



А. А. Козёлкин, А. А. Кузнецов, Н. И. Воеводин

## Клинико-параклинические критерии прогнозирования геморрагической трансформации полушарного инфаркта мозга и её влияние на исход острого периода заболевания

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** инфаркт головного мозга, внутримозговое кровоизлияние, прогноз.

Унифицированные критерии прогнозирования геморрагической трансформации инфаркта головного мозга в настоящее время отсутствуют. С целью определения предикторов геморрагической трансформации полушарного инфаркта мозга и её влияния на исход острого периода заболевания проведено клинико-параклиническое обследование 135 больных в остром периоде мозгового ишемического супратенториального инсульта. Установлено, что сочетание фибрилляции предсердий и сахарного диабета 2 типа ассоциировано с повышенным риском геморрагической трансформации инфаркта головного мозга. Разработана математическая модель для прогнозирования геморрагической трансформации, которая учитывает значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в дебюте заболевания, уровень гликемии при поступлении и объём очага поражения. Доказано, что паренхимальная гематома выступает критерием неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта.

### Клініко-параклінічні критерії прогнозування геморагічної трансформації півкульового інфаркту мозку та її вплив на вихід гострого періоду захворювання

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов, М. І. Воеводін

Уніфіковані критерії прогнозування геморагічної трансформації інфаркту головного мозку дотепер відсутні. З метою визначення предикторів геморагічної трансформації інфаркту головного мозку та її впливу на вихід гострого періоду захворювання провели клініко-параклінічне обстеження 135 хворих у гострому періоді мозкового ішемічного супратенторіального інсульту. Встановили, що поєднання фібриляції передсердь і цукрового діабету 2 типу асоційоване з підвищеним ризиком геморагічної трансформації інфаркту мозку. Розроблено математичну модель для прогнозування геморагічної трансформації інфаркту мозку, яка враховує значення сумарного бала за шкалою інсульту Національного інституту здоров'я США в дебюті захворювання, рівень глікемії при надходженні та обсяг осередку ураження. Доведено, що паренхімальна гематома виступає критерієм несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду мозкового ішемічного супратенторіального інсульту.

**Ключові слова:** інфаркт головного мозку, внутрішньомозковий кроволив, прогноз.

Запорізький медичний журнал. – 2015. – №3 (90). – С. 73–77

### Clinical and paraclinical criteria for prognosis of the hemorrhagic transformation of hemispheric cerebral infarction and its influence on the outcome of the acute period of the disease

O. A. Kozvolkin, A. A. Kuznietsov, N. I. Voevodin

Standardized criteria for predicting hemorrhagic transformation of cerebral infarction are currently absent.

**Aim.** With the aim to determine predictors of hemorrhagic transformation of hemispheric cerebral infarction and its influence on the outcome of the acute period of disease clinical and paraclinical examination of 135 patients with acute cerebral ischemic supratentorial stroke was done.

**Methods and results.** It was detected that the combination of atrial fibrillation and type 2 diabetes were associated with increased risk of hemorrhagic transformation. A mathematical model for hemorrhagic transformation predicting was elaborated. It takes into account the value of the total score according to the National Institutes of Health in the onset of the disease, blood glucose levels in admission period and the volume of the lesion.

**Conclusion.** It was proved that parenchymal hematoma is criteria of unfavorable vital outcome prognosis of the acute period of cerebral supratentorial ischemic stroke.

**Key words:** Brain Infarction, Cerebral Hemorrhage, Prognosis.

Zaporozhye medical journal 2015; №3 (90): 73–77

Острые цереброваскулярные заболевания и их наиболее распространённая форма – мозговой ишемический инсульт (МИИ) – являются глобальной медико-социальной проблемой современной ангионеврологии, занимая ведущие позиции в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности взрослого населения большинства стран мира [7,10].

В настоящее время доказано: наиболее эффективный метод лечения больных МИИ – системный тромболитизис [1]. Также в остром периоде МИИ применяется антикоагулянтная терапия, однако её использование носит превентивный характер и направлено на предупреждение повторной церебральной кардиоэмболии у пациентов с фибрилляцией

предсердий (ФП), а также для профилактики венозного тромбоза и ассоциированной с ним тромбоемболии легочной артерии [2].

Для оценки целесообразности применения тромболитической и антикоагулянтной терапии в аспекте их безопасности у больных в остром периоде МИИ высоко значимым является определение индивидуального риска геморрагической трансформации (ГТ) церебрального инфаркта.

По результатам различных исследований от 13 до 71% инфарктов головного мозга претерпевают ГТ, но истинную частоту ГТ определить невозможно, так как в ряде случаев она протекает асимптомно без клинической экзакцербации [6]. Частота симптомной ГТ, по данным ряда авторов, не превышает 20% [3,5].



Несмотря на значительное количество накопленных данных касательно параметров, ассоциированных с риском геморрагической конверсии инфаркта головного мозга, унифицированные критерии прогнозирования геморрагической трансформации, которые учитывали бы сочетания наиболее информативных клинико-параклинических предикторов, в настоящее время отсутствуют [6]. Также требует уточнения влияние ГТ на исход острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (МИСИ).

### Цель работы

Оптимизация диагностических мероприятий у больных МИСИ путем определения клинико-параклинических предикторов ГТ инфаркта головного мозга и её влияния на исход острого периода заболевания.

### Пациенты и методы исследования

Для достижения цели и решения поставленных задач проведен анализ результатов комплексного клинико-параклинического исследования 135 пациентов с МИСИ, которые находились на лечении в Запорожском ангионеврологическом центре на базе отделения острых нарушений мозгового кровообращения 6 городской клинической больницы. Первую клиническую группу составили 64 больных с ГТ инфаркта мозга (23 мужчины и 41 женщина, средний возраст – 72,3±1,0 года), 2 группу – 71 пациент без таковой (34 мужчины и 37 женщин, средний возраст – 71,4±1,1 года).

Критерии включения: мужчины и женщины старше 18 лет с МИСИ, который возник впервые; подтвержденная по данным нейровизуализации и/или аутопсии ГТ инфаркта мозга, госпитализация в первые 24 часа заболевания.

Критерии исключения: наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, мозговой инсульт с несколькими очагами, проведение тромболитической и антикоагулянтной терапии, наличие онкологической патологии, экстрацеребральная причина летального исхода по результатам аутопсии.

Учитывали сопутствующие заболевания, результаты клинико-неврологического исследования с оценкой инициального уровня неврологического дефицита по шкале инсульта Национального института здоровья США и уровня инвалидизации по шкале Рэнкина (ШР) на 14 сутки заболевания, данные аксиальной компьютерной томографии (АКТГ) головного мозга с определением типа ГТ согласно критериям Second European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II) [9], а также результаты лабораторного и патологоанатомического исследований. Статистическую обработку результатов выполнили в программе Statistica 6.0 (серийный номер AXXR712D833214FAN5) с использованием методов описательной статистики, непараметрического дисперсионного анализа, бинарной логистической регрессии и ROC-анализа.

### Результаты и их обсуждение

Этиологическими факторами МИСИ выступали церебральный атеросклероз и артериальная гипертензия, выявленные у 133 (98,5%) и 128 (94,8%) больных соответственно. Фибрилляция предсердий (ФП) верифицирована

у 37 (57,8%) больных основной группы и (35) 49,3% – контрольной, сахарный диабет 2 типа – у 42,1% и 26,7% пациентов соответственно. Атеротромботический подтип МИСИ согласно классификации Trial of Org 10172 диагностирован у 12 (18,8%) больных основной группы и 15 (21,1%) – контрольной, кардиоэмболический подтип – у 37 (57,8%) и 35 (49,3%) пациентов соответственно, лакунарный подтип – у 1 (1,6%) и 4 (5,6%) лиц соответственно. Статистически значимых межгрупповых различий частоты коморбидных состояний и структуры этиопатогенетических подтипов МИСИ не установлено. Вместе с тем в основной группе пациентов выявлена достоверно более высокая частота сочетания ФП и сахарного диабета (СД) 2 типа в сравнении с контрольной группой (21,9% против 5,6%, достоверность критерия  $\chi^2$  Пирсона  $p < 0,001$ ), при этом доказано, что данная комбинация достоверно ассоциирована с повышенным риском ГТ инфаркта головного мозга (RR [95% CI] = 1,8 [1,2–2,5],  $p < 0,001$ ; OR [95% CI] = 4,1 [1,5–15,1],  $p < 0,01$ ). Полученные результаты, по нашему мнению, обусловлены патогенетической суммацией более высокой частоты спонтанной реканализации сосуда у больных кардиоэмболическим инсультом, которая по данным ряда авторов достигает 62% [4,8], а также более выраженной атеросклеротически-гипертонической церебральной микро- и макроангиопатии у больных сахарным диабетом 2 типа.

Разработана математическая модель в форме уравнения бинарной логистической регрессии для прогнозирования геморрагической трансформации инфаркта головного мозга, которая имеет следующий вид:

$\beta = -3,19 - 0,17 * P1 + 1,2 * P2 - 0,006 * P3$ , где  $-3,16$  – intercept; P1 – значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в 1 сутки МИСИ; P2 – уровень гликемии (ммоль/л) в 1 сутки МИСИ; P3 – объём очага поражения (см<sup>3</sup>).

Точность аппроксимации взаимосвязи указанных параметров и зависимой переменной составила 89,7%, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,897 ( $p < 0,05$ ), уровень значимости критерия Хосмера–Лемешова  $p = 0,993$ . На основании ROC-анализа установлено: значение уравнения  $\beta > 1,69$  достоверно ассоциировано с повышенным риском ГТ инфаркта головного мозга (RR [95% CI] = 2,0 [1,83–5,84],  $p < 0,05$ ), что позволяет считать его интегральным прогностическим критерием (чувствительность – 68,8%, специфичность – 88,9%). Полученные результаты обосновывают целесообразность использования разработанной математической модели для верификации индивидуального риска ГТ церебрального инфаркта при решении вопроса о применении тромболитической и антикоагулянтной терапии у больных МИСИ.

На основании результатов АКТГ головного мозга идентифицированы следующие варианты ГТ согласно критериям ECASS II: геморрагический инфаркт (ГИ) 1 типа – маленькие петехии вдоль границы инфаркта (рис. 1); ГИ 2 типа – более расплывчатые сливные петехии в ишемической зоне (рис. 2); паренхимальная гематома (ПГ) 1 типа – гематома, занимающая менее 30% зоны инфаркта (рис. 3); ПГ 2 типа – гематома, занимающая более 30% зоны инфаркта (рис. 4).

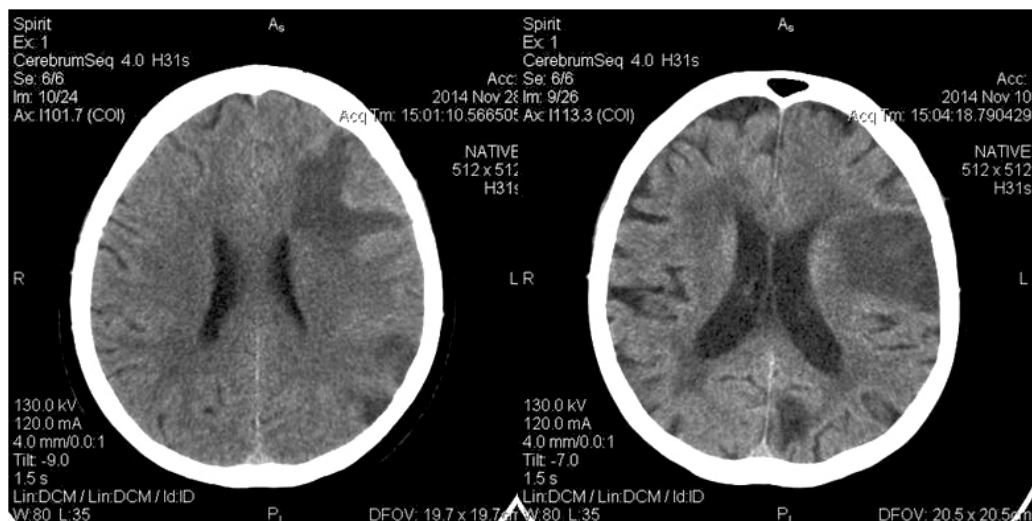


Рис. 1. Геморрагический инфаркт 1 типа.

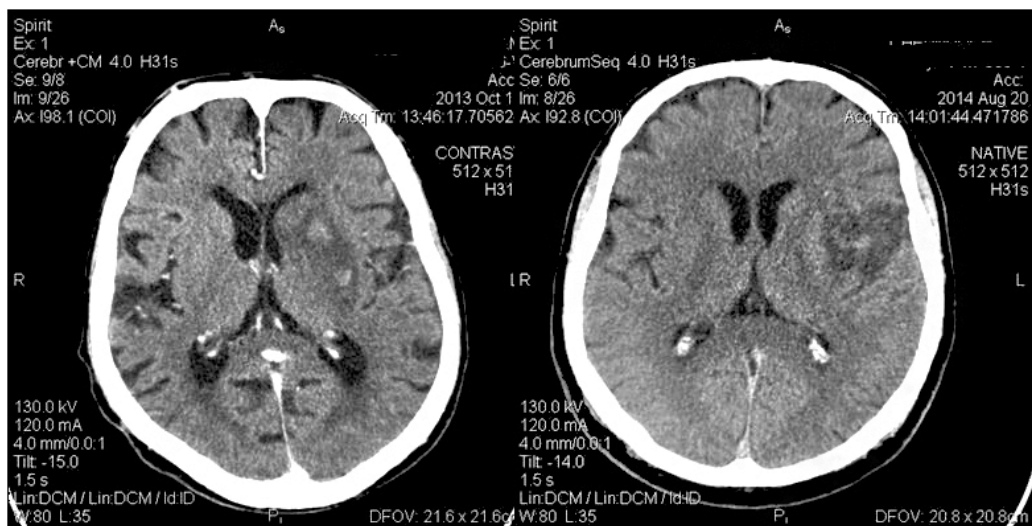


Рис. 2. Геморрагический инфаркт 2 типа.



Рис. 3. Паренхимальная гематома 1 типа.



Рис. 4. Паренхимальная гематома 2 типа.

Геморрагический инфаркт 1 типа (по данным АКГГ) выявлен у 4 (11,1%) больных, ГИ 2 типа – у 14 (38,9%) пациентов, ПГ 1 типа – у 10 (27,8%) лиц, ПГ 2 типа – у 8 (22,2%) больных. По данным патологоанатомического исследования, ГИ головного мозга зарегистрирован в 5 (17,8%) случаях, ПГ – в 23 (82,2%).

Пациенты с ПГ отличались достоверно более высоким уровнем исходного неврологического дефицита (значение медианы суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в 1 сутки заболевания в группе больных ПГ составило 16 против 11 у пациентов с ГИ ( $p < 0,01$ ) и 9 у больных МИСИ без ГТ ( $p < 0,001$ )), более выраженной инвалидизацией на 14 сутки заболевания (значение медианы балла по шкале Рэнкина в группе больных ПГ составило 4 против 3 у пациентов с ГИ ( $p < 0,001$ ) и больных МИСИ без ГТ ( $p < 0,01$ )), а также более высокой частотой летального исхода (65,9% против 21,7% в группе пациентов с ГИ и 12,7% в группе больных МИСИ без ГТ, уровень значимости критерия  $\chi^2$  Пирсона  $p < 0,001$ ). Вместе с тем достоверных различий по указанным выше параметрам между группой пациентов с ГИ и больными МИСИ без ГТ не выявлено. Установлено, что наличие ПГ достоверно ассоциировано с повышенным риском летального исхода острого периода МИСИ (RR [95% CI] = 4,4 [2,6–7,5],  $p < 0,0001$ ) и выраженной инвалидизации на 14 сутки заболевания в форме значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина (RR [95% CI]=2,0 [1,4–2,8],  $p < 0,0001$ ). Результаты позволяют рассматривать ПГ в качестве критерия неблагоприятного витального и функционального прогноза исхода острого периода МИСИ, а также обосновывают целесообразность стратификации пациентов с ГТ инфаркта головного мозга согласно критериям ECASS II.

Разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода острого периода МИСИ, которая имеет следующий вид:

$\beta = -9,16 + 0,29 * P1 + 0,34 * P2 + 0,008 * P3 + 0,92 * P4$ , где  $-9,16$  – интерсепт (свободный член); P1 – значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в 1 сутки МИСИ; P2 – уровень гликемии (ммоль/л) в 1 сутки МИСИ; P3 – объём очага поражения ( $см^3$ ); P4 – ГТ инфаркта мозга: отсутствует – 0, ГИ – 1, ПГ – 2.

Точность аппроксимации взаимосвязи указанных параметров и зависимой переменной составила 93,2%, величина AUC – 0,932 ( $p < 0,05$ ), уровень значимости критерия Хосмера–Лемешова  $p = 0,615$ . На основании ROC-анализа установлено, что значение уравнения  $\beta > -0,79$  достоверно ассоциировано с повышенным риском летального исхода острого периода МИСИ (RR [95% CI] = 17,3 [6,6–45,6],  $p < 0,05$ ) и выступает интегральным критерием неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода мозгового ишемического супратенториального инсульта (чувствительность – 90,2%, специфичность – 89,4%).

#### Выводы

1. Сочетание ФП и СД 2 типа ассоциировано с повышенным риском ГТ инфаркта головного мозга (OR [95% CI]=4,1 [1,5–15,1],  $p < 0,01$ ; RR [95% CI]=1,8 [1,2–2,5],  $p < 0,001$ ).

2. Разработана математическая модель для прогнозирования ГТ инфаркта головного мозга, которая учитывает значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в дебюте заболевания, уровень гликемии при поступлении и объём очага поражения (AUC=0,897,  $p < 0,05$ ). Значение  $\beta > 1,69$  выступает интегральным прогностическим критерием ГТ инфаркта головного мозга (чувствительность – 68,8%, специфичность – 88,9%).

3. Прогностическая значимость ГТ инфаркта головного мозга определяется ее патоморфологическим вариантом. Паренхимальная гематома выступает критерием неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода МИСИ (RR [95% CI]=4,4 [2,6–7,5],  $p < 0,0001$ ) и выраженной инвалидизации на 14 сутки заболевания в форме значения 4–5 баллов по шкале Рэнкина (RR [95% CI]=2,0 [1,4–2,8],  $p < 0,0001$ ).

4. Разработана математическая модель для прогнозирования летального исхода острого периода МИСИ, которая учитывает значение суммарного балла по шкале инсульта Национального института здоровья США в дебюте заболевания, уровень гликемии при поступлении, объём очага поражения, а также наличие ГТ и её патоморфологический вариант (AUC=0,935,  $p < 0,05$ ). Значение  $\beta > -0,79$  выступает критерием неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода МИСИ (чувствительность – 90,2%, специфичность – 89,4%).



### Список литературы

1. AHA/ASA Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke / E.C. Jauch, J.L. Saver, H.P. Adams et al. // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44. – P. 870–947.
2. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation / J.C. Alpert, H. Calcins, J.C. Cleveland et al. // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130(23). – P. 2071–2104.
3. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke / O.Y. Bang, J.L. Saver, S.J. Kim et al. // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2235–2239.
4. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis / S. Tan, D. Wang, M. Liu et al. // *J Neurol*. – 2014. – Vol. 261. – P. 905–912.
5. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group / A. Jaillard, C. Cornu, A. Durieux et al. // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1326–1332.
6. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges / J. Zhang, Y. Yang, H. Sun et al. // *Ann Transl Med*. – 2014. – Vol. 2(8). – P. 81.
7. Mukherjee D. Epidemiology and the global burden of stroke / D. Mukherjee, C.G. Patil // *World Neurosurgery*. – 2011. – Vol. 76(6). – P. 85–90.
8. Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients / R.G. Nogueira, R. Gupta, T.G. Jovin et al. // *J Neurointerv Surg*. – 2015. – Vol. 7(1). – P. 16–21.
9. 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) / V. Larrue, R. von Kummer, A. Müller et al. // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32(2). – P. 438–441.
10. The Top Ten Causes of Death // Fact Sheet № 310, Geneva, World Health Organization, 2011.
11. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., et al. (2013). AHA/ASA Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 44, 870–947. doi: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
12. Alpert, J. C., Calcins, H., Cleveland, J. C., Calkins, H., Cigarroa, J. E., Cleveland, J. C., et al. (2014). AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*, 130(23), 2071–2104. doi: 10.1161/CIR.0000000000000040.
13. Bang, O. Y., Saver, J. L., Kim, S. J., Kim, G. M., Chung, C. S., Ovbiagele, B., et al. (2011). Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 42, 2235–2239. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604603.
14. Tan, S., Wang, D., Liu, M., Zhang, S., Wu, B., & Liu, B. (2014). Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis. *J Neurol*, 261, 905–912. doi: 10.1007/s00415-014-7297-8.
15. Jaillard, A., Cornu, C., Durieux, A., Moulin, T., Boutitie, F., Lees, K.R., & Hommel, M. (1999). Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. *MAST-E Group. Stroke*, 30, 1326–1332. doi: 10.1161/01.STR.30.7.1326.
16. Zhang, J., Yang, Y., Sun, H., & Xing, Y. (2014). Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges. *Ann Transl Med*, 2(8), 81. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.08.
17. Mukherjee, D., & Patil, C. G. (2011). Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurgery*, 76(6), 85–90. doi: 10.1016/j.wneu.2011.07.023.
18. Nogueira, R. G., Gupta, R., Jovin, T. G., Levy, E. I., Liebeskind, D. S., Zaidat, O. O., et al. (2015). Predictors and clinical relevance of hemorrhagic transformation after endovascular therapy for anterior circulation large vessel occlusion strokes: a multicenter retrospective analysis of 1122 patients. *J Neurointerv Surg*, 7(1), 16–21. doi: 10.1136/neurintsurg-2013-010743.
19. Larrue, V., von Kummer, R., Müller, A., & Bluhmki, E. (2001). 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*, 32(2), 438–441. doi: 10.1161/01.STR.32.2.438.
20. (2011). The Top Ten Causes of Death. Fact Sheet № 310, Geneva, World Health Organization.

### References

1. Jauch, E. C., Saver, J. L., Adams, H. P., Bruno, A., Connors, J. J., Demaerschalk, B. M., et al. (2013). AHA/ASA Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*,

### Сведения об авторах:

Козёлкин А. А., д. мед. н., профессор, зав. каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет.  
 Кузнецов А. А., к. мед. н., ассистент каф. нервных болезней, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: titus3.05@gmail.com.  
 Воеводин Н. И., врач кабинета компьютерной томографии КУ «б городская клиническая больница г. Запорожья».

### Відомості про авторів:

Козьолкін О. А., д. мед. н., професор, зав. каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет.  
 Кузнецов А. А., к. мед. н., асистент каф. нервових хвороб, Запорізький державний медичний університет, E-mail: titus3.05@gmail.com.  
 Воеводін М. І., лікар кабінету комп'ютерної томографії КУ «б міська клінічна лікарня м. Запоріжжя».

### Information about authors:

Kozyolkin O. A., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University.  
 Kuznetsov A. A., MD, PhD, Assistant Professor, Department of Nervous Diseases, Zaporizhzhia State Medical University, e-mail: titus3.05@gmail.com.  
 Voevodin N. I., doctor, Zaporizhzhia City Clinical Hospital №6.

Поступила в редакцию 22.05.2015 г.