

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ СПОНТАННОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

К.Б. Ырысов¹, Н.У. Гайпов¹, М.Б. Ырысова²

Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева

¹Кафедра нейрохирургии додипломного и последипломного образования

²Кафедра общей и клинической эпидемиологии

г. Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Внутримозговое кровоизлияние является наиболее разрушительным и инвалидизирующим типом инсульта. Неконтролируемая артериальная гипертензия является наиболее распространенной причиной спонтанного внутримозгового кровоизлияния. Последние достижения в области нейровизуализации, организованного лечения инсульта, специализированной нейрореанимации, медикаментозного и хирургического лечения улучшили ведение пациентов с внутримозговым кровоизлиянием. Своевременная защита дыхательных путей, контроль злокачественной артериальной гипертензии, срочное лечение коагулопатии и хирургическое вмешательство могут увеличить шансы на выживание у пациентов с тяжелой формой внутримозгового кровоизлияния. Два недавних рандомизированных исследования доказали безопасность интенсивного снижения систолического артериального давления до <140 мм рт. ст. Переливание тромбоцитов пациентам, получающим антитромбоцитарную терапию, не показано, если только у пациента не запланировано хирургическое удаление гематомы. У пациентов с небольшой гематомой без значительного увеличения объема нет показаний для рутинного применения маннита или гипертонического физиологического раствора. Однако для пациентов с большим внутримозговым кровотечением (объем > 30 кубических сантиметров) или симптоматическим перигематомным отеком может быть полезно поддерживать уровень натрия в сыворотке крови на уровне 140-150 мэкв/л в течение 7-10 дней, чтобы свести к минимуму расширение отека и масс-эффект. Маннитол и ГФР могут быть использованы в экстренных случаях при обострении отека головного мозга, повышении внутричерепного давления или в случае возникновения дислокации. Гипертонический физиологический раствор следует вводить по центральному каналу в виде непрерывной инфузии (3%) или болюсно (23,4%). Вентрикулостомия показана пациентам с тяжелым внутрижелудочковым кровоизлиянием, гидроцефалией или повышенным внутричерепным давлением. Пациентам с большой гематомой мозжечка или гематомой височной доли полезна экстренная эвакуация гематомы.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, инсульт, артериальная гипертензия, внутричерепное давление, внутричерепная гематома.

МЭЭ ИЧИНЕ СПОНТАНДЫК КАН КУЮЛУУЛАРДЫ ДАРЫЛООНУН ЗАМАНБАП АСПЕКТИЛЕРИ (АДАБИЯТКА СЕРЕП)

К.Б. Ырысов¹, Н.У. Гайпов¹, М.Б. Ырысова²

И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы

¹Дипломго чейинки жана дипломдон кийинки нейрохирургия кафедрасы

²Жалпы жана клиникалык эпидемиология кафедрасы

Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

Резюме. Мээ ичине кан куюлуулар (МКК) инсульттун өзгөчө катаал жана майыштоочу түрү болуп саналат. Контролдонбогон артериалдык гипертензия (АГ) спонтандык МКК кеңири тараган себеби болу эсептелет. Нейровизуализациядагы, инсультту уюштурулуп дарылоо,

адистештирилген нейрореанимация, медикаментоздук жана хирургиялык дарылоонун акыркы жетишкендиктери МКК жабыркаган бейтаптарды кароону жакшыртты. Өз убагындагы дем алуу жолдорун коргоо, заладуу артериалдык гипертензияны контролдоо, коагулопатияны ыкчам дарылоо жана хирургиялык кийлигишүү МКК оор формасынан жабыркаган бейтаптарга жашап кетүүгө мүмкүнчүлүктү жогорулатат. Жакындагы эки рандомизацияланган изилдөөлөр систоликалык артериалдык кан басымын интенсивдүү <140 мм сым. мам. түшүрүүнүн коопсуздугун далилдешти. Антитромбоциттардык дарылоо алган бейтаптарга хирургиялык кийлигишүү пландалбаса, тромбоциттерди куюу көрсөтүлгөн эмес. Көлөмү маанилүү чоңойбогон кичине гематомасы бар бейтаптарга маннит менен гипертоникалык физиологиялык эритме (ГФЭ) куюунун зарылдыгы жок. Бирок, чоң көлөмдүү (көлөмү > 30 куб сантиметр) мээге кан куюлуусу бар же симптоматикалык перигематомалык шишүүсү бар бейтаптарда кан каймагында натрийдин деңгээлин 140-150 мэкв/л 7-10 күн кармоо мээ шишүүсүн жана масс-эффектинин тароосун токтотууга шарт түзөт. Маннитол жана и ГФЭ өткөөл учурларда мээ шишүүсү күчөгөндө, баш сөөк ичиндеги басым (БСБ) жогорулаганда же дислокация өөрчүгөндө колдонуу пайдалуу. ГФЭ борбордук канал аркылуу тынымсыз инфузия (3%) түрүндө же болжостук ыкма (23,4%) менен берилүүсү тийиш. Вентрикулостомия мээ карынчаларына кан куюлган, гидроцефалиясы же жогору БСБ бар оор бейтаптарга көрсөтүлгөн. Кара кушунда же чыккый үлүшүндө гематомасы бар бейтаптарга ыкчам гематоманы алып салуу пайда берет.

Негизги сөздөр: мээ ичине кан куюлуу, инсульт, артериалдык гипертензия, баш сөөк ичиндеги басым, баш сөө ичиндеги гематома.

MODERN ASPECTS OF THE TREATMENT OF SPONTANEOUS INTRACEREBRAL HEMORRHAGE (LITERATURE REVIEW)

K.B. Yrysov¹, N.U. Gaypov¹, M.B. Yrysova²

Kyrgyz State Medical Academy named after I. K. Akhunbaev

¹Department of Neurosurgery for undergraduate and postgraduate education

²Department of General and Clinical Epidemiology
Bishkek, Kyrgyz Republic

Summary. Intracerebral hemorrhage (ICH) is the most devastating and disabling type of stroke. Uncontrolled arterial hypertension (AH) is the most common cause of spontaneous ICH. Recent advances in neuroimaging, organized stroke treatment, specialized neuro-intensive care, medication and surgical treatment have improved the management of patients with ICH. Timely respiratory tract protection, control of malignant hypertension, urgent treatment of coagulopathy and surgical intervention can increase the chances of survival in patients with severe ICH. Two recent randomized trials have proven the safety of intensive reduction of systolic blood pressure to <140 mmHg. Platelet transfusion in patients receiving antiplatelet therapy is not indicated unless the patient has planned surgical removal of a hematoma. In patients with a small hematoma without a significant increase in volume, there is no indication for the routine use of mannitol or hypertensive saline solution (HSS). However, for patients with large intracerebral bleeding (volume > 30 cubic centimeters) or symptomatic perihematomal edema, it may be useful to maintain serum sodium levels at 140-150 meq/L for 7-10 days to minimize the expansion of edema and mass effect. Mannitol and HSS can be used in emergency cases with exacerbation of cerebral edema, increased intracranial pressure (ICP) or in the event of a hernia. HSS should be administered through the central channel as a continuous infusion (3%) or bolus (23.4%). Ventriculostomy is indicated in patients with severe intraventricular hemorrhage, hydrocephalus or elevated ICP. Emergency evacuation of a hematoma may be useful for patients with large cerebellar or temporal hematoma.

Key words: intracerebral hemorrhage, stroke, arterial hypertension, intracranial pressure, intracranial hematoma.

Введение. Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) поражает более 1 миллиона человек в год во всем мире и является самым смертоносным и инвалидизирующим видом инсульта. Неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенным фактором риска спонтанного ВМК. Заболеваемость ВМК выше у азиатов, отчасти из-за ограниченной первичной медицинской помощи при АГ и несоблюдение требований [1].

Спонтанное внутрипаренхиматозное кровоизлияние определяется как внутрипаренхиматозное кровоизлияние при отсутствии травмы или хирургического вмешательства. К распространенным факторам риска спонтанного развития ВМК относятся АГ, возраст, злоупотребление алкоголем, метамфетамином или кокаином в анамнезе, образование ниже среднего и генетические аллели, связанные с церебральным амилоидозом.

Спонтанный внутрипаренхиматозный инсульт может быть классифицирован как первичный или вторичный в зависимости от основной причины. Первичный внутрипаренхиматозный инсульт составляет 70-80% случаев и обусловлен спонтанным разрывом мелких сосудов, поврежденных АГ или амилоидной ангиопатией. Первичное ВМК также классифицируется по локализации на долевую и недолевую [2].

Цель работы: оценка эффективности имеющихся в диагностическом арсенале методов диагностики и лечения внутримозгового кровоизлияния.

Материал и методы. В данной работе описаны варианты диагностики и лечения, связанная с внутримозговым кровоизлиянием. Авторы более подробно рассмотрели распространенные методы диагностики и лечения с освещением результатов многоцентровых рандомизированных исследований.

Долевое ВМК обычно является результатом церебральной амилоидной ангиопатии. Отложение амилоида в кортикальных перфораторах малого и среднего размера может привести к разрыву этих сосудов, что приводит к бессимптомным микрогеморрагиям или симптоматическим долевым кровоизлияниям. Недолевое ВМК чаще всего является результатом длительного высокого кровяного давления, приводящего к липогигалинозу мелких перфорирующих артерий базальных ганглиев, таламуса, моста и мозжечка, что приводит к глубоким кровоизлияниям, часто с распространением на желудочки. Наиболее распространенными локализациями гипертонического ВМК являются путамен, таламус, подкорковое белое вещество, мост и мозжечок.

Вторичное ВМК связано с рядом врожденных и приобретенных заболеваний, таких как сосудистые мальформации, опухоли, нарушения свертываемости крови, прием антикоагулянтов и тромболитических средств, церебральный васкулит, злоупотребление наркотиками и тромбоз вен головного мозга [3].

Ранняя диагностика. ВМК следует заподозрить у любого пациента с сильной головной болью, рвотой, повышением систолического артериального давления или снижением сознания. Быстрая диагностика имеет решающее значение для надлежащего лечения и улучшения функциональных результатов. Частым явлением является раннее ухудшение состояния в первые несколько часов после начала заболевания, связанное с расширением гематомы и вторичной травмой. В дополнение к быстрому сбору клинического анамнеза и неврологическому обследованию, быстрая нейровизуализация с помощью неконтрастной компьютерной томографии головы обладает высокой чувствительностью и специфичностью для ВМК и является ключом к ранней диагностике. Компьютерная томография сканирование выявит не только расположение и размер ВМК, но и внутрижелудочковое расширение, масс-эффект, гидроцефалию и ранние признаки дислокации мозга.

Объем гематомы можно оценить на компьютерной томографии головы, используя метод ABC/2, где А - максимальный диаметр гематомы на аксиальном срезе с наибольшей площадью гематомы, В - максимальный диаметр гематомы, перпендикулярный А, и С - количество КТ-срезов с наибольшей площадью гематомы.

Гематома, умноженная на толщину среза (не учитываются срезы, площадь которых составляет менее 25% от площади гематомы по сравнению с эталонным срезом). Этот метод расчета объема гематомы, хотя и варьируется между экспертами, показал свою эффективность при принятии клинических решений [4].

Магнитно-резонансная томография может быть столь же чувствительной, как и компьютерная томография, при определении наличия кровоизлияния, но редко дает дополнительную информацию в острых ситуациях. Время и транспортировка, необходимые для проведения магнитно-резонансной томографии, могут быть неблагоприятными из-за высокого риска ухудшения состояния в течение первых нескольких часов. Отсроченную магнитно-резонансную томографию лучше использовать в качестве дополнительного инструмента, помогающего определить первопричину ВМК (например, каверному отеку и опухоли).

КТ-ангиография очень чувствительна для выявления сопутствующих сосудистых аномалий и выделения контраста в качестве "точечного признака". Выделение контраста во время ангиографии связано с продолжающимся кровотечением и повышенной смертностью. Риск экстравазации контрастного вещества повышается при сильном артериальном давлении, подавленном сознании и больших кровотечениях. Более новый метод определения расширения гематомы, "признак утечки", обладает более высокой чувствительностью и специфичностью в отношении расширения гематомы, чем точечный метод, и показал значительную связь с неблагоприятными исходами. Однако необходимость проведения дополнительной компьютерной томографии и более интенсивного облучения может ограничить его клиническую применимость [5].

Следует рассмотреть возможность повторного визуализирующего исследования для оценки любого острого ухудшения неврологического состояния или для последующего наблюдения за любым основным поражением или сосудистой аномалией.

Неотложное вмешательство. Лечение ВМК – это неотложная медицинская помощь, требующая срочного лечения, учитывая, что более чем у 20% пациентов после первоначального обследования службами неотложной медицинской помощи (НМП) наблюдается снижение показателей по шкале комы Глазго (ШКГ) на 2 и более баллов. Кроме того, у 15-23% пациентов в первые несколько часов наблюдается расширение гематомы и неврологическое снижение [6].

Стабилизация состояния дыхательных путей, дыхательной системы и кровообращения (АВС) необходима для предотвращения вторичных повреждений, связанных с гипоксемией, АГ и расширением гематомы. Интубация для защиты дыхательных путей показана пациенту с ШКГ <8 или выраженной дыхательной недостаточностью. Пациенту со сниженным уровнем сознания в результате внутрижелудочкового кровоизлияния при гидроцефалии, масс-эффекте или грыже ствола головного мозга следует выполнить вентрикулостомию, гиперосмолярную терапию маннитолом 0,5-1 г/кг или инфузию гипертонического раствора (ГФР).

Лечение артериальной гипертензии. У пациентов с ВМК очень часто наблюдается значительное повышение артериального давления. Повышенное систолическое артериальное давление (САД) связано с расширением гематомы, неврологическим ухудшением и плохими исходами после ВМК.

В прошлом были опасения по поводу перигематомальной ишемии, вызванной агрессивным ранним снижением артериального давления. Недавние исследования не выявили признаков ишемии в зоне перигематомы. Два крупных многоцентровых проспективных рандомизированных контролируемых исследования III фазы показали, что раннее снижение САД до <140 мм рт. ст. безопасно и не вызывает серьезных побочных эффектов. В исследовании INTERACT-2 сравнивалось раннее снижение САД до <140 мм рт. ст. При АД <180 мм рт. ст. в группе агрессивного лечения не наблюдалось увеличения частоты нежелательных явлений. Через 90 дней не было выявлено существенной разницы в показателях смертности или тяжелой инвалидности. Последовательный анализ модифицированных показателей по шкале Рэнкина показал улучшение функциональных показателей при интенсивном снижении артериального давления. Антигипертензивное лечение острого кровоизлияния в мозг (АТАСН) Во втором исследовании никардипин вводился внутривенно в течение 3 часов после начала ИЧН, чтобы снизить САД <140 мм рт. ст. по сравнению с САД <180 мм рт. ст. В сентябре 2015 года прием 31 участника был приостановлен из 1000 пациентов. Не было выявлено существенной разницы в первичных конечных показателях смерти или нетрудоспособности через 90 дней. Исследование, однако, показало более высокую частоту нежелательных явлений со стороны почек (9,0% против 4,0%, $p=0,002$) в группе интенсивного лечения, чем в группе стандартного лечения. Следует отметить, что среднее минимальное САД в обеих группах в течение первых 2 часов составило $128,9 \pm 16$ и $141,1 \pm 14,8$ ммоль/л соответственно Ртутного столба, которые были значительно ниже, чем 150 и 164 мм рт. ст., достигнутые в исследовании INTERACT-2. Значительно более низкие минимальные показатели САД в группе интенсивного лечения в исследовании АТАСН II могут объяснить более высокую частоту нежелательных явлений со стороны почек [7].

Учитывая результаты исследования INTERACT-2, в обновленном руководстве АНА/ASA по ведению спонтанной ВЧГ от 2015 года рекомендуется, чтобы у пациентов с САД от 150 до 200 мм рт.ст. резкое снижение САД до 140 мм рт.ст. было безопасным и могло быть эффективным для улучшения функциональных результатов. Оптимальная цель для пациентов с САД >220 мм рт.ст. менее ясна, хотя целесообразным является активное снижение артериального давления при непрерывном внутривенном введении антигипертензивных

препаратов и частом мониторинге. Любое клиническое ухудшение в сочетании с агрессивным снижением артериального давления должно привести к переоценке целевого уровня артериального давления.

Внутривенные блокаторы кальциевых каналов (например, никардипин) и β -адреноблокаторы (например, лабеталол) являются препаратами выбора для раннего снижения АД, учитывая их короткий период полувыведения и простоту титрования. Следует избегать приема нитратов, учитывая потенциальную возможность расширения сосудов головного мозга и повышенное внутричерепное давление. Необходимо как можно скорее начать прием пероральных антигипертензивных препаратов, чтобы контролировать резистентную АГ и облегчить переход от интенсивной терапии к долгосрочному лечению. Для оптимизации контроля артериального давления и подбора лекарств рекомендуется установка артериальной трубки. Рекомендации по лечению резистентной АГ рекомендуют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ-I) или блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), блокаторы кальциевых каналов (БМК) и тиазидоподобные диуретики в максимально переносимых дозах в качестве оптимальной комбинации триплетов. БРА широко используются в качестве препаратов первой и второй линии для лечения резистентных пациентов, но выбор антигипертензивных средств третьей и четвертой линий в реальной практике сильно различается. Тиазид может вызывать гипонатриемию и усугублять отек головного мозга у пациентов с большим кровоизлиянием или массовым эффектом. Его следует использовать с осторожностью. В недавнем рандомизированном исследовании было показано, что спиронолактон очень эффективен у пациентов с резистентным АГ. Спиронолактон и α -/В-антагонисты могут быть использованы в качестве третьего и четвертого препаратов для поддержания контроля АД при отказе от внутривенных инъекций. Во время острой фазы у пациентов может развиваться резистентная АГ из-за симпатического возбуждения. Через несколько недель им может потребоваться меньшее количество лекарств, и они будут подвержены риску артериальной гипотензии, если дозы лекарств не будут своевременно скорректированы [8].

Важно начать использовать пневматические компрессионные устройства периодического действия во время поступления и подкожно вводить нефракционированный гепарин стабильным пациентам в течение 48 часов после поступления для профилактики венозной тромбоэмболии. Профилактика судорожных припадков или активное лечение лихорадки или

гипергликемии бесполезны. Своевременное и комплексное лечение может улучшить выживаемость и функциональное восстановление.

Профилактика с помощью антигипертензивных препаратов, вероятно, является наиболее эффективной стратегией снижения ВЧД. Хотя на их долю приходится всего 10-15% всех инсультов в США, они вызывают непропорционально высокий уровень заболеваемости и смертности. Только в 2010 году было потеряно 62,8 миллиона лет жизни, связанных с инвалидностью (DALY), по сравнению с 39,4 миллионами DALY, потерянными из-за ишемического инсульта. Несмотря на то, что стандартизированные по возрасту показатели смертности от ВГН снизились более чем на 25% за последние 15 лет, а 3,2 миллиона смертей были связаны с ВМК. Только в 2013 году от ишемического инсульта умерло 3,3 миллиона человек [9].

Популяционные исследования показывают, что большинство пациентов с небольшими ВМК легко выживают при хорошем медицинском обслуживании. Для пациентов с большим ВМК необходима комплексная многопрофильная помощь, чтобы свести к минимуму заболеваемость и смертность. Многочисленные исследования показали, что уход за пациентами с ВМК в специализированных неврологических отделениях интенсивной терапии специализированной бригадой нейрореанимации приводит к значительному сокращению продолжительности пребывания в стационаре и смертности. В последние годы в многочисленных клинических испытаниях изучались различные медицинские и хирургические варианты лечения ВМК. В этом обзоре будут обобщены достижения в области оценки и лечения ВМК.

Борьба с коагулопатией. Коагулопатия, вызванная медикаментозным лечением или системным заболеванием, связана с расширением гематомы и повышенным риском неблагоприятного исхода и смерти. Примерно 12-20% пациентов с ВМК принимают пероральные антикоагулянты. Хотя в крупных рандомизированных исследованиях не было четко доказано, что быстрое устранение коагулопатии приносит пользу, следует рассмотреть возможность быстрой коррекции коагулопатии у любого потенциально излечимого пациента.

В декабре 2015 года Общество нейрохирургической помощи (Neurocritical Care Society) совместно с Обществом реаниматологической медицины (Society of Critical Care Medicine) опубликовало рекомендации по отмене антитромботических препаратов у

пациентов с ВМК. При выявлении ВМК следует немедленно прекратить прием любых антитромботических препаратов. Способ аннулирования будет зависеть от используемого агента. Всем пациентам, принимающим антагонисты витамина К (например, варфарин), следует внутривенно вводить витамин К в дозе 10 мг и концентраты 3- или 4-факторного протромбинового комплекса для пациентов с МНО >1,4. Концентраты протромбинового комплекса представляют собой инактивированный концентрат факторов II, IX и X с различным количеством фактора VII. Различия в концентрациях фактора VII в протромбиновом комплексе привели к их классификации как 3- или 4-факторных. В отличие от продуктов, содержащих сыворотку, таких как свежемороженая плазма (СЗП), концентраты протромбинового комплекса лиофилизируются и могут быть быстро восстановлены для своевременного введения. Кроме того, концентрация факторов свертывания, зависящих от витамина К, примерно в 25 раз выше, чем в плазме, и может быстро обратить коагулопатию вспять.

В настоящее время в США доступны 3-факторные препараты Profilnine SD (Grifols Biologicals, Лос-Анджелес, Калифорния, США) и Bebulin VH (Baxter Healthcare Corporation, Уэстлейк Виллидж, Калифорния, США). Kcentra (Beriplex, продается за пределами США) - это первый 4-факторный препарат для отмены варфарина у взрослых при остром крупном кровотечении или необходимости срочного хирургического вмешательства [10].

Концентраты протромбинового комплекса предпочтительнее из-за более быстрой коррекции МНО, меньшего объема и риска инфицирования, отека легких, острого повреждения легких, связанного с переливанием крови (TRALI), и сердечной перегрузки, связанной с переливанием крови (ТАСО). Если повторное повышение МНО через 15-60 мин после введения РСС показывает продолжающееся повышение МНО выше 1,4, рассмотрите возможность дальнейшей коррекции с помощью 2-4 единиц FFP. Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) связан с относительно высокой частотой тромбозов и должен применяться только у пациентов, которые не принимают препараты крови (например, у свидетелей Иеговы).

Прямые ингибиторы тромбина (ДИ; например, дабигатран, аргатробан и бивалирудин) имеют значительно меньший риск развития внутрибрюшинного тромбоза, чем антагонисты витамина К. Однако кровотечения все же случаются, и обратное развитие коагулопатии показано, если у пациента

наблюдается в течение 3-5 периодов полувыведения препарата (или дольше у пациентов с почечной недостаточностью). Идаруцизумаб (5 г внутривенно, разделенный на две дозы), специфический нейтрализующий фрагмент моноклонального антитела к дабигатрану, рекомендуется в случаях кровотечений, связанных с приемом дабигатрана.³⁶ Если идаруцизумаб недоступен или если кровотечение связано с другими лекарственными средствами, кроме дабигатрана, рекомендуется 4-факторная ПМК (50 ед/кг) или активированная ПМК (50 ед/кг). Гемодиализ также может быть рассмотрен у пациентов с ВЧК, ассоциированной с приемом дабигатрана, и почечной недостаточностью, особенно если кровотечение продолжается, несмотря на терапию первой линии [11].

Пациентам, принимающим ингибиторы фактора Ха (например, ривароксабан, аписабан и эдоксабан), рекомендуется 4-факторный ПЦК (50 ед/кг) или активированный ПЦК (50 ед/кг), если кровотечение произошло в течение 3-5 периодов полувыведения препарата (или в связи с печеночной недостаточностью). При появлении симптомов в течение 2 часов после приема препарата можно назначить активированный уголь, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание препарата. Лабораторные исследования вряд ли помогут в выборе направления лечения для этих пациентов; поэтому вместо отмены препарата следует руководствоваться кровотечением (большим или внутричерепным). Андексанет альфа - это рекомбинантный модифицированный фактор Ха, который может связывать и нейтрализовать пероральные и парентеральные ингибиторы фактора Ха, включая ривароксабан, аписабан и эдоксабан, а также низкомолекулярный гепарин. Он не был одобрен FDA для клинического применения.

Пациентам, у которых во время инфузии гепарина развивается ВМК, рекомендуется отменить нефракционированный гепарин. Отмену профилактического подкожного введения гепарина следует рассматривать только в том случае, если при возникновении нового кровотечения значительно увеличивается активированное частичное время приема тромбопластина (аЧТВ)

Следует использовать внутривенное введение протамина (1 мг на каждые 100 единиц гепарина, введенных в течение последних 2-3 часов, максимум 50 мг) и повторить его с половиной начальной дозы, если аЧТВ остается повышенным.

Отмена низкомолекулярных гепаринов (низкомолекулярный гепарин (НМГ), например,

эноксапарина, дальтепарина, надропарина и тинзапарина) также рекомендуется только при приеме в терапевтических, а не профилактических дозах. Если эноксапарин вводится в течение последних 8 часов, следует вводить 1 мг протамина на каждые 1 мг эноксапарина. Если эноксапарин вводится в течение 8-12 часов, следует вводить 0,5 мг протамина на каждые 1 мг эноксапарина. Для отмены дальтепарина, надропарина и тинзапарина назначают дозу 1 мг на каждые 100 единиц НМГ анти-Ха, но не более 50 мг. Если кровотечение продолжается или у пациента наблюдается почечная недостаточность, процедуру можно повторить с введением половины начальной дозы. Как правило, применение rFVIIa не рекомендуется, но может быть рассмотрено, если протамин противопоказан [12].

Гепариноиды (например, данапароид) недоступны в США, но используются в других странах. В исследованиях *ex vivo* эффективность данапароида не была отменена с помощью протамина, PCC, aPCC или FFP; поэтому эти препараты не рекомендуются для отмены у пациентов с ВМК. rFVIIa (однократное внутривенное введение 90 мкг/кг) показал некоторую эффективность и поэтому рекомендуется вместо него.

Для отмены тромболитических средств (например, рекомбинантного тканевого активатора пламиногена (rtPA) может быть рекомендовано введение 10 единиц криопреципитата. Если после применения криопреципитата уровень фибриногена составляет менее 150 мг/дл, рассмотрите возможность дополнительного введения криопреципитата. Если криопреципитат противопоказан или недоступен, назначают антифибринолитическое средство (транексамовую кислоту 10-15 мг/кг внутривенно или ϵ -аминокапроновую кислоту можно рассмотреть возможность внутривенного введения 4-5 г).

Пациентам, принимающим антитромбоцитарные препараты (например, аспирин, клопидогрел и абциксимаб), переливание тромбоцитов в плановом порядке не рекомендуется, независимо от назначения антитромбоцитарных препаратов, определения функции тромбоцитов, объема кровотечения или неврологического обследования. В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании, проведенном в 60 больницах Нидерландов, Великобритании и Франции, 190 пациентам с ВМК, получавшим антитромбоцитарную терапию в течение как минимум 7 дней до начала ВМК, были случайным образом назначены переливание тромбоцитов и

стандартное лечение. Переливание тромбоцитов, по-видимому, уступает стандартному лечению пациентов, получающих антитромбоцитарную терапию перед ВМК [13].

Пациентам, которым предстоит нейрохирургическая операция, следует рассмотреть возможность переливания тромбоцитов, если у них ассоциированная с аспирином или ингибиторами аденозиндифосфатных рецепторов. По возможности и при своевременном получении результатов следует провести функциональное тестирование тромбоцитов перед переливанием. Если функция тромбоцитов находится в пределах нормы или у пациента выявлена антитромбоцитарная резистентность, следует избегать переливания тромбоцитов. Переливание тромбоцитов не рекомендуется при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов или ВМК, связанных с ингибиторами гликопротеинов IIb/IIIa. Десмопрессин (ddAVP) (0,4 мкг/кг внутривенно однократно) может быть рекомендован для лечения ВМК, связанной с ингибиторами циклооксигеназы или ингибиторами АДФ-рецепторов.

Хирургическое лечение. Международное хирургическое исследование при внутримозговом кровоизлиянии (ISTICH) и последующее исследование STICH II не продемонстрировали никакой пользы для ранней эвакуации гематомы у пациентов с супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием. Анализ в подгруппах показывает небольшое преимущество в выживаемости у пациентов с поверхностными долевыми кровоизлияниями без существенного улучшения функциональных результатов [14].

Однако использование малоинвазивных методов удаления тромба может оказаться многообещающим. В ходе клинического исследования, проведенного в Китае десять лет назад, 377 пациентов с ВМК базальных ганглиев были рандомизированы для лечения с помощью малоинвазивной краниопунктуры и аспирации иглой в сравнении с консервативным лечением. Исследование показало значительное улучшение неврологической функции через 2 недели и 3 месяца без учета летального исхода. В ходе исследования II фазы "Минимально инвазивная хирургия плюс ртПА для эвакуации внутримозговых кровоизлияний" (MISTIE) оценивалось использование стереотаксической катетеризации сгустка и периодического введения ртПА для облегчения разрушения сгустка и аспирации. Это показало тенденцию к улучшению результатов у хирургических пациентов по сравнению с пациентами, получавшими

медикаментозное лечение. В рамках продолжающегося исследования MISTIE III был добавлен эндоскопический манипулятор со стереотаксической компьютерной томографией. Предварительные данные показали, что новые транссилевые, трансинсулярные минимально инвазивные подходы могут дать лучшие результаты благодаря относительному сохранению функции коры головного мозга. Для оценки их клинической пользы необходимы рандомизированные контролируемые исследования [15].

В отличие от супратенториального ВМК, гематома мозжечка считается неотложной нейрохирургической операцией, и в соответствии с действующими рекомендациями рекомендуется эвакуация, учитывая высокую заболеваемость из-за быстрого развития сдавления ствола мозга. Показания к хирургическому вмешательству включают гематому размером более 3 см в диаметре, сдавление ствола мозга или гидроцефалию. Удаление гематомы само по себе не является достаточным методом лечения и может привести к образованию восходящей грыжи и дальнейшему неврологическому ухудшению. Некоторым пациентам с большим долевым кровоизлиянием в височную область также может быть полезно срочное удаление гематомы.

Лечение перифокального отека мозга. Перигематомальный отек (ПОМ) развивается в течение первых нескольких дней после ВМК и может привести к повышению ВЧД, масс-эффекту, смещению средней линии и образованию грыжи головного мозга. Степень и рост ПОМ тесно связаны с размером гематомы. Данные нескольких клинических исследований указывают на то, что абсолютное увеличение ПОМ во время ВМК может привести к увеличению ВЧД первые 24-72 часа были связаны с ухудшением функциональных результатов через 90 дней после ВМК.

Пациенты с бессимптомной ПОМ не нуждаются в специальном лечении, кроме поддержания нормального уровня натрия в крови. У большинства пациентов с небольшим уровнем ПОМ нет показаний для регулярного применения осмотических средств, таких как маннитол или ГФР.

Однако маннитол и ГФР являются препаратами первой линии для лечения пациентов с симптомами отека головного мозга и повышенным ВЧД. Маннитол является осмотическим диуретиком. Он увеличивает выведение воды почками и уменьшает отек головного мозга и ВЧД. ГФР увеличивает плотность плазмы и приток избытка воды из мозговой ткани в кровь через осмотический градиент.

В небольшом ретроспективном исследовании лечение 23,4% было связано с быстрым устранением транстенториальной грыжи и снижением ВЧД. Ранняя непрерывная инфузия 3% для достижения целевого уровня натрия 145-155 ммоль/л была связана с уменьшением отека мозга и криза ВЧД (>20 мм рт.ст. в течение > 20 мин или более). (n=64). Метаанализ, проведенный в 2011 году, показал, что ГФР немного более эффективен, чем маннитол, для лечения повышенного ВЧД.⁵³ Недавний анализ данных INTERACT-2 показал, что маннитол, по-видимому, безопасен, но это может не улучшить исход у пациентов с острым ВМК [16].

В реальной практике история болезни пациента и характеристики побочных эффектов маннитола и ГФР могут быть основными факторами при выборе осмотического средства для конкретного пациента. Например, пациенты с застойной сердечной недостаточностью должны получать болюсно маннитол или 23,4% ГФР, в то время как непрерывная инфузия 3% ГФР может быть использован для пациентов с обезвоживанием или снижением диуреза.

Следует отметить, что исследование "Минимально инвазивная хирургия плюс tPA для эвакуации ВМК" (MISTIE) II выявило значительную связь между удалением гематомы и уменьшением отека в хирургической группе. Требуется дополнительное исследование, чтобы показать влияние на результаты.

Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен. У пациентов с ВМК существует значительный риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ), при этом частота симптоматического тромбоза глубоких вен (ТГВ) составляет 1-5%. Частота развития симптоматической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) составляет ~0,5-2%. От 68 до 70% случаев ТЭЛА заканчиваются летальным исходом. Поэтому важно предотвращать ВТЭ [17].

В рекомендациях, опубликованных Обществом нейрокритической помощи в декабре 2015 г., рекомендуется начинать механическую профилактику ВТЭ, предпочтительно с помощью устройств периодической пневматической компрессии во время поступления в стационар. Если устройства пневматической компрессии недоступны, можно использовать компрессионные чулки с градуировкой (GCS). Пациентам со стабильными гематомами следует начинать подкожное профилактическое введение нефракционированного гепарина или НМГ в течение 48 часов после поступления. Механическую профилактику ВТЭ следует продолжать после начала фармакологической профилактики [18].

Пациентам с ТГВ или ТЭЛА следует рассмотреть возможность назначения системных антикоагулянтов в зависимости от стабильности гематомы, причины кровотечения и времени, прошедшего с момента его появления. Если системные антикоагулянты противопоказаны, следует рассмотреть возможность установки фильтра в нижнюю полую вену.

Прогноз. Внутрижелудочковый инсульт является наиболее тяжелым и смертельным видом инсульта. На исход после внутрижелудочкового инсульта может повлиять ряд факторов, включая объем и локализацию гематомы, ее распространение, возраст, оценку по шкале ШКГ при выявлении, внутрижелудочковое введение и применение антикоагулянтов. Оценка ВМК была разработана для прогнозирования 30-дневной смертности и функциональных исходов через 1 год. Большинство пациентов умирают от ВМК во время первичной госпитализации из-за предполагаемого неблагоприятного исхода, приводящего к прекращению лечения. Ни одна из существующих моделей прогнозирования, включая оценку ВМК, не является надежной. Несколько исследований показали, что отказ от поддержки и ограничения на раннее оказание медицинской помощи, такие как запрет на реанимацию в течение первого дня после

госпитализации, являются независимыми факторами неблагоприятного исхода. Это вызывает опасения по поводу "самоисполняющихся пророчеств". Следует отметить, что уровень смертности от ВМК в Китае был значительно ниже, чем в США, вероятно, из-за меньшего количества отказов от систем жизнеобеспечения [19].

Действующие рекомендации АНА/ASA рекомендуют раннее и интенсивное лечение после ВМК и отсрочку любых новых назначений, по крайней мере, до второго полного дня лечения. Пациенты, у которых ранее были назначены препараты, не подпадают под действие этой рекомендации [20]. Однако статус этих лекарств не должен ограничивать соответствующие медицинские и хирургические вмешательства, за исключением случаев, когда это прямо указано.

Заключение. Лечение ВМК - это неотложная медицинская помощь с высоким риском заболеваемости и смертности. Последние достижения в области ранней диагностики и нейрореабилитации способствовали повышению выживаемости. Продолжение исследований в области профилактики и эффективной терапии имеет решающее значение для снижения бремени заболеваний и улучшения функционального восстановления.

Литература

1. Magid-Bernstein J, Girard R, Polster S. Cerebral Hemorrhage: Pathophysiology, Treatment, and Future Directions. *Circ Res.* 2022;130(8):1204-1229. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319949>
2. Zhang R, Xue M, Yong VW. Central Nervous System Tissue Regeneration after Intracerebral Hemorrhage: The Next Frontier. *Cells.* 2021;10(10):2513. <https://doi.org/10.3390/cells10102513>
3. Jiang C, Guo H, Zhang Z, Wang Y, Liu S, Lai J, et al. Molecular, Pathological, Clinical, and Therapeutic Aspects of Perihematomal Edema in Different Stages of Intracerebral Hemorrhage. *Oxid Med Cell Longev.* 2022;2022:3948921. <https://doi.org/10.1155/2022/3948921>
4. Xu Y, Chen A, Wu J, Wan Y, You M, Gu X, et al. Nanomedicine: An Emerging Novel Therapeutic Strategy for Hemorrhagic Stroke. *Int J Nanomedicine.* 2022;17:1927-1950. <https://doi.org/10.2147/IJN.S357598>
5. Li X, Chen G. CNS-peripheral immune interactions in hemorrhagic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2023;43(2):185-197. <https://doi.org/10.1177/0271678X221145089>
6. Gaffey AE, Rosman L, Burg MM, Haskell SG, Brandt CA, Skanderson M, et al. Posttraumatic Stress Disorder, Antidepressant Use, and Hemorrhagic Stroke in Young Men and Women: A 13-Year Cohort Study. *Stroke.* 2021;52(1):121-129. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.030379>
7. Maida CD, Norrito RL, Rizzica S, Mazzola M, Scarantino ER, Tuttolomondo A. Molecular Pathogenesis of Ischemic and Hemorrhagic Strokes: Background and Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci.* 2024;25(12):6297. <https://doi.org/10.3390/ijms25126297>
8. Hsieh MT, Huang KC, Hsieh CY, Tsai TT, Chen LC, Sung SF. Validation of ICD-10-CM Diagnosis Codes for Identification of Patients with Acute Hemorrhagic Stroke in a National Health Insurance Claims Database. *Clin Epidemiol.* 2021;13:43-51. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S288518>
9. Chen YZ, Huang ZY, Zhou WW, Li ZY, Li XP, Chen SS, et al. Uncovering the characteristics of the gut microbiota in patients with ischemic stroke and hemorrhagic stroke. *Sci Rep.* 2024;14(1):11776. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-62606-x>

10. Zhang S, Luo W, Pan T, Xie J, Xu Z, Fang Y. ALDH2 rs671 Polymorphism Likely a Risk Factor for Hemorrhagic Stroke: A Hospital-Based Study. *Int J Gen Med.* 2023;16:1471-1478. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S409183>
11. Julián-Villaverde FJ, Serrano-Ponz M, Ramalle-Gómar E, Martínez A, Ochoa-Callejero L. CCL5 Levels Predict Stroke Volume Growth in Acute Ischemic Stroke and Significantly Diminish in Hemorrhagic Stroke Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):9967. <https://doi.org/10.3390/ijms23179967>
12. Ye S, Pan H, Li W, Wang J, Zhang H. Development and validation of a clinical nomogram for differentiating hemorrhagic and ischemic stroke prehospital. *BMC Neurol.* 2023;23(1):95. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03138-1>
13. Kim SB, Lee BM, Park JW, Kwak MY, Jang WM. Weekend effect on 30-day mortality for ischemic and hemorrhagic stroke analyzed using severity index and staffing level. *PLoS One.* 2023;18(6):e0283491. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283491>
14. Kvernland A, Kumar A, Yaghi S, Raz E, Frontera J, Lewis A, et al. Anticoagulation use and Hemorrhagic Stroke in SARS-CoV-2 Patients Treated at a New York Healthcare System. *Neurocrit Care.* 2021;34(3):748-759. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01077-0>
15. Hwang J, Kalra A, Shou BL, Whitman G, Wilcox C, Brodie D, et al. Epidemiology of ischemic stroke and hemorrhagic stroke in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2023;27(1):433. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04707-z>
16. Park JH, Lee J, Kwon SU, Sung Kwon H, Hwan Lee M, Kang DW. Elevated Pulse Pressure and Recurrent Hemorrhagic Stroke Risk in Stroke With Cerebral Microbleeds or Intracerebral Hemorrhage. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(3):e022317. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022317>
17. Alsbrook DL, Di Napoli M, Bhatia K, Biller J, Andalib S, Hinduja A, et al. Neuroinflammation in Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2023;23(8):407-431. <https://doi.org/10.1007/s11910-023-01282-2>
18. Yeh JJ, Kuo IL, Yip HT, Hsueh MY, Hsu CY, Kao CH. Effects of colchicine use on ischemic and hemorrhagic stroke risk in diabetic patients with and without gout. *Sci Rep.* 2022;12(1):9195. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-13133-0>
19. Zhao J, Feng J, Ma Q, Li C, Qiu F. Prognostic value of inflammation biomarkers for 30-day mortality in critically ill patients with stroke. *Front Neurol.* 2023;14:1110347. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1110347>
20. Wong YS, Tsai CF, Ong CT. Risk factors for stroke recurrence in patients with hemorrhagic stroke. *Sci Rep.* 2022;12(1):17151. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-22090-7>

Для цитирования

Ырысов К.Б., Гайпов Н.У., Ырысова М.Б. Современные аспекты лечения спонтанного внутримозгового кровоизлияния (обзор литературы). *Евразийский журнал здравоохранения.* 2024;5:105-114. <https://doi.org/10.54890/1694-8882-2024-5-105>

Сведения об авторах

Ырысов Кенешбек Бакирбаевич – врач-нейрохирург, член-корр. НАН Кыргызской Республики, проректор по учебной работе, доктор медицинских наук, профессор кафедры нейрохирургии додипломного и последипломного образования КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. <https://orcid.org/0000-0001-5876-4976>, e-mail: keneshbek@web.de

Гайпов Нургазы Урустамбекович – врач-невролог, аспирант кафедры нейрохирургии додипломного и последипломного образования КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: gaipovnu@mail.ru

Ырысова Миргуль Бакирбаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической эпидемиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика. E-mail: mirgul.yrysova@gmail.com