ЛАБОРАТОРНИ ПРОГНОСТИЧНИ БЕЛЕЗИ ЗА КЛИНИЧНИЯ ИЗХОД ПРИ ПАЦИЕНТИ СЪС СПОНТАННА ИНТРАЦЕРЕБРАЛНА ХЕМОРАГИЯ

И. Антова[1], Н. Топалов[1,2], Д. Тасков[1], И. Миланов[1,2]

[1] МБАЛНП „ Св. Наум" – София
[2] Катедра Нервни болести, МУ-София

LABORATORY PREDICTORS OF CLINICAL OUTCOME IN PATIENTS WITH SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE

I. Antova[1], N. Topalov[1,2], D. Taskov[1], I. Milanov[1,2]

[1] University Hospital for Neurology and Psychiatry „St. Naum", Sofia
[2] Department of Neurology, Medical University – Sofia

ABSTRACT

Spontaneous intracerebral hemorrhage is a leak of blood into the brain parenchyma. It occurs in 10-20% of all strokes and is characterized by a high morbidity and mortality. Hematoma expansion occurs in about one third of patients with intracerebral and is an independent prognostic sign for clinical neurological deterioration. This makes the prevention of hematoma expansion one of the most promising therapeutic strategies. In the presence of contraindications for neurosurgical treatment, conservative therapy remains the main method of choice. That is why there is an increasing interest in laboratory parameters such as serum sodium, glucose, white blood cell count, hemoglobin, and C-reactive protein levels and their prognostic value for outcome in patients with intracerebral hemorrhage.

KEY WORDS: hematoma expansion, laboratory predictors, spontaneous intracerebral hemorrhage

РЕЗЮМЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия представлява изтичане на кръв в мозъчния паренхим. Наблюдава се при 10-20% от всички инсулти и се характеризира с висока заболяемост и смъртност. При една третата от пациентите с мозъчен кръвоизлив се наблюдава разрастване на хематома, което е независим прогностичен белег за клинично неврологично влошаване. Това прави превенцията на експанзията на кръвоизлива една от най-обещаващите терапевтични стратегии. При наличие на противопоказания за провеждане на нервохирургично лечение, консервативната терапия остава основен метод на избор. Ето защо все по-голям интерес предизвикват лабораторните показатели като серумни нива на натрий, глюкоза, бели кръвни клетки, хемоглобин, С-реактивен протеин и тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив.

КЛЮЧОВИ ДУМИ: лабораторни прогностични белези, разрастване на хематома, спонтанна интрацеребрална хеморагия

ВЪВЕДЕНИЕ

Спонтанната интрацеребрална хеморагия (СИХ) представлява изтичане на кръв в мозъчния паренхим. Наблюдава се при 10-20% от всички инсулти и се характеризира с висока заболяемост и смъртност от 37-52%. Счита се, че патогенезата ѝ е свързана с механично увреждане, последвано от исхемични, цитотоксични и възпалителни промени в мозъчната тъкан (4). При една трета от пациентите със СИХ се наблюдава разрастване на хематома, което е независим прогностичен белег за клинично неврологично влошаване (14). Това прави превенцията ѝ една от най-обещаващите терапевтични стратегии при СИХ (12). Тъй като при наличието на голям кръвоизлив или СИХ с пробив във вентрикулната система, хирургичните интервенции са с ограничена ефикасност, медикаментозното лечение е основният метод на лечение. То се състои предимно от защита на дихателните пътища, адекватна оксигенация, строг контрол на кръвното налягане, корекция и превенция на хипергликемия, електролитен дисбаланс, повишеното вътречерепно налягане, венозни тромбози, инфекции и епилептични пристъпи (11). Все по-голям интерес предизвикват изследванията на различни възпалителни биомаркери, електролити, коагулационен статус, нива на кръвна захар и други лабораторни показатели и тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив (19).

НАТРИЙ

Хипонатриемията (серумен Na < 135mmol/l) е най-честият електорилитен дисбаланс при хоспитализирани пациенти, особено при тези с неврологични увреждания и е свързана с повишена заболеваемост и смъртност. Ниските стойности на натрия могат да доведат до мозъчен оток, повишено вътречерепно налягане и потенциално до влошаване на изхода на заболяването (14). Този електролитен дисбаланс може да се дължи на синдром на неадекватна секреция на антидиуретичен хормон (СНАДХ) или синдром на церебрална солева загуба (СЦСЗ). СНАДХ се дефинирана като еуволемична хипонатриемия с промяна в концентрацията на урината (осмолалитет на урината > серумен осмолалитет) и олигурия (малък обем на урината) с натриурия. СЦСЗ се дефинирана като хиповолемична хипонатриемия, включваща ниско централно венозно налягане, с адекватна диуреза и натриурия. При отсъствие на възможност за мониториране на централното венозно налягане, се проследява водно-солевият баланс (7, 14).

От решаващо значение е да се определи етиологията на хипонатриемията при пациенти след СИХ, тъй като тези два синдрома се лекуват по различен начин. СНАДХ обикновено се лекува с ограничаване на течностите, докато СЦСЗ се лекува с течности, съдържащи натрий. По този начин погрешната диагноза може да доведе до влошаване на хипонатриемията и потенциално до влошаване на неврологичния изход (14).

Въпреки че хипонатриемията е широко описана след травматично мозъчно увреждане, субарахноиден кръвоизлив и неврохирургична интервенция, информацията за честотата, етиологията и лечението на хипонатриемията при пациенти със СИХ е ограничена.

Според проучване на Grey и сътр. при 24% от пациентите със СИХ, се наблюдава хипонатриемия, като при тези болни се наблюдава по-висок риск от инфекции, тромбоцитопения и по-продължителен болничен престой. От клинично значение е фактът, че хипонатриемия се появява не само през първата седмица след СИХ, но при около 37,5% от пациентите и в по-късен етап (7).

ХИПЕРГЛИКЕМИЯ

Висока стойност на кръвната захар (>8 mmmol/l) често се наблюдава след СИХ, като засягат 43% до 59% от пациентите и е независим прогностичен белег за по-лош изход. Смята се, че СИХ причинява хипергликемия чрез индиректен, невроендокринно медииран механизъм. Високите нива на глюкоза водят до вторичните мозъчни увреждания чрез метаболитна дисрегулация, цитотоксичност и невронна смърт (2). Характеристиките на кръвоизлива, като например размерът на хематома и наличието на пробив във вентрикулите, са свързани с острата хипергликемия, което предполага, че острата хипергликемия е индикатор за тежестта на засягането (19).

От друга страна високите нива на глюкоза при нарушената кръвно-мозъчна бариера след СИХ, водят до анаеробна гликолиза, натрупване на лактат, тъканна ацидоза, генериране на свободни радикали, освобождаване на възбуждащи аминокиселини и масивен приток на калций (2).

Според проучване на Giugliano и сътр. краткотрайното повишаване на нивата на плазмената глюкоза при здрави хора води до значително повишаване на систоличното и диастоличното кръвно налягане, сърдечната честота, плазмените нива на катехоламини, водещи до вазоконстрикция и съответно намаляване на кръвотока (8). Освен това при здрави хора отслабва ендотелно-зависимата вазодилатация. Лошият контрол на кръвната захар е свързан и с намалена тъканна оксигенация, повишение на вътречерепното налягане, по-голяма степен на мозъчен оток и перихематомна невронна смърт, която може да обясни връзката между нивата на глюкоза и смъртността (2).

Въпреки че механизмът на индуцираната от пробива във вентрикулната система хипергликемия е неясен, възможно е по-голямото вентрикулно засягане да води до по-силен отговор на стреса, активация на симпатикуса, освобождаването на катехоламини, кортизол и цитокини. Освен това, интравентрикуларното засягане може да предизвика хипергликемия чрез друг механизъм, независим от тежестта на СИХ (2,8). По-конкретно, пробивът във вентрикулите може да доведе до необичайно активиране на хипоталамо-хипофизарно-надбъбречната ос чрез екстравазация на разградена кръв и възпалителни маркери във вентрикулната сиситема и последващо дразнене на хипоталамусните структури. Проспективно проучане на Appelboom и сътр. потвърждава връзката между високите стойности на глюкоза и смъртността при пациенти със СИХ (2).

Повишаването на кръвната захар е естественото следствие от дисфункцията на енергийния метаболизъм в острата фаза на СИХ (12). Рандомизирано проучване, показващо подобрени резултати при строг контрол на глюкозата (в диапазона 4,4-6,1 mmol/L) с помощта на инсулинови инфузии при пациенти с необходимост от интензивни грижи (16), увеличи използването на тази терапия. По-нови проучвания обаче показаха повишена честота на системни и мозъчни хипогликемии и дори повишен риск от смъртност при пациенти, лекувани по този режим (6). Към момента подходящото лечение на хипергликемията при СИХ и целевото ниво на глюкозата все още не са изяснени (9).

БЕЛИ КРЪВНИ КЛЕТКИ

Според някои автори, СИХ се свързва с левкоцитоза, но левкоцитозата като израз на възпалителната активация, може на свой ред да играе роля за еволюцията на хеморагията. Резултатите от множество проучвания показват, че по-високият брой на бели кръвни клетки съпътства по-тежката СИХ, характеризираща се с намалено съзнание, по-голям начален обем на хематома и наличие на пробив във вентрикулите. Броят на левкоцитите е свързан и с по-висок риск от ранно неврологично влошаване (1).

Според други автори, левкоцитите взаимодействат с тромбоцитите, ендотела и факторите на коагулацията и са широко признати като важни за улесняване на хемостазата при физиологични и патофизологични условия. Неутрофилите са първите възпалителни клетки, които нахлуват в централната нервна система при възникване на СИХ. Отвъд добре познатите възпалителни и антимикробни действия, неутрофилите все повече се признават като важни за няколко физиологични процеса. Активираните неутрофили проявяват значителен прокоагулаторен ефект. Те променят баланса на коагулацията в полза на тромбообразуването, а извънклетъчните неутрофили могат да активират тромбоцитите, фактор X и фактор XII, да увеличат генерирането на тромбин и допринасят за стабилизирането на фибриновия съсирек. Активирането на неутрофилите в свръх острата фаза на СИХ може да стимулира прокоагулантно състояние, което да ограничи разширяването на хематома (1, 14). Според проучване на Marotti и сътр. по-високите стойности на белите кръвни клетки са независим прогностичен белег за намаляване на риска от разратсване на хематома. За да се определи дали ефектът се дължи на определена подгрупа бели кръвни клетки, авторите анализирали поотделно броя на неутрофилите, лимфоцитите и моноцитите.

Според тях броят на неутрофилите е свързан с по-нисък риск докато, по-високият брой моноцити при постъпване е независим предиктор за разрастване на хематома. Не е открита корелация между броя на лимфоцитите и експанзията на кръвоизлива (14).

ХЕМОГЛОБИН

Анемията често води до повишено кървене, като предложените механизми са свързани с по-ниските нива на хемоглобина и нарушеното активиране на тромбоцитите, взаимодействието на тромбоцитите помежду им, както и тромбоцитите и ендотелното свързване. Проучванията, оценяващи анемията при пациенти със СИХ, показват връзка между ниските нива на хемоглобина при постъпване и по-големите размери на хематома, което предполага коагулопатия, свързана с анемията. Отделно от това са установени по-лоши резултати при пациенти със СИХ с по-ниски нива на хемоглобина, като има доказателства, че преливането на еритроцитна маса може да бъде свързано с подобряване на смъртността след 30 дни при СИХ (5). Въпреки тези данни връзката между ниските нива на хемоглобина и лошият изход след СИХ се обяснява предимно с нарушеното доставяне на кислород в мозъка, а не с коагулопатията (5, 15). Според пръчване на Roh и сътр. по-ниският брой еритроцити може да доведе до по-малко ефективен пренос и агрегация на тромбоцитите към стената на съда, което предотвратява тромбоцитното ендотелно взаимодействие, жизненоважно за началото на хемостазата. Освен това самите еритроцити могат да участват в хемостазата чрез адхезията си към увредената стена на съда в допълнение към взаимодействието си с тромбоцитите и фибриногена, което води до свиване на кръвния съсирек. Данните от тяхното проучване подсказват, че ранното преливане на еритроцитна маса може да се обмисли с цел предотвратяване на разрастването на хематома и по-добър изход на заболяването (15). Въпреки това е необходимо техните изследвания да се повторят и да се изясни дали по-ниските нива на хемоглобина имат отрицателен ефект върху изхода от СИХ. Към момента няма данни за връзката между високи стойности на хемоглобина и изхода при СИХ (5, 15).

С- РЕАКТИВЕН ПРОТЕИН

С-реактивният протеин (CRP) е провъзпалителен цитокин, за който е доказано, че е свързан с по-лош изход след исхемичен инсулт. Пациентите с по-високи нива на CRP при остър исхемичен инсулт обикновено имат по-големи исхемични огнища, а нивата на CRP > 1,5 mg/dl при изписване са предиктор за нови съдови събития (преходна исхемична атака, мозъчносъдов инцидент, инфаркт на миокарда, нестабилна стенокардия) и/или смърт в рамките на една година (8). Високите стойности на CRP се свързват с повишена смъртност след тридесетия ден при СИХ и добавя 8% подобрение в точността на оценката за изхода след интрацеребрална хеморагия (ICH score – Intracerebral Hemorrhage score) (4). Оценката за изхода след интрацеребрален кръвоизлив е разработена като инструмент за прогнозиране на смъртността на тридесетия ден след хеморагичен инсулт. Оценката на ICH е 6-степенна и се изчислява въз основа на пет клинични показателя: възраст > 80 години, Глазгоу кома скалата (GCS), обем на хематома при изходното компютърно томографско изследване, местоположение (инфратенториално или супратенториално) и наличие на интравентрикуларен пробив. Резултатът от ICH score е валидиран и за 30-дневния и едногодишния функционален резултат в допълнителни проучвания (10).

Нива на CRP > 5 mg/dl при постъпването и на 72 часа след приемането водят до по-лоши резултати по Глазгоу скалата за оценка на изхода и обща преживяемост след шест месеца (4). Глазгоу скалата за оценка на изхода (GOS – Glasgow Outcome Scale) включва пет категории: смърт, вегетативно състояние, тежко увреждане, умерено увреждане и добро възстановяване (18).

Повишените нива на CRP са свързани с лош изход при някои сърдечносъдови заболявания, исхемичен инсулт, субарахноидален кръвоизлив и остри коронарни инциденти (4, 17). Според проучване на Wang и сътр., при пациенти със СИХ, високите стойности на CRP са свързани с по-лоша прогноза. Тези резултати могат да са следствие на острата възпалителна реакция, която може да настъпи няколко минути след СИХ и след това да предизвика системно възпаление. CRP е утвърден лабораторен маркер за възпаление и е прогностичен белег за полош изход при пациенти със СИХ. В предишни изследвания не е установено дали CRP е свързан с „петнистия знак" или разтрастването на хематома, установени при КТ изследване. Проучването показва, че повишените нива на CRP са свързани с лош изход, както се съобщава в предишни проучвания, но не са свързани с „петнистия знак" или разрастване на хематома (17). „Петнистият знак" при КТ-ангиография представлява екстравазация на контрастна материя в рамките на СИХ, белег на незавършена хеморагия. Той се смята за надежден белег за прогнозиране на изхода на заболяването (3).

Механизмите, които са в основата на връзката между нивата на CRP и изхода при пациенти със СИХ, не са напълно изяснени, въпреки че се смята, че възпалителната каскада играе важна роля в този процес. CRP може да причини пряко нарушаване на кръвно-мозъчната бариера и да предизвика ендотелна дисфункция. Заедно тези процеси могат да доведат до вторично мозъчно увреждане (17).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разрастването на хематома след СИХ е независим прогностичен белег за клиничното неврологично влошаване. Това прави превенцията му една от най-обещаващите терапевтични стратегии. При невъзможност за извършване на неврохирургична интервенция, медикаментозното лечение остава основен метод на лечение. Ето защо все по-голям интерес представляват лабораторните показатели и оценката на тяхната прогностична стойност за изхода при пациенти с интрацеребрален кръвоизлив. Необходими са повече проучания доказващи корелацията им с клиничните и компютъртомографски белези на СИХ и утвърждаване на цялостен терапевтичен подход.

КНИГОПИС

1. Agnihotri, S., Czap, A., Staff, I., Fortunato, G., McCullough, L. Peripheral leukocyte counts and outcomes after intracerebral hemorrhage. J. Neuroinflammation, 2011, 8, 160.
2. Appelboom, G., Piazza, M., Hwang, B., Carpenter, A., Bruce, S. Severity of Intraventricular Extension Correlates with Level of Admission Glucose After Intracerebral Hemorrhage. Stroke, 2011, 42, 1883-1888.
3. Barras, C., Tress, B., Christensen, S., MacGregor, L., Collins, M., Desmond, P., et al. Density and shape as CT predictors of intracerebral hemorrhage growth. Stroke, 2009, 40, 4, 1325-1331.
4. Bernstein, J., Savla , P., Dong , F., Zampella , B., Wiginton, J., Miulli , D., et al. Inflammatory Markers and Severity of Intracerebral Hemorrhage. Cureus, 2018, 10, 31, 3529.
5. Carson , J., Guyatt, G., Heddle, N., Grossman , B., Cohn, C. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. JAMA, 2016, 11, 2025-2035.
6. Finfer S, Chittock, D., Su, S., Blair, D., Foster, D., Dhingra, V., Bellomo, R., et al. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N. Engl. J. Med., 2009, 360, 1283-1297.
7. Gray, J., Morbitzer, K., Liu-DeRyke, X., Parker, D., Zimmerman, L., Rhoney, D. Hyponatremia in Patients with Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. J. Clin. Med., 2014, 12, 3, 1322-1332.
8. Giugliano, D., Marfella, R., Coppola, L., Verrazzo, G., Acampora, R. Vascular Effects of Acute Hyperglycemia in Humans Are Reversed by l-Arginine Circulation. 1997, 95, 1783-1790.
9. Hemphill III, J., Greenberg, S., Anderson, C., Becker, K., Bendok, B., Cushman, M. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. Stroke, 2015, 46, 2032-2060.
10. Houben, R., Schreuder, F., Bekelaar, K., Claessens, D., Oostenbrugge, R. Predicting Prognosis of Intracerebral Hemorrhage (ICH): Performance of ICH Score Is Not Improved by Adding Oral Anticoagulant Use. Front. Neurol., 2018, 9, 100.
11. Koivunen , R., Haapaniemi, E., Satopää, J., Niemelä , M., Tatlisumak, T. Medical acute complications of intracerebral hemorrhage in young adult. Stroke. Res. Treat., 2015, 2015, 357696.
12. Li, Z., You , M., Long , C., Bi , R., Xu, H. Hematoma Expansion in Intracerebral Hemorrhage: An Update on Prediction and Treatment. Front. Neurol., 2020, 7, 17, 11, 702.
13. Marupudi, N., Mittal, S. Diagnosis and Management of Hyponatremia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J. Clin. Med., 2015, 4. 756-767.
14. Morotti, A., Phuah, C., Anderson, C., Jessel, M., Schwab, K. Leukocyte Count and Intracerebral Hemorrhage Expansio. Stroke, 2016, 47, 1473-1478.
15. Roh, D., Albers, D., Magid-Bernstein, J., Doyle, K., Hod, E. Low hemoglobin and hematoma expansion after intracerebral hemorrhage. Neurology, 2019, 7, 23, 93, 372-380.
16. Van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., Vlasselaers, D., Ferdinande, P., Lauwers, P., Bouillon, R. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N. Engl. J. Med., 2001, 345, 1359-1367.
17. Wang, J., Wang, W., Liu, Y., Zhao, X. Associations Between Levels of High-Sensitivity C-Reactive Protein and Outcome After Intracerebral Hemorrhage. Front. Neurol., 2020, 10, 6, 11, 535068.
18. Weir, J., Steyerberg, E., Butcher, I., Lu, J., Lingsma, H. Does the Extended Glasgow Outcome Scale Add Value to the Conventional Glasgow Outcome Scale. J. Neurotrauma, 2012, 1, 29, 53-58.
19. Wu, X., Zhuang, Y., Cai, Y., Dong, X., Wang, K. Serum glucose and potassium ratio as a predictive factor for prognosis of acute intracerebral hemorrhage. J. Int. Med. Res., 2021, 49, 4, 3000605211009689.

Адрес за кореспонденция:
Д-р Изабел Антова
София, 1113, Ул. „Любен Русев" №1
МБАЛНП „Св. Наум"
Клиника за интензивно лечение на нервни болести
e-mail: izabelantova@gmail.bg
тел: +359 2 9702221

Correspondence address:
Dr. Izabel Antova
UMHATNP „St. Naum"
1, Louben Roussev Str,
Sofia, 1113
e-mail: izabelantova@gmail.bg
tel: +359 2 9702221

ЕПИЛЕПСИЯ ПО ВРЕМЕ НА COVID-19

А. Шопова[1,2], Р. Кузманова[1,2]

[1] Клиника по Неврология, УМБАЛНП „Св. Наум", София
[2] Катедра Нервни болести, МУ-София

EPILEPSY IN TIME OF COVID-19

A. Shopova[1,2], R. Kuzmanova[1,2]

[1] University Hospital for Active Treatment in Neurology and Psychiatry „St. Naum", Sofia
[2] Department of Neurology, Medical University, Sofia

ABSTRACT

The COVID-19 pandemic will impact on how care for chronic conditions is delivered. Epilepsy as a chronic neurological disease is used to exemplify how care for patients will be affected, and suggest ways in which healthcare systems can respond to deliver the most effective care. This is telemedicine, which can facilitate remote clinical consultations for new and subsequent patients with epilepsy, while reducing the risk of infection for both patients and