

Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии

Кулеш А.А.

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера»
Минздрава России, Пермь
Россия, 614107, Пермь, ул. Ким, 2

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) — столь же этиологически гетерогенный вариант инсульта, как и инфаркт мозга. Наиболее частые причины заболевания — гипертензионная и церебральная амилоидная микроангиопатия, прием оральных антикоагулянтов (ОАК) и их сочетание, а также артериовенозные мальформации, имеющие наибольшую значимость у молодых пациентов. Классификация ВМК, согласно SMASH-U или H-ATOMIC, требует проведения структурированного диагностического поиска, включающего анализ клинической картины, а также нейровизуализационных и ангиографических данных. Хотя компьютерная томография головного мозга остается базовым методом диагностики ВМК, большинству пациентов требуется выполнение магнитно-резонансной томографии головного мозга с обязательной оценкой ишемических и геморрагических маркеров церебральной болезни мелких сосудов. Данное обследование необходимо не только для верификации причины ВМК и выбора соответствующего метода лечения, но и для определения риска рецидива кровоизлияния.

В статье рассматриваются эпидемиология, этиологическая характеристика ВМК и подходы к его классификации. Охарактеризованы наиболее значимые причины заболевания, такие как гипертензионная и церебральная амилоидная ангиопатия, структурные аномалии сосудов и прием ОАК. Представлена диагностика ВМК, в том числе клиничко-нейровизуализационный диагностический алгоритм.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние; гипертензионное внутримозговое кровоизлияние; церебральная амилоидная ангиопатия; оральные антикоагулянты; диагностика.

Контакты: Алексей Александрович Кулеш; aleksey.kulesh@gmail.com

Для ссылки: Кулеш АА. Современные подходы к диагностике при внутримозговом кровоизлиянии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11

Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage

Kulesh A.A.

Acad. E.A. Vagner Perm State Medical University, Ministry of Health of Russia, Perm
2, Kim St., Perm 614107, Russia

Intracerebral hemorrhage (ICH) is the same etiologically heterogeneous variant of stroke as cerebral infarction. The most common causes of the disease are hypertensive and cerebral amyloid microangiopathy, the use of oral anticoagulants (OACs) and their combination, and arteriovenous malformations, which are of the greatest importance for young patients. The SMASH-U or H-ATOMIC classification of ICH requires a structured diagnostic search that includes an analysis of the clinical presentations of the disease and neuroimaging and angiographic findings. Although brain computed tomography remains a basic diagnostic technique for ICH, most patients need brain magnetic resonance imaging, by mandatorily assessing the ischemic and hemorrhagic markers of cerebral small vessel diseases. This examination is necessary not only to verify the cause of ICH and to select the appropriate method of its treatment, but also to determine the risk of recurrent hemorrhage. The article considers the epidemiology and etiological characteristics of ICH and approaches to its classification. It characterizes the most significant causes of the disease, such as hypertensive and cerebral amyloid angiopathy, vessel structural abnormalities, and the use of OACs. The diagnosis of ICH and its clinical neuroimaging diagnostic algorithm are presented.

Keywords: intracerebral hemorrhage; hypertensive intracerebral hemorrhage; cerebral amyloid angiopathy; oral anticoagulants; diagnosis.

Contact: Aleksey Aleksandrovich Kulesh; aleksey.kulesh@gmail.com

For reference: Kulesh AA. Current approaches to diagnosing in intracerebral hemorrhage. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(2):4–11. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-4-11

Внутримозговое кровоизлияние (ВМК) занимает 10–20% в структуре инсульта, и его частота варьируется в зависимости от популяции [1]. ВМК представляет собой наиболее частый вид внутричерепного кровоизлияния и ежегодно развивается у 2 млн человек в мире, при этом более трети пациентов умирают в течение первого месяца и 54% — в ближайший год. Лишь 12–39% пациентов достигают долгосрочной функциональной независимости. В отличие от ишемического инсульта, при котором актив-

но применяются методы реперфузионной терапии, позволяющие не только добиться лучшего функционального исхода, но и, при использовании механической тромбоэкстракции, снизить летальность [1, 2], при ВМК не существует эффективного лечения. Функциональные исходы ВМК за последние десятилетия также не улучшились [3], геморрагический инсульт остается важной причиной постинсультных когнитивных нарушений [4]. Как и ишемический инсульт, ВМК этиологически гетерогенно, это определяет

вариабельность его ближайшего и отдаленного исходов и требует тщательного диагностического поиска. Наконец, развитие ВМК в определенном смысле стигматизирует пациента в глазах врача, что зачастую приводит к избыточной осторожности при назначении антитромботической профилактики и повышению риска ишемических событий.

Этиология и подходы к классифицированию

Ключевыми факторами риска ВМК служат: пожилой возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), алкоголизм, высокое потребление соли при дефиците овощей и фруктов, а также некоторые генетические причины. Исследование INTERSTROKE показало, что модифицируемые факторы (АГ, курение, соотношение окружностей талии и бедра, злоупотребление алкоголем) определяют 88% дополнительного популяционного риска ВМК [5]. Указанные причины, особенно АГ, приводят к повреждению артериол по механизму артериолосклероза, липогиалиноза и фибриноидного некроза с окклюзией сосуда и/или формированием микроаневризм. Среди других факторов риска ВМК обсуждается роль сниженной концентрации липопротеинов низкой плотности и триглицеридов [1]. У пациентов моложе 50 лет особое значение приобретают такие факторы риска, как употребление наркотиков (амфетамин, метамфетамин, кокаин, героин и др.), беременность и послеродовой период [6].

Около 80% в этиологической структуре ВМК приходится на гипертензионное и связанное с церебральной амилоидной ангиопатией (ЦАА) первичное ВМК. Кроме того, ВМК развивается вторично на фоне структурных аномалий артерий (аневризмы, артериовенозные мальформации — АВМ, каверномы и дуральные артериовенозные фистулы — АВФ), других сосудистых заболеваний головного мозга (тромбоз венозных синусов, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции, микотические аневризмы при инфекционном эндокардите, геморрагическая трансформация инфаркта мозга, васкулит), гипокоагуляции, а также опухолей (метастаза) головного мозга (см. таблицу) [2, 7].

В первую очередь ВМК должно быть классифицировано анатомически, например на долевое/недолевое и супратенториальное/инфратенториальное, что возможно с использованием шкалы CHARTS. В клинической практике удобно применение этиологической классификации ВМК SMASH-U (structural vascular lesions — S, medication — M, amyloid angiopathy — A, systemic disease — S, hypertension — H, or undetermined — U) [8]. Более детальный подход к установлению причины ВМК отражен в классификации H-ATOMIC (Hypertension, cerebral Amyloid angiopathy, Tumour, Oral anti-coagulants, vascular Malformation, Infrequent causes and Cryptogenic), в которой каждая из семи категорий представлена тремя степенями значимости — возможная, вероятная и достоверная [9].

Этиологическая структура. Согласно результатам исследования SMASH-U (n=1013, средний возраст 68 лет), 55% ВМК связаны с гипертензионной (35%) или амилоидной (20%) ангиопатией, 25% — со структурными аномалиями сосудов, системными заболеваниями и приемом оральных антикоагулянтов (ОАК), при этом каждое 5-е ВМК осталось криптогенным [8].

По данным анализа когорты исследования H-ATOMIC

(n=439, средний возраст 71 год), наиболее частой достоверной причиной ВМК служила АГ (70,5%), на сосудистые мальформации (АВМ и каверномы) и редкие причины (аневризмы, церебральный венозный тромбоз, внутривенный тромбоз, васкулит, синдром обратимой церебральной вазоконстрикции и др.) приходилось по 11,4%. В целом достоверная причина определена лишь у 40,1% пациентов, у 45,5% больных имелось две и более причины ВМК разной степени значимости. Самые частые комбинации причин: возможная АГ и возможная/вероятная ЦАА, вероятная АГ и вероятный прием ОАК. АГ разной степени значимости обусловила развитие ВМК у 80,6% пациентов, ЦАА — у 30,9%, прием ОАК — у 16,6%, нечастые причины — у 11,8%, сосудистые мальформации — у 7,2%, опухоли — у 5,4%, криптогенное ВМК имелось у 1,6% [9]. Таким образом, наиболее сложно выявить причины ВМК, к примеру, у 80-летнего пациента с АГ, который принимает ОАК и поступил в стационар с долевой гематомой.

Этиология ВМК зависит от возраста: у больных моложе 35 лет наиболее часто наблюдается структурная причина кровоизлияния, тогда как у пациентов старше 35 лет ведущая роль принадлежит АГ [6]. У большинства пожилых пациентов с долевыми ВМК гипертензионная и амилоидная ангиопатия сочетаются [3].

Диагностический поиск

Авторы H-ATOMIC предлагают диагностический поиск, который в базовом варианте включает в себя компьютерную томографию (КТ) головного мозга, магнитно-резонансную томографию (МРТ, по возможности), общеклинический анализ крови, коагулограмму и ангиографию (КТ, МРТ или селективная ангиография) при подозрении на структурную аномалию, в частности при результате шкалы SIH (Secondary Intracerebral Hemorrhage) >2 баллов (высокий риск: наличие расширенных сосудов или кальцификатов по краю гематомы или гиператтенуация в области синусов/корковых вен, возраст моложе 45 лет, женский пол, отсутствие АГ и нарушения свертывания). Шкала DIAGRAM (возраст, локализация ВМК, КТ-признаки ЦБМС) также может быть использована для выявления пациентов с возможной макроструктурной причиной кровоизлияния [10].

КТ-ангиография считается идеальным скрининговым инструментом для исключения сосудистых аномалий, но может не идентифицировать около четверти структурных сосудистых причин ВМК. Поэтому проведение селективной ангиографии целесообразно при нормальном результате КТ-ангиографии у пациентов без признаков ЦБМС по данным МРТ (сливная гиперинтенсивность белого вещества — ГБВ — или лакунарные инфаркты) и АГ в анамнезе (прогнозируемая частота выявления макрососудистых причин — 22%) [10].

Расширенный диагностический алгоритм предполагает выполнение повторных ангиографий, МРТ головного мозга с возможностью оценки церебральных микрокровоизлияний (ЦМК) и коркового поверхностного сидероза (КПС; необходима МР-последовательность SWI), контрастным усилением и анализом сосудистой стенки, а также люмбальной пункции, биопсии и онкопоиска.

Гипертензионное ВМК

Диагноз достоверного гипертензионного ВМК устанавливается при наличии АГ по данным анамнеза или

Дифференциальная диагностика основных причин ВМК

Клинические подсказки	Нейровизуализационные подсказки
Гипертоническая болезнь, высокое АД при поступлении в стационар	<i>Гипертензионное ВМК</i> Локализация в таламусе, базальных ядрах или стволе головного мозга; наличие других маркеров ЦБМС — глубоких лакун, ПВП, ЦМК и ГБВ
Транзиторные фокальные неврологические эпизоды, возраст ≥55 лет	<i>ЦАА-ассоциированное ВМК</i> Долевые гематомы и ЦМК, строго поверхностные мозжечковые ЦМК, КПС; САК и «пальцевые вдавления»; лакуны и расширение ПВП в полуовальном центре, градиент ГБВ
Мигрень с аурой или стереотипная аура	<i>АВМ</i> Распространение в другие отделы мозга, «пустоты потока» (flow voids), кальцификаты
Громоподобная головная боль, возраст >40 лет, боль в шее или ригидность, потеря сознания, физическая нагрузка в дебюте (Оттавское правило)	<i>Аневризма</i> Диспропорциональное распространение в субарахноидальное пространство
Наличие в анамнезе кровоизлияний той же локализации	<i>Кавернома (кавернозная мальформация)</i> Маленькие, гомогенные, сугубо паренхиматозные кровоизлияния
Пульсирующий тиннитус	<i>Дуральная АВФ</i> Субарахноидальное и субдуральное распространение, патологически расширенные корковые (пиальные) сосуды, отек
Головная боль в дебюте, пульсирующий тиннитус, беременность или послеродовой период, тромбозы глубоких вен и ТЭЛА в анамнезе, прием гормональных контрацептивов	<i>Тромбоз синусов</i> Близость ВМК к синусам/венам, выраженный по сравнению с гематомой отек
Громоподобная головная боль, женский пол, прием вазоактивных препаратов, триггеры (прием ванны/душа, маневр Вальсальвы, сексуальная активность, сильные эмоции), беременность, послеродовой период, нормальный или почти нормальный ликвор	<i>Синдром обратимой церебральной вазоконстрикции</i> Асимметричные зоны отека мозга в теменных и затылочных долях; мультифокальная, многососудистая, сегментарная вазоконстрикция
Прием инъекционных наркотиков, лихорадка в дебюте, ВИЧ, наличие источника бактериальной инфекции, вегетации на клапанах	<i>Инфекционный эндокардит</i> Множественные инфаркты в разных бассейнах, ЦМК, мелкие аневризмы с неровным контуром
Часто фибрилляция предсердий без приема антикоагулянтов	<i>Геморрагическая трансформация инфаркта мозга</i> Значительные области ишемического инфаркта, прилегающие к ВМК, или диффузные острые инфаркты в других сосудистых бассейнах
Головная боль, системные проявления	<i>Васкулит</i> Мелкие инфаркты в разных сосудистых бассейнах, фокальные диффузные сужения артерий
Гематологические заболевания и коагулопатии, кровотечения в анамнезе, тяжелая печеночная недостаточность, кожный геморрагический синдром, анемия, тромбоцитопения, отклонения в коагулограмме	<i>Системные заболевания, сопровождающиеся гипокоагуляцией</i> Многофокусное ВМК
Прием антикоагулянтов или дезагрегантов, проведение системного тромболизиса, отклонения в коагулограмме	<i>Медикаментозная гипокоагуляция</i> Вовлечение мозжечка, долевая гематома (при приеме варфарина)
Экстрацеребральная опухоль в анамнезе, паранеопластический синдром; наличие симптомов, не объясняющихся ВМК	<i>Опухоль/метастаз</i> Выраженный перифокальный отек

Примечание. АД — артериальное давление; ЦБМС — церебральная болезнь мелких сосудов; ПВП — периваскулярные пространства; САК — субарахноидальное кровоизлияние; ТЭЛА — тромбоз легочной артерии.

объективным показателям (признаки увеличения левого желудочка, выявляемые при электрокардиографии или эхокардиографии) и глубинном расположении гематомы (таламус, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро, внутренняя капсула, глубокое белое вещество, изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние, мост) [9]. Также гипертензионная ангиопатия лежит в основе большинства случаев мозжечкового ВМК [11].

Диагноз подтверждается при наличии других МРТ-признаков sporadической ЦБМС, в частности глубинно расположенных лакун, расширенных ПВП и ЦМК [12–14] (рис. 1). Так, инцидентальные ЦМК после ВМК наблюдаются у 40–62% пациентов [15], мозжечковые ЦМК — у 44% [16] и смешанные (долевые и глубинные) — у 26% [17]. Наличие АГ без признаков ЦБМС не позволяет исключить другие причины ВМК, например мелкие глубинные АВМ, и требует продолжения диагностического поиска. Следует учитывать, что для пациентов с гипертензионным ВМК типично наиболее высокое (в среднем 167 мм рт. ст.) систолическое АД при поступлении в стационар и в последующие 3 сут по сравнению с таковым при других причинах инсульта [18]. Ранние стадии поражения головного мозга при АГ могут не сопровождаться макроструктурными маркерами ЦБМС, но при этом ухудшаются его микроструктура и перфузия [19], что определяет целесообразность применения соответствующих МРТ-модальностей — диффузионно-взвешенного изображения с оценкой фракционной анизотропии и средней диффузии, а также бесконтрастного перфузионного исследования по методу меченых спинов [20, 21].

ЦАА-ассоциированное ВМК

На этот вид ВМК приходится треть кровоизлияний на фоне ЦБМС и 54% в структуре долевых гематом. Помимо лобарной локализации гематомы, частого ее сочетания с САК (89%) и феноменом «пальцевых вдавлений» (39%), для ЦАА характерны расширение ПВП в области полуовального центра (55%), долевые ЦМК (67%), КПС (52%), микроинфаркты (21%), лобно-затылочный градиент ГВВ (51%), а также генотип АРОЕ $\epsilon 4$ (50%) [14, 22–24] (рис. 2). Строго поверхностные мозжечковые ЦМК, расположенные в зонах отложения β -амилоида, недавно предложены в качестве маркера ЦАА у пациентов с

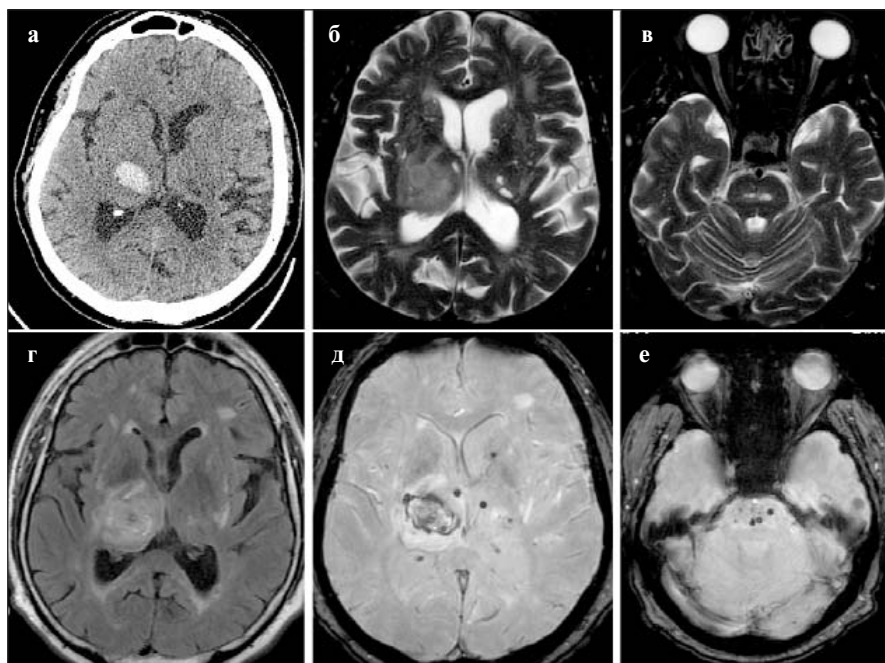


Рис. 1. Гипертензионное ВМК на фоне sporadической ЦБМС у пациента 58 лет, длительно страдающего гипертонической болезнью без адекватной терапии: а — КТ. Гематома правого таламуса; б — МРТ в режиме T2. Лакуны в левом таламусе, расширенные ПВП; в — МРТ в режиме T2. Лакуны моста; г — МРТ в режиме FLAIR. ГВВ; д — МРТ в режиме SWI. Гематома правого таламуса и глубинные ЦМК; е — МРТ в режиме SWI. Микрокровоизлияния в области моста

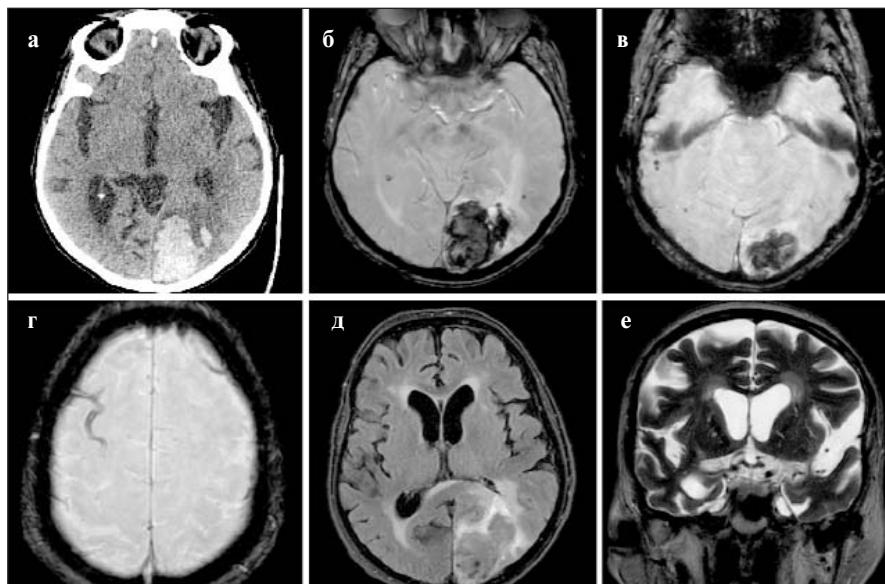


Рис. 2. ВМК на фоне вероятной ЦАА у пациентки 74 лет: а — КТ. Гематома левой затылочной доли; б, в — МРТ в режиме SWI. Гематома и подкорковые долевые ЦМК; г — МРТ в режиме SWI. Фокальный КПС; д — МРТ в режиме FLAIR. ГВВ с лобно-затылочным градиентом; е — МРТ в режиме T2. Расширенные ПВП подкоркового белого вещества

супратенториальным ВМК [25]. Несмотря на важную роль долевых и мозжечковых ЦМК в диагностике ЦАА, их наличие не позволяет прогнозировать развитие первого или повторного ВМК. В качестве основного маркера прогрессирования ЦАА и риска ВМК рассматривается КПС, связанный

с генотипом АРОЕ $\epsilon 2+$. Данный МРТ-феномен наблюдается у 44% пациентов с ЦАА без ВМК в анамнезе и прогрессирует в течение 2 лет у 28% больных [26].

Для диагностики ЦАА используются модифицированные Бостонские [24], а при отсутствии МРТ, но наличии возможности оценки генотипа АРОЕ — Эдинбургские критерии [23]. Согласно модифицированным Бостонским критериям, диагноз вероятной ЦАА устанавливается у пациента старше 55 лет, перенесшего долевое ВМК или имеющего долевые ЦМК или КПС.

ЦАА-ассоциированное ВМК представляет собой наиболее агрессивный фенотип геморрагического инсульта, так как характеризуется большим размером гематомы, тяжелым клиническим течением и высокой частотой рецидивов по сравнению с гипертензионным ВМК (7,4% против 1,1% в год) [27]. Риск рецидива после ЦАА-ассоциированного ВМК составляет 9–26% в год и особенно высок при диссеминированном КПС [28]. Наличие и распространенность КПС — единственные независимые предикторы рецидива долевого ВМК [29]. Визуализация двух и более ЦМК повышает риск рецидива ЦАА-ассоциированного ВМК в 3–4 раза, тогда как вероятность повторного гипертензионного ВМК возрастает лишь при наличии более 10 ЦМК (в 5,6 раза) [27].

Наблюдение за когортой из 310 пациентов в течение 5 лет показало, что при долевого локализации гематомы частота повторного ВМК (7,9%) превышает таковую ишемического инсульта (5,3%), тогда как при гипертензионном кровоизлиянии риск ишемического инсульта значительно преобладает (11,2% против 3,2%) [30]. Таким образом, пациенты с ЦАА-ассоциированным ВМК, особенно при наличии диссеминированного КПС, относятся к группе высокого церебрального геморрагического риска и

требуют наиболее осмотрительного назначения антитромботической терапии.

Структурные аномалии сосудов

Данные аномалии являются причиной ВМК у 15–23% пациентов. Сосудистые мальформации включают в себя АВМ (наиболее часто), АВФ и кавернозные мальформации. АВМ представляют собой паренхиматозную сеть диспластических артерий, которые шунтируются в венозную систему. АВМ наблюдаются у 0,01% населения и сопряжены с 2% годовым риском первичного разрыва и 4–6% риском повторного кровоизлияния. Повышенный риск кровотечения отмечается при глубоком венозном дренаже (через вену Галена), глубинной локализации АВМ и ассоциированных аневризмах.

АВФ, наиболее часто дуральные, являются прямым артериовенозным сообщением в твердой мозговой оболочке. Аномалия ассоциирована с 3% годовым риском первичного кровоизлияния и 46% вероятностью повторного ВМК. Кавернозные мальформации (каверномы) — это скопления низкотоковых расширенных и выстланных эндотелием синусоидов. Наличие каверном указывает на 0,4–0,6% годовой риск первичного и 23% вероятность повторного ВМК, а также на низкую летальность и хороший функциональный исход. Их визуализация возможна только с помощью МРТ [2, 10].

У пациентов со структурным поражением сосудов наблюдается наиболее низкое систолическое АД при поступлении в стационар — менее 140 мм рт. ст., что целесообразно учитывать при диагностическом поиске [18].

Гипокоагуляционное ВМК

ВМК, ассоциированное приемом антикоагулянтов, составляет 15% в структуре геморрагического инсульта, развивается у 0,3–3,7% пациентов в год на фоне терапии варфарином и у 0,2–0,5% больных при использовании прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Прием варфарина вызывает 9–14% всех случаев внутричерепных кровоизлияний и в 11 раз повышает риск развития геморрагического инсульта. Прием ПОАК характеризуется в 2 раза меньшим риском развития ВМК по сравнению с таковым варфарина [31, 32]. По мере неизбежного увеличения встречаемости фибрилляции предсердий в популяции доля медикаментозно обусловленных ВМК будет расти [33]. Особенно это актуально для пациентов с повышенным церебральным геморрагическим риском. Важно подчеркнуть, что сам прием антикоагулянта не является причиной ВМК, а лишь способствует возникновению кровоизлияния на фоне макро- или микрососудистой патологии. Поэтому при назначении пациенту ОАК требуется оценка факторов риска кровотечений, таких как возраст, нарушения функции почек, АГ, ВМК в анамнезе и ЦАА [32]. Результаты многоцентровых наблюдательных исследований CROMIS-2 и HERO показали, что наличие ЦМК, а также умеренной и выраженной ГБВ служат фактором риска развития ВМК у пациентов, принимающих ОАК по поводу фибрилляции предсердий [34, 35]. Тем не менее определение наиболее уязвимых подгрупп пациентов требует проведения дальнейших исследований.

ВМК, возникшее на фоне гипокоагуляции, характеризуется большим объемом гематомы, ее частым ростом

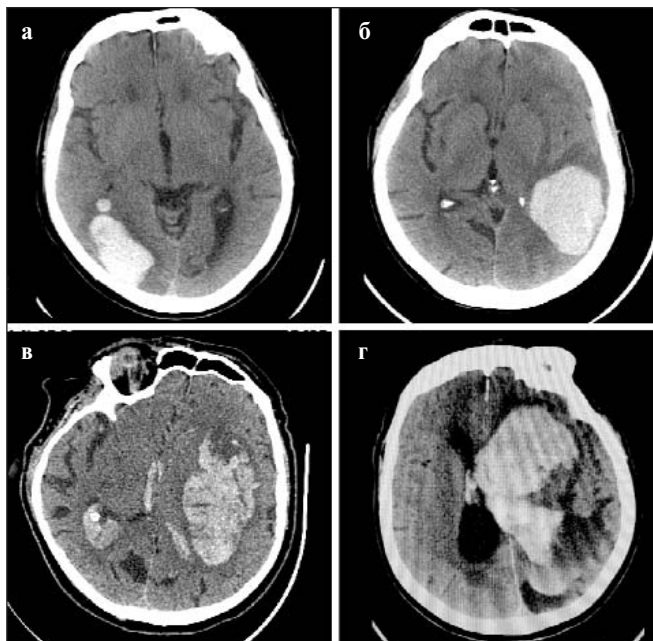


Рис. 3. КТ головного мозга при гипокоагуляционных ВМК: а — комбинированная антитромботическая терапия при инфаркте миокарда и первичном чрескожном вмешательстве; б–г — передозировка варфарина (МНО соответственно 3,9; 5,7; 9,3)

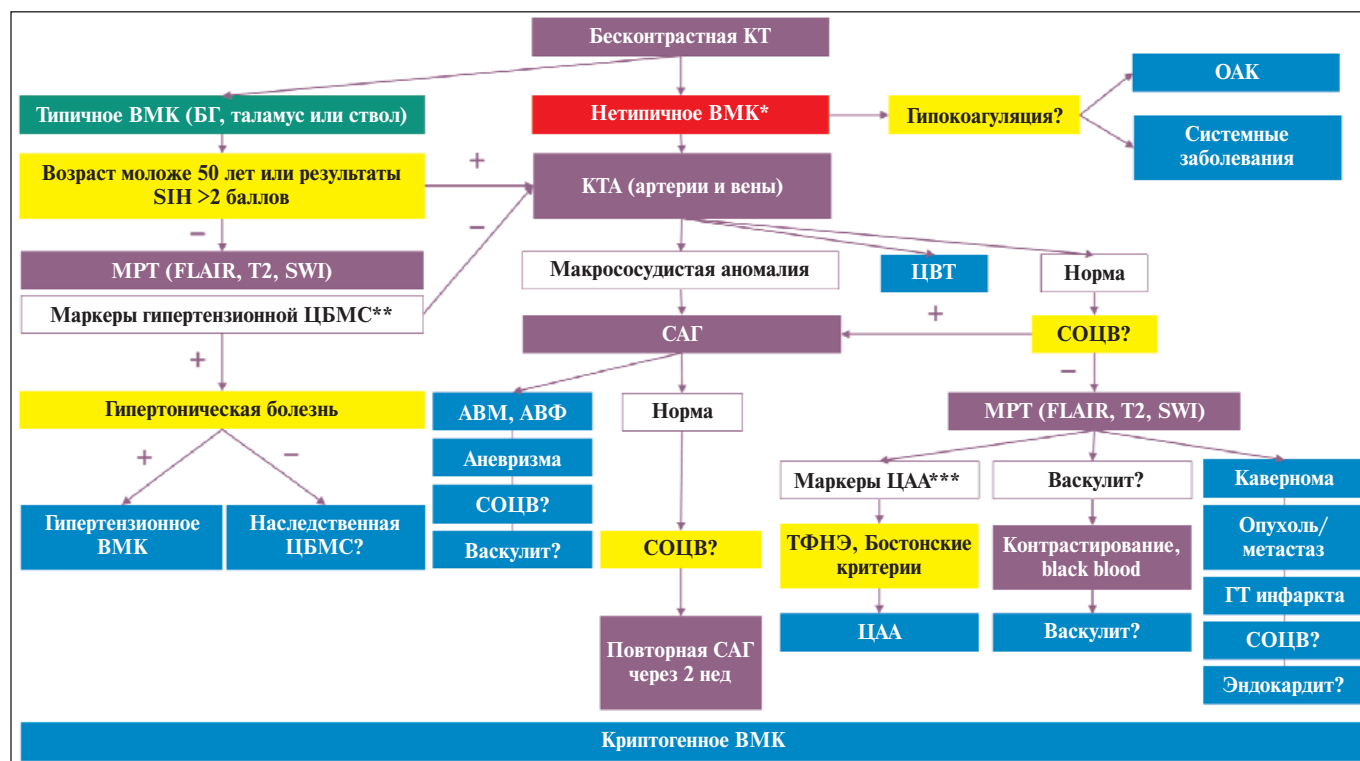


Рис. 4. Алгоритм установления причины ВМК. * – долевая гематома, гематома в мозжечке, САК, многофокусная гематома, гематома рядом с венозными синусами, выраженный перифокальный отек, двусторонний отек мозга, кальцификаты в зоне гематомы, расширенные сосуды; ** – глубинные лакуны, расширенные ПВП и ЦМК, выраженная ГБВ; *** – долевые ЦМК, строго поверхностные мозжечковые ЦМК, КПС, расширение ПВП в области полуовального центра, градиент ГБВ. БГ – базальные ганглии; КТА – КТ-ангиография; САГ – селективная ангиография; СОЦВ – синдром обратимой церебральной вазоконстрикции; ЦВТ – церебральный венозный тромбоз; ТФНЭ – транзиторные фокальные неврологические эпизоды; ГТ – геморрагическая трансформация

(как ранним, так и отсроченным), худшим исходом и высокой летальностью [31, 36]. К основным факторам риска, влияющим на смертельный исход внутричерепного кровоизлияния при приеме ОАК, относятся возраст, ранее перенесенный инсульт, а также снижение уровня сознания [32].

ОАК-ассоциированные ВМК не имеют строго установленного паттерна. У 60% пациентов, принимающих варфарин, отмечается долевая локализация гематомы, тогда как при приеме ПОАК лобарные гематомы имеются лишь у трети пациентов (рис. 3) [37]. ОАК-ассоциированные ВМК часто локализируются в мозжечке и распространяются в желудочки мозга. Повышенная уязвимость мозжечка при приеме ОАК может быть связана с сочетанием гипертензионной и амилоидной ангиопатии на фоне снижения протективной роли микроглии и с особенностями экспрессии тканевых факторов свертывания [38].

Связь между видом антикоагулянта и исходом ВМК остается противоречивой. Так, в наблюдательном исследовании V.A. Lioutas и соавт. [37] продемонстрировано, что для пациентов, принимающих ПОАК, характерны меньшие базовый объем гематомы и тяжесть неврологического дефицита, что сопровождается тенденцией к лучшему функциональному исходу через 3 мес. В то же время недавний анализ данных 1328 пациентов с ОАК-ассоциированными ВМК (190 больных с ПОАК) показал, что при эффективной антикоагуляции (концентрация препарата при поступлении

>30 нг/мл или последний прием в течение 12 ч для дабигатрана и 24 ч для ривароксабана) различий между варфарином и ПОАК в отношении характеристик гематомы и функционального исхода не наблюдается. Примечательно, что не зафиксировано различий в зависимости от дозы ПОАК (полная или сниженная) [39]. Таким образом, существенное преимущество ПОАК перед антагонистами витамина К сохраняется в снижении риска внутричерепных кровоизлияний, но если ВМК развилось, то дальнейший клинический сценарий будет схожим [32].

Установление достоверного диагноза гипоконгуляторного ВМК требует приема варфарина в анамнезе и международного нормализованного отношения (МНО) ≥ 2 при отсутствии других причин, тогда как при наличии альтернативной этиологии или МНО <2 диагноз носит вероятный характер. Прием ПОАК может рассматриваться в качестве достоверной причины ВМК при отклонении результатов коагуляционных тестов и в качестве возможной причины при наличии альтернативных объяснений или нормальных показателей свертывания [9]. Рутинные коагуляционные тесты недостаточно информативны для оценки антикоагулянтного эффекта ПОАК. Дабигатран в большей степени влияет на активированное парциальное тромбопластиновое время, тогда как ривароксабан, апиксабан и эдоксабан – в разной степени на протромбиновое время. Тромбиновое время считается наиболее чувствительным рутинным тестом для

дабигатрана, поэтому нормальный показатель позволяет исключить клинически значимую концентрацию препарата в крови [31].

Диагностический алгоритм

С учетом рассмотренных особенностей клинической и нейровизуализационной картины ВМК можно предложить алгоритм установления причины церебрального кровоизлияния (рис. 4).

Заключение

Таким образом, ВМК представляет собой не менее этиологически гетерогенный вариант инсульта, нежели инфаркт мозга. Наиболее частыми причинами заболевания

служат гипертензионная и церебральная амилоидная микроангиопатия, прием ОАК и их сочетания, а также АВМ, имеющие наибольшую значимость у молодых пациентов. Классификация ВМК, согласно SMASH-U или H-ATOMIC, требует проведения структурированного диагностического поиска, включающего анализ клинической картины, а также нейровизуализационных и ангиографических данных. Хотя КТ головного мозга остается базовым методом диагностики ВМК, большинству пациентов потребуется выполнение МРТ головного мозга с обязательной оценкой ишемических и геморрагических маркеров ЦБМС. Данное обследование необходимо не только для верификации причины ВМК и выбора соответствующего метода лечения, но и для определения риска рецидива кровоизлияния.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke*. 2017 Jan;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864. Epub 2017 Jan 31.
2. Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, Anderson CS. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *Lancet*. 2018 Oct 6;392(10154):1257-1268. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31878-6.
3. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019 Jul;19(7):679-694. doi: 10.1080/14737175.2019.1623671. Epub 2019 Jun 12.
4. Парфенов ВА. Когнитивные нарушения после инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(4):22-7. [Parfenov VA. Poststroke cognitive impairment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(4):22-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-4-22-27
5. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTER-STROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010 Jul 10;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3. Epub 2010 Jun 17.
6. Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, et al. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. Review. *Nat Rev Neurol*. 2018 Apr;14(4):237-250. doi: 10.1038/nrneurol.2018.17. Epub 2018 Mar 9.
7. Gross BA, Jankowitz BT, Friedlander RM. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA*. 2019 Apr 2;321(13):1295-1303. doi: 10.1001/jama.2019.2413.
8. Meretoja A, Strbian D, Putaala J, et al. SMASH-U: a proposal for etiologic classification of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2012 Oct;43(10):2592-7. Epub 2012 Aug 2.
9. Marti-Fabregas J, Prats-Sanchez L, Martinez-Domeno A, et al. The H-ATOMIC Criteria for the Etiologic Classification of Patients with Intracerebral Hemorrhage. *PLoS One*. 2016 Jun 8;11(6):e0156992. doi: 10.1371/journal.pone.0156992. eCollection 2016.
10. van Asch CJ, Velthuis BK, Rinkel GJ, et al; DIAGRAM Investigators. Diagnostic yield and accuracy of CT angiography, MR angiography, and digital subtraction angiography for detection of macrovascular causes of intracerebral haemorrhage: prospective, multicentre cohort study. *BMJ*. 2015 Nov 9;351:h5762. doi: 10.1136/bmj.h5762.
11. Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al. Cerebral small vessel disease in patients with spontaneous cerebellar hemorrhage. *J Neurol*. 2019 Mar;266(3):625-630. doi: 10.1007/s00415-018-09177-w. Epub 2019 Jan 8.
12. Калашникова ЛА, Гулевская ТС, Добрынина ЛА. Актуальные проблемы патологии головного мозга при церебральной микроангиопатии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018;118(2):90-9. [Kalashnikova LA, Gulevskaya TS, Dobrynina LA. Current problems of brain pathology in cerebral microangiopathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018;118(2):90-9. (In Russ.)].
13. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):4-17. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Cerebral small vessel disease: classification, clinical manifestations, diagnosis, and features of treatment. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):4-17. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17
14. Новосадова ОА, Григорьева ВН. Церебральная амилоидная ангиопатия и гипертензивная церебральная микроангиопатия. Дифференциальный диагноз. Неврологический вестник. 2019;51(2):72-9. [Novosadova OA, Grigor'eva VN. Cerebral amyloid angiopathy and hypertensive cerebral microangiopathy. Differential diagnosis. *Nevrologicheskii vestnik*. 2019;51(2):72-9. (In Russ.)].
15. Perry LA, Rodrigues M, Al-Shahi Salman R, Samarasekera N. Incident Cerebral Microbleeds After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Aug;50(8):2227-2230. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023746. Epub 2019 Jun 17.
16. Pasi M, Pongpitakmetha T, Charidimou A, et al. Cerebellar Microbleed Distribution Patterns and Cerebral Amyloid Angiopathy. *Stroke*. 2019 Jul;50(7):1727-1733. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024843. Epub 2019 Jun 4.
17. Blanc C, Viguier A, Calviere L, et al. Underlying Small Vessel Disease Associated With Mixed Cerebral Microbleeds. *Front Neurol*. 2019 Oct 23;10:1126. doi: 10.3389/fneur.2019.01126. eCollection 2019.
18. Lin J, Piran P, Lerario MP, et al. Differences in Admission Blood Pressure Among Causes of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2020 Feb;51(2):644-647. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028009. Epub 2019 Dec 10.
19. Остроумова ТМ, Остроумова ОД, Парфенов ВА. Ранние признаки поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):32-7. [Ostroumova TM, Ostroumova OD, Parfenov VA. Early signs of damage to the brain as a target organ in hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):32-7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-32-37
20. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Собянин КВ и др. Роль церебрального резерва, оцененного с помощью диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии, в определении реабилитационного потенциала острого периода ишемического инсульта. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):26-34. [Kulesh AA, Drobakha VE, Sobyenin KV, et al. Role of cerebral reserve assessed using diffusion-weighted magnetic resonance imaging in determining the rehabilitation potential of acute ischemic stroke. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3):26-34. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3-26-34

21. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД и др. Возможности метода бес-контрастной магнитно-резонансной перфузии для выявления раннего поражения головного мозга при эссенциальной артериальной гипертензии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1):17-23. [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD, et al. Possibilities of contrast-free magnetic resonance perfusion imaging for the detection of early brain damage in essential hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):17-23. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-17-23
22. Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total Magnetic Resonance Imaging Burden of Small Vessel Disease in Cerebral Amyloid Angiopathy: An Imaging-Pathologic Study of Concept Validation. *JAMA Neurol*. 2016 Aug 1;73(8):994-1001. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.0832.
23. Rodrigues MA, Samarasekera N, Lerpiniere C, et al. The Edinburgh CT and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study. *Lancet Neurol*. 2018 Mar; 17(3):232-240. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30006-1. Epub 2018 Jan 10.
24. Кулеш АА, Дробаха ВЕ, Шестаков ВВ. Геморрагические проявления церебральной амилоидной ангиопатии — от патогенеза к клиническому значению. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(3):4-11. [Kulesh AA, Drobakha VE, Shestakov VV. Hemorrhagic manifestations of cerebral amyloid angiopathy: from pathogenesis to clinical significance. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(3):4-11. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-3-4-11
25. Tsai HH, Pasi M, Tsai LK, et al. Superficial Cerebellar Microbleeds and Cerebral Amyloid Angiopathy: A Magnetic Resonance Imaging/Positron Emission Tomography Study. *Stroke*. 2020 Jan;51(1):202-208. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026235. Epub 2019 Nov 15.
26. Charidimou A, Boulouis G, Xiong L, et al. Cortical Superficial Siderosis Evolution. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):954-962. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023368.
27. Charidimou A, Imaizumi T, Moulin S, et al. Brain hemorrhage recurrence, small vessel disease type, and cerebral microbleeds: a meta-analysis. *Neurology*. 2017 Aug 22;89(8):820-829. doi: 10.1212/WNL.0000000000004259. Epub 2017 Jul 26.
28. Charidimou C, Boulouis G, Roongpiboonsopt D, et al. Cortical superficial siderosis multifocality in cerebral amyloid angiopathy: a prospective study. *Neurology*. 2017 Nov 21;89(21):2128-2135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004665. Epub 2017 Oct 25.
29. Charidimou A, Boulouis G, Roongpiboonsopt D, et al. Cortical superficial siderosis and recurrent intracerebral hemorrhage risk in cerebral amyloid angiopathy: Large prospective cohort and preliminary meta-analysis. *Int J Stroke*. 2019 Oct;14(7):723-733. doi: 10.1177/1747493019830065. Epub 2019 Feb 20.
30. Casolla B, Moulin S, Kyheng M, et al. Five-Year Risk of Major Ischemic and Hemorrhagic Events After Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 May;50(5):1100-1107. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.024449.
31. Steiner T, Weitz JI, Velkamp R. Anticoagulant-Associated Intracranial Hemorrhage in the Era of Reversal Agents. *Stroke*. 2017 May;48(5):1432-1437. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013343. Epub 2017 Apr 11.
32. Янишевский СН. Внутрочерепные кровотечения у пациентов, принимающих оральные антикоагулянты. Современные возможности терапии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3S):82-8. [Yanishvskii SN. Intracranial hemorrhage in patients taking oral anticoagulants. Current possibilities for therapy. *Nevrologiya, neiro-psikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(3S):82-8. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-3S-82-88
33. Bower MM, Sweidan AJ, Shafie M, et al. Contemporary Reversal of Oral Anticoagulation in Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Feb; 50(2):529-536. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023840.
34. Wilson D, Ambler G, Shakeshaft C, et al.; CROMIS-2 Collaborators. Cerebral microbleeds and intracranial haemorrhage risk in patients anticoagulated for atrial fibrillation after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack (CROMIS-2): a multicentre observational cohort study. *Lancet Neurol*. 2018 Jun;17(6):539-547. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30145-5. Epub 2018 May 16.
35. Marti-Fabregas J, Medrano-Martorell S, Merino E, et al; HERO Study Investigators. MRI predicts intracranial hemorrhage in patients who receive longterm oral anticoagulation. *Neurology*. 2019 May 21;92(21):e2432-e2443. doi: 10.1212/WNL.0000000000007532. Epub 2019 Apr 19.
36. Seiffge DJ, Goeldlin MB, Tatlisumak T, et al. Meta-analysis of haematoma volume, haematoma expansion and mortality in intracerebral haemorrhage associated with oral anticoagulant use. *J Neurol*. 2019 Dec;266(12):3126-3135. doi: 10.1007/s00415-019-09536-1. Epub 2019 Sep 20.
37. Lioutas VA, Goyal N, Katsanos AH, et al. Clinical outcomes and neuroimaging profiles in nondisabled patients with anticoagulant-related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2018 Oct; 49(10):2309-2316. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021979.
38. Seiffge DJ, Curtze S, Dequatre-Ponchelle N, et al. Hematoma location and morphology of anticoagulation-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e782-e791. doi: 10.1212/WNL.0000000000006958. Epub 2019 Jan 23.
39. Gerner ST, Kuramatsu JB, Sembill JA, et al. Characteristics in Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant-Related Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Jun;50(6):1392-1402. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023492. Epub 2019 May 16.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

29.01.2020/2.03.2020/6.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Кулеш А.А. <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>