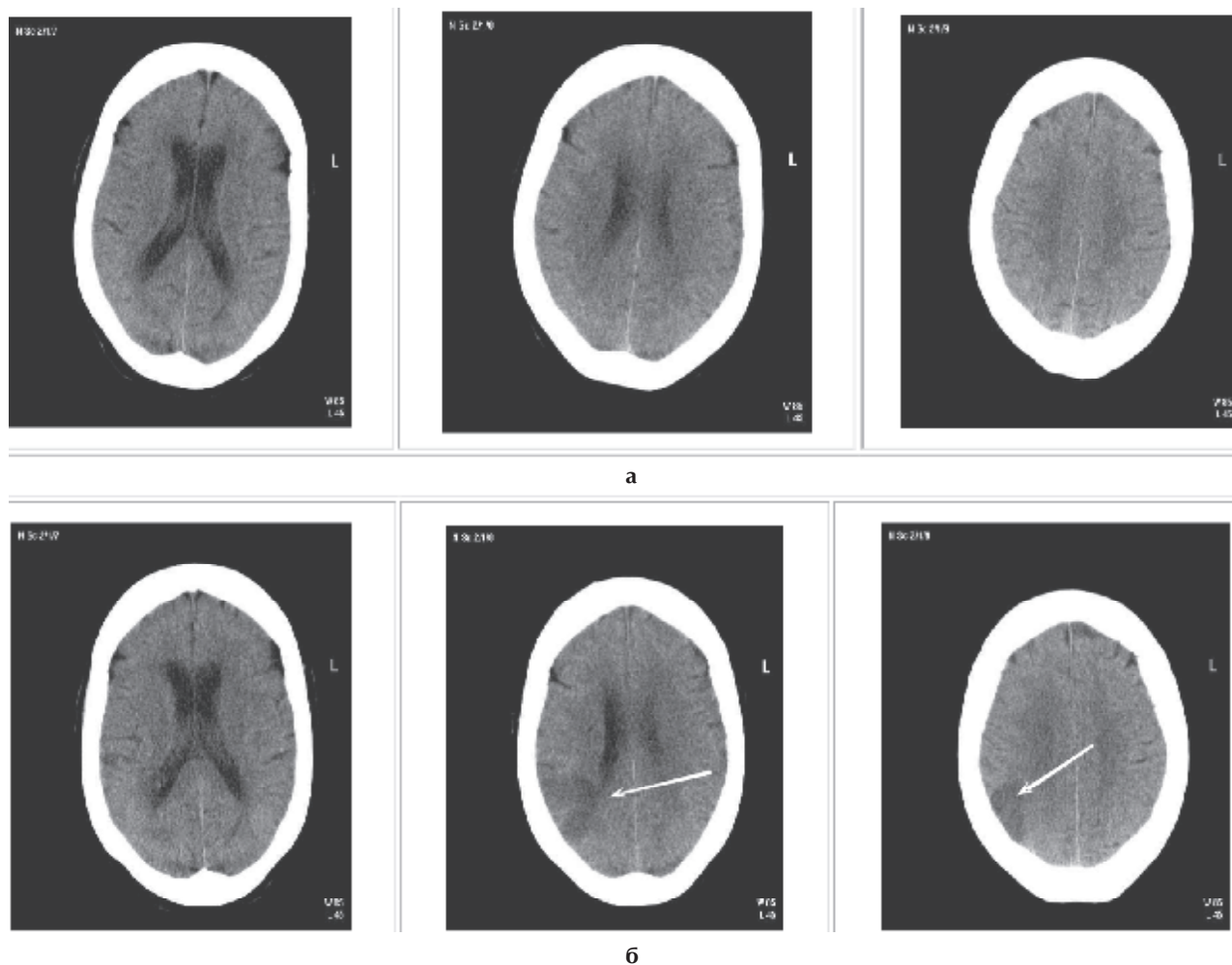


Рис. 3. КТ головного мозга больной В., 75 лет, с диагнозом ОНМК по ишемическому типу в бассейне СМА справа при поступлении (а) и на 3-и сутки после ИАТЛ (б).

рианты геморрагической трансформации ишемического очага, согласно которой выделяют симптомные (СИК) и асимптомные интракраниальные кровоизлияния (АИК). СИК характеризуются резким ухудшением неврологической симптоматики, развивающимся в течение 24-36 часов от момента проведения ТЛТ. Вариант АИК некоторые авторы объясняют реперфузионным синдромом. Считают, что его следует рассматривать как свидетельство эффективности тромболитической терапии с благоприятным исходом заболевания. На практике применяется также радиографическая классификация геморрагической трансформации, предложенная Pessin, согласно которой различают 4 подтипа геморрагической трансформации ишемического очага: геморрагический инфаркт I типа - небольшое петехиальное пропитывание вдоль края зоны инфаркта; геморрагический инфаркт II типа - петехиальное пропитывание сливного характера в пределах зоны инфаркта; паренхимальная гематома I типа - гематома, занимающая менее 30% от общей площади инфаркта; паренхимальная гематома II типа - гематома, занимающая более 30% зоны инфаркта [3]. С учетом этих данных можно заключить, что выявленный случай геморрагической трансформации следует отнести к АИК с благоприятным исходом заболе-

вания. В данном случае имела место паренхимальная гематома I типа.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что стратегия ранней реканализации с применением ТЛТ - один из эффективных методов интенсивной терапии ИИ. Геморрагическая трансформация ишемического очага в виде небольших петехиальных или паренхимальных кровоизлияний после ТЛТ является следствием реперфузии и служит маркером эффективности ТЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Суслина З.А., Кистенев Б.А., Гераскина Л.А., Танашян М.М. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте (опыт применения урокиназы). Неврол журн 1997; 5: 20-24.
2. Hacke W., Brodt T., Caplan L. et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. Neurology 1999; 53 (7): 3-14.
3. Khatri P., Wechsler L.R., Broderic J.P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. Stroke 2007; 38: 431-440.

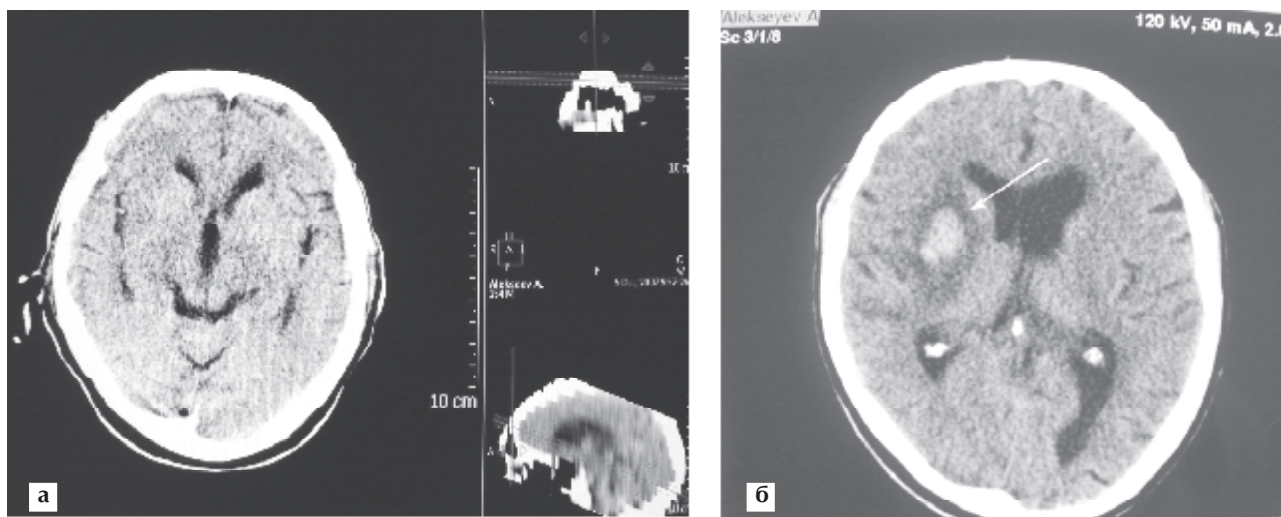


Рис. 4. КТ головного мозга до (а) и после тромболиза (б). Стрелкой указан участок паренхимальной гематомы объемом 5 см³.

4. Kidwell Ch.S., Saver J.L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke* 2002; 33: 717-724
5. Lisboa R.C., Jovanovic B.D., Alberts M.J. Analysis of the safety of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 2866.
6. Molina C.A., Alvarez-Sabin J., Montaner J. et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction. A marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 2002; 33: 1551 - 1556.
7. Wardlaw J.M., del Zoppo G.J., Yamaguchi T. Thrombolysis in acute ischemic stroke. (Cochrane review). *The Cochrane Library*. 2002.
8. Zivin J.A. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, future. *Neurology* 1999; 53: 14-19.

Ишемик инсультнинг тромболитик терапияси ва ишемик ўчоқни геморагик трансформациясининг баъзи масалалари

А.Я.Захидов, Ш.Р.Мубараков, Ф.З. Джалалов,
А.И.Сейдалиев, Н.Г.Дадамьянц, Ж.У.Хусанходжаев
Республика шошилиш тез ёрдам илмий маркази

Мақолада ишемик инсультда тромболитик терапиянинг самарадорлиги ёритилган. Муаллифлар томонидан, тромболитик терапия ўтказилгандан сўнг, ишемик ўчоқнинг геморагик трансформациясининг асосий сабаблар, предикторлар ва клиник натижалар кўриб чиқилган.