

Чекеева Н.Т., Жусупова А.Т.

**МЭЭ ИЧИНЕ КАН КУЮЛУУ ООРУСУНУН ЭТИОПАТОГЕНЕТИКАЛЫК
ӨНУГҮҮСҮНҮН АСПЕКТТЕРИ (адабиятка сереп)**

Чекеева Н.Т., Жусупова А.Т.

**ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ ВНУТРИМОЗГОВЫХ
КРОВОИЗЛИЯНИЙ (обзор литературы)**

N.T. Chekeeva, A.T. Zhusupova

**ETIOPATHOGENETIC ASPECTS OF DEVELOPMENT OF INTRACEREBRAL
HEMORRHAGES (literature review)**

УДК: 616.831-005.1-02-092

Азыркы учурда мээнин кан айлануусунун курч бузулуштары оорунун жана өлүмдүн жогорку көрсөткүчтөрүнүн бири. Алардын жогорку салымы үчүн, дүйнөнүн бардык аймактарында саламаттык сактоо жана коомдук маселелердин бири болуп саналат. Мээнин кан куюлуусу бардык кан айлануусунун курч бузулуштарынын болжол менен 10 пайызын түзөт. Көп учурда мээнин кан куюлуусу майыптуулукка жана өлүмгө келтирет, ошол себептен бул маселеге өзгөчө маани бурулууда. Макалада травматикалык эмес мээге кан куюлуу оорусунун патогенетикалык себептери жана механизмдери жөнүндө адабияттын акыркы маалыматтары колдонулду.

Негизги сөздөр: мээ, мээнин ичине кан куюлуу, оору, амилоидтик ангиопатия, артериалдык кан басым, өлүм, курагы.

В настоящее время острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются одной из ведущих медико-социальных проблем во всех регионах мира, что обусловлено их высоким вкладом в показатели заболеваемости, смертности населения. Внутричерепные кровоизлияния составляют приблизительно 10% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Большой процент летальности и инвалидизации привлекает к этой проблеме особое внимание. В статье приведены современные литературные данные о причинах и патогенетических механизмах развития нетравматических внутричерепных кровоизлияний.

Ключевые слова: мозг, внутричерепные кровоизлияния, болезнь, амилоидная ангиопатия, артериальное давление, смертность, возраст.

Currently, acute disorders of cerebral circulation are one of the leading medical and social problems in all regions of the world, which is due to their high contribution to morbidity and mortality. Intracerebral hemorrhages account for approximately 10% of all cases of stroke. A large percentage of mortality and disability attracts special attention to this problem. The article presents modern literature data on the causes and pathogenetic mechanisms of development of non-traumatic intracerebral hemorrhages.

Key words: brain, intracerebral hemorrhage, disease amyloid angiopathy, arterial pressure, mortality, age.

Нетравматические ВМК (внутричерепные кровоизлияния) составляют 8-14% от всех ОНМК (острых нарушений мозгового кровообращения), в то же время летальность при ВМК значительно выше, чем при ИИ (ишемическом инсульте), достигая 60% в острый период [1,2,3,4]. Вероятность выживания на 28-й день при ИИ составляет 0,75; в то время как при ВМК – всего 0,4 [1]. Летальность при ВМК в 4 раза превышает аналогичный показатель при ИИ [3]. Высокое медико-социальное значение проблемы ВМК обусловлено также их высокой частотой встречаемости у работоспособных лиц среднего и молодого возраста. В отличие от ИИ, частота встречаемости ВМК достигает максимума у лиц в возрасте 50-60 лет, а в возрастной группе пациентов моложе 55 лет именно ВМК являются доминирующей по частоте формой инсульта [1,2].

По данным крупного мета-анализа, охватившего результаты 36 исследований, проведенных в период с 1980 по 2008 года, средняя заболеваемость ВМК в мире составляет 24,6 на 100 000 и остаётся относительно стабильной в течение последних 30 лет. В этом же исследовании показаны значительные межрасовые и межэтнические различия заболеваемости ВМК. Максимальные показатели зарегистрированы у лиц азиатской расы (более 50 на 100 000), минимальные – у латиноамериканцев (19,1 на 100 000) [6]. В странах Европы, Северной Америки, как и в России, на долю ВМК приходится не более 10-15% всех случаев ОНМК, в то время как в странах Азии – более 30% [5]. Летальность в течение 1-го месяца после ВМК в мире в среднем составляет около 40% [6], что существенно меньше аналогичного показателя в российской популяции [1,3].

Наиболее распространённой причиной развития ВМК в большинстве популяций мира является артериальная гипертензия (АГ) [7,8,9]. Наибольшее повышение риска возникновения ВМК отмечено у пациентов с артериальным давлением (АД), превы-

шающим 160/90 мм рт. ст. [10]. В крупных популяционных исследованиях показано, что риск развития ВМК при АГ пропорционален степени и длительности повышения АД. У пациентов с высоким нормальным АД относительный риск ВМК составляет 2,2, у пациентов с АГ 1 степени – 5,3; увеличиваясь при АГ 2 и 3 степени соответственно до 10,4 и 33,0 соответственно [11]. Гипертензивные ВМК наиболее часто локализуются в области базальных ганглиев (35-45%), таламусе (15%), белом веществе больших полушарий (25%), реже – в мозжечке (5-10%) и стволе мозга (5-10%) [8]. Особая уязвимость перфорирующих артерий в настоящее время объясняется их отхождением от средней мозговой артерии под прямым углом, незначительным количеством анастомозов, что предрасполагает к разрыву при повышении АД [12]. Частым источником ВМК является латеральная лентикулостриарная артерия, известная также как артерия «кровоизлияния в мозг» или артерия Шарко, отходящая от сегмента М1 средней мозговой артерии под прямым углом, огибающая скорлупу и подвергающаяся повреждающему воздействию потока крови при повышении АД. Другим распространённым источником является артерия ограды – самая первая ветвь средней мозговой артерии [8,12].

Одной из частых, но редко диагностируемых причин ВМК является церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА) – заболевание, изолированно поражающее сосуды головного мозга небольшого калибра (артериолы, капилляры, вены) [13,14]. Отложение амилоида приводит к резкому изменению структуры сосудистой стенки: фибриноидной дегенерации, развитию некрозов, формированию микроаневризм, следствием чего и является развитие кровоизлияний различных размеров. Наиболее часто при ЦАА поражаются артерии коры и лептоменингеальные артерии, что определяет преимущественно корковую или корково-подкорковую локализацию кровоизлияний [14]. ВМК при ЦАА часто встречается в пожилом возрасте, нередко рецидивирует, но в то же время характеризуется более благоприятным прогнозом, чем ВМК при АГ [15]. Причиной развития ВМК могут быть и другие васкулопатии – болезнь и синдром мойя-мойя, фибромускулярная дисплазия, первичные и вторичные васкулиты центральной нервной системы [9].

ВМК могут развиваться при врождённых и приобретённых коагулопатиях, в том числе ятрогенного характера [9,16,17]. Монотерапия аспирином не приводит к значительному увеличению риска развития ВМК, однако их частота значительно увеличивается при сочетании аспирина с другими антиагрегантами или варфарином [17]. Монотерапия варфарином приводит к существенному увеличению риска развития ВМК (в 5-10 раз), однако индивидуальный риск в значительной степени зависит от множества дополнительных факторов [18]. Прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и Ха фактора свёртывания (ривароксабан, апиксабан и другие) реже, чем варфарин,

вызывают ВМК, обладая сопоставимой или более высокой эффективностью в отношении профилактики ИИ при неклапанной фибрилляции предсердий [19]. ВМК наблюдаются в 6-8% случаев после проведения тромболитической терапии рекомбинантным активатором плазминогена при ИИ [20].

Другие, более редкие, причины развития ВМК – внутримозговые образования различной этиологии (первичные, метастатические опухоли), артерио-венозные мальформации, аневризмы, кавернозные ангиомы [9].

Принято выделять 3 стадии организации гематомы мозга, впервые описанные в 1939 году Н. Spatz и получившие в последующем многочисленные подтверждения в патоморфологических, а также нейровизуализационных исследованиях [21,22]. Первая стадия (1-4 сутки) характеризуется деформацией, механическим сдавлением, отёком и некрозом окружающей гематому мозговой ткани. Полость, занимаемая гематомой, формируется в результате объёмного воздействия на мозговую ткань. В течение второй стадии, длящейся в большинстве случаев до конца второй недели, происходит резорбция эритроцитов, начинает формироваться глиомезодермальный рубец, в ткань мозга и полость гематомы активно проникают лейкоциты. Резорбция гематомы происходит от периферии к центру, что определяет динамику изменения гематомы на компьютерных томограммах в виде «кусочка тающего сахара». В исходе на месте гематомы в течение третьей стадии формируется полость – псевдокиста [12].

В большом количестве исследований убедительно показано, что ВМК представляет собой не одномоментное событие, а динамически протекающий процесс [23]. Более чем у трети пациентов размер гематомы продолжает увеличиваться в течение первых 6 часов от дебюта заболевания, а у 12% - в течение 12 часов [24]. Процесс увеличения объёма кровоизлияния более чем на треть в течение первых 24 часов называется экспансией гематомы [25]. Факторы, влияющие на экспансию гематомы, являются объектом пристального изучения. В ряде исследований показано, что причиной экспансии гематомы является не продолженное кровотечение, а развитие дополнительных кровоизлияний из небольших сосудов, расположенных вокруг гематомы и подвергающихся механическому сдавлению [23,26].

Повреждение вещества мозга при ВМК является следствием действия большого количества факторов. Различают первичные механизмы, обусловленные механическим воздействием изливающейся крови, сдавлением вещества мозга и нарушением вследствие этого регионарной перфузии, и вторичные механизмы [27]. Среди последних ведущее значение имеют цитотоксичность компонентов крови, оксидативный стресс, выделение возбуждающих аминокислот и эксайтотоксичность, развивающиеся воспалительные процессы [28,29]. Механическое сдавление, приводящее к высвобождению из нервных клеток глутамата, приводит к увеличению входа ионов каль-

ция, митохондриальной дисфункции и промоции апоптоза. Большое значение придается воздействию на нервную ткань высвобождающимся из плазмы крови цитотоксичным соединениям – гемоглобину, мочевой кислоте, компонентам экстрацеллюлярного матрикса, факторам свёртывания крови и другим белкам, оказывающим провоспалительное действие, способствующим развитию оксидативного стресса [27,29]. Содержащийся в крови тромбин способствует активации матриксных металлопротеиназ, что приводит к увеличению проницаемости гематоэнцефалического барьера и нарастанию отёка мозга [30, 31].

Литература:

1. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Эпидемиология инсульта в России // Инсульт. Прил. к журн. неврол. и психиатр. - 2003. - №8. - С. 4-9.
2. Коваленко А.В., Гилева О.А. Эпидемиология и факторы риска инсульта в Кемерово // Бюллетень сибирской медицины. - 2008. - №5. - С. 170-175.
3. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // Фундаментальные исследования. - 2012. - №8. - С. 424-427.
4. Feigin V.L., Barker-Collo S., Krishnamurthi R. et al. Epidemiology of ischaemic stroke and traumatic brain injury // Best Pract Res ClinAnaesthesiol. - 2010. - Vol. 24(4). - P.485-94.
5. Adeoye O., Broderick J.P. Advances in the management of intracerebral hemorrhage // Nature Reviews Neuroscience. - 2010. - Vol. 6(11). - P.593-601.
6. van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis // Lancet Neurol. - 2010. - Vol. 9(2). - P.167-76.
7. Ariesen M.J., Claus S.P., Rinkel G.J. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review // Stroke. - 2003. - Vol. 34(8). - P. 2060-5.
8. Matsukawa H., Shinoda M., Fujii M. Factors associated with lobar vs. non-lobar intracerebral hemorrhage // ActaNeurol Scand. - 2012. - Vol. 126(2). - P.116-21.
9. Wang Q.T., Tuhim S. Etiologies of intracerebral hematomas // CurrAtheroscler Rep. - 2012. - Vol. 14(4). - P.314-321.
10. O'Donnell M.J., Xavier D., Liu L. Risk factors for ischaemic and intracerebralhaemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study // Lancet. - 2010. - Vol. 376(9735). - P.112-23.
11. Suh I., Jee S.H., Kim H.C. et al. Low serum cholesterol and haemorrhagic stroke in men: Korea Medical Insurance Corporation Study // Lancet. - 2001. - Vol. 357. - P.922-925.
12. Гулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии // М.: Медицина, 2009. - 296 с.
13. Калашникова Л.А. Церебральная амилоидная ангиопатия // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова // - 2008. - №9. - С.86-90.
14. Auriel E., Greenberg S.M. The pathophysiology and clinical presentation of cerebral amyloid angiopathy // Curr Atheroscler Rep. - 2012. - Vol. 14(4). - P. 343-50.
15. Yamada M., Naiki H. Cerebral amyloid angiopathy // ProgMolBiolTransl Sci. - 2012. - Vol. 107. - P.41-78.
16. Flaherty M.L. Anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage // Semin Neurol. - 2010. - Vol. 30(5). - P.565-72.
17. Veltkamp R., Rizos T., Horstmann S. et al. Intracerebral bleeding in patients on antithrombotic agents // Semin ThrombHemost. - 2013. - Vol. 39(8). - P. 963-971.
18. Cavallini A., Fanucchi S., Persico A. Warfarin-associated intracerebral hemorrhage // Neurol Sci. - 2008. - Vol. 29 Suppl 2. - P. 266-268.
19. Ruff C.T., Giugliano R.P., Braunwald E. et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials // Lancet. - 2013. - pii: S0140-6736(13)62343-0.
20. Kaste M. Stroke: advances in thrombolysis // Lancet Neurol. - 2013. - Vol. 12(1). - P.2-4.
21. Fisher C.M. Pathological observations in hypertensive cerebral hemorrhage // J NeuropatholExp Neurol. - 1971. - Vol. 30(3). - P. 536-50.
22. MacKenzie J.M. Intracerebralhaemorrhage // J ClinPathol. - 1996. - Vol. 49(5). - P. 360-364.
23. Brouwers H.B., Greenberg S.M. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage // Cerebrovasc Dis. - 2013. - Vol. 35(3). - P. 195-201.
24. Davis S.M., Broderick J., Hennerici M. et al. Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage // Neurology - 2006. - Vol. 66. - P.1175-1181.
25. Dowlatshahi D., Demchuk A.M., Flaherty M.L. et al. Defining hematoma expansion in intracerebral hemorrhage: relationship with patient outcomes // Neurology. - 2011. - Vol. 76. - P.1238-1244.
26. Broderick J.P., Diringer M.N., Hill M.D. Determinants of intracerebral hemorrhage growth: an exploratory analysis // Stroke. - 2007. - Vol. 38. - P. 1072-1075.
27. Keep R.F., Hua Y., Xi G. Intracerebralhaemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets // Lancet Neurol. - 2012. - Vol. 11(8). - P.720-31.
28. Xi G., Keep R.F., Hoff J.T. Mechanisms of brain injury after intracerebralhaemorrhage // Lancet Neurol. - 2006. - Vol. 5(1). - P. 53-63.
29. Aronowski J., Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury // Stroke. - 2011. - Vol. 42(6). - P.1781-6.
30. Babu R., Bagley J.H., Di C. Thrombin and hemin as central factors in the mechanisms of intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury and as potential targets for intervention // Neurosurg Focus. - 2012. - Vol. 2(4). - P.8.
31. Ziai W.C. Hematology and inflammatory signaling of intracerebral hemorrhage // Stroke. - 2013. - Vol. 44 (6 Suppl 1). - P. 74-8.

Рецензент: к.м.н., доцент Токтомушев Ч.Т.