

**Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття**DOI: <https://doi.org/10.25305/unj.117778>**Перигеморрагический отек при нетравматических внутримозговых гематомах**

Дзенис Ю.Л., Олманис А.Ю.

Нейрохирургическая клиника,  
Университетская больница имени  
Паула Страдыня, Рига, ЛатвияПоступила в редакцию 14.06.2018  
Принята к публикации 06.08.2018**Адрес для переписки:**Дзенис Юрис Леонардович,  
Нейрохирургическая клиника,  
Университетская больница имени  
Паула Страдыня, ул. Пилсоню,  
13, Рига, Латвия, LV-1002, e-mail:  
[jurisdzenis16@gmail.com](mailto:jurisdzenis16@gmail.com)

В обзоре освещены вопросы этиологии, патофизиологии и лечения перигеморрагического отека (ПГО) при нетравматических внутримозговых гематомах (НВМГ). В экспериментальных исследованиях установлена роль гемоглобина и продуктов его распада в процессе формирования ПГО (окислительное повреждение клеток, реакции свободных радикалов, активация металлопротеаз и др.). Приведены результаты лечения ПГО в эксперименте с использованием нового препарата дефероксамина, антиоксиданта  $\alpha$ -токоферола и локального применения ингибитора протеаз – контрикала. Представлены стадии ПГО: ионный отек, вазогенный отек и отсроченный вазогенный отек. Представлены результаты использования радиологических методов диагностики (компьютерная томография, перфузионная компьютерная томография и магнитно-резонансная томография) в клинической практике и разных патофизиологических аспектов ПГО: регионального мозгового кровотока, времени пиковых значений, корреляции между содержанием железа в НВМГ и объемом НВМГ, между объемом ПГО и ближайшим функциональным результатом и т.д. Приведены данные о способах лечения ПГО и НВМГ: оперативная техника (предпочтение отдают малоинвазивной технике), медикаментозная терапия (осмодиуретики, дефероксамин,  $\gamma$ -агонисты, антиоксидант цитофламин), длительная гипотермия ( $t = 35^\circ\text{C}$ ).

**Ключевые слова:** отек мозга; перигеморрагический отек; нетравматические внутримозговые гематомы; лечение

**Украинский нейрохирургический журнал. 2018;(3):5-14.**

**Perihemorrhagic edema in non-traumatic intracerebral hematomas**

Yuris L. Dzenis, Aivars Y. Olmanis

Neurosurgical Clinic, Pauls Stradins  
Clinical University Hospital, Riga,  
LatviaReceived: 14 June 2018  
Accepted: 06 August 2018**Address for correspondence:**Yuris Dzenis, Neurosurgical Clinic,  
Pauls Stradins Clinical University  
Hospital, 13 Pilsonu St., Riga, Latvia,  
LV-1002, e-mail: [jurisdzenis16@  
gmail.com](mailto:jurisdzenis16@gmail.com)

This scientific review deals with the issues of etiological, pathophysiological treatment of the peri-hemorrhagic edema (PHE) in non-traumatic intracerebral hematomas (NICH). In the experimental studies there has been shown the role of hemoglobin and the breakdown products in the PHE formation process associated with oxidative damage to cells, reaction of free radicals, metalloproteinases activation, etc. The review presents the results of the experiment PHE treatment with a new medication of deferoxamine, antioxidant alpha tocopherol and local inhibitor of protease — contrycal. PHE staging: ionic edema; vasogenic edema and delayed vasogenic edema has been presented. The article demonstrates the results of diagnostic radiological methods in clinical settings (CT, perfusion CT, and MRI) and various aspects of PHE: regional cerebral blood flow; time of peak values; correlatons of the iron level in NICH and NICH size; correlations of PHE size and of the nearest functional outcome, etc. The review presents the results of broad spectrum of treatment measures for PHE and NICH: operative techniques (minimally invasive technique are prioritized); drug therapy (osmotic diuretics; deferoxamine; gamma agonists; antioxidant — cytoflavin) as well as prolonged hypothermia ( $35^\circ\text{C}$ ).

**Key words:** brain edema; perihematoma edema; non-traumatic cerebral hemorrhage; treatment

**Ukrainian Neurosurgical Journal. 2018;(3):5-14.**



## Перигеморагічний набряк при нетравматичних внутрішньомозкових гематомах

Дзеніс Ю.Л., Олманіс А.Ю.

Нейрохірургічна клініка,  
Університетська лікарня імені  
Паула Страдіня, Рига, Латвія

Надійшла до редакції 14.06.2018  
Прийнята до публікації 06.08.2018

### Адреса для листування:

Дзеніс Юріс Леонардович,  
Нейрохірургічна клініка,  
Університетська лікарня імені  
Паула Страдіня, вул. Пілсон,  
13, Рига, Латвія, LV-1002, e-mail:  
jurisdzenis16@gmail.com

В огляді висвітлено питання етіології, патофізіології та лікування перигеморагічного набряку (ПГН) при нетравматичних внутрішньомозкових гематомах (НВМГ). В експериментальних дослідженнях встановлено роль гемоглобіну та продуктів його розпаду в процесі формування ПГН (окисне пошкодження клітин, реакції вільних радикалів, активація металопротеаз тощо). Наведено результати лікування ПГН в експерименті з використанням нового препарату дефероксаміну, антиоксиданту  $\alpha$ -токоферолу і локального застосування інгібітору протеаз – контрикалу. Висвітлено стадії ПГН: іонний набряк, вазогенний набряк і відтермінований вазогенний набряк. Представлено результати використання радіологічних методів діагностики (комп'ютерна томографія, перфузійна комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія) у клінічній практиці та різних аспектів ПГН: регіонального мозкового кровотоку, часу пікових значень, кореляції між вмістом заліза в НВМГ і об'ємом НВМГ, між об'ємом ПГН та найближчим функціональним результатом тощо. Наведено дані щодо способів лікування ПГН і НВМГ: оперативна техніка (перевагу віддають малоінвазивній техніці), медикаментозна терапія (осмодіуретики, дефероксамін,  $\gamma$ -агоністи, антиоксидант цитофламін), тривала гіпотермія ( $t = 35^{\circ}\text{C}$ ).

**Ключові слова:** набряк мозку; перигеморагічний набряк; нетравматичні внутрішньомозкові гематоми; лікування

**Український нейрохірургічний журнал. 2018;(3):5-14.**

### Введение

У взрослых доля нетравматических внутримозговых гематом (НВМГ) составляет примерно 15% от всех инсультов, а летальность в течение первого месяца – 40% [1–3]. Первичное механическое повреждение головного мозга при НВМГ происходит за счет прямой деструкции мозговой ткани, а вторичное – определяет масс-эффект окружающей кровоизлияние мозговой ткани в виде ответа на разлившуюся кровь [1,4,5].

При распаде и деградации продуктов гемоглобина возникают токсические вещества, которые активируют воспалительные реакции и индуцируют оксидативный стресс, что в целом приводит к клеточному апоптозу, некрозу и повреждению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Каскад патологических реакций запускает формирование перигеморагического отека (ПГО) и его развитие [1,2,4–6].

Установлены фазы развития НВМГ и ПГО: 1-я (в течение первых 10 с) – разрыв сосудов при сопутствующей амилоидной ангиопатии и гиперхиалинозе; 2-я (в течение первого часа) – формирование НВМГ при повышенном артериальном давлении и нарушениях гемокоагуляции; 3-я (1–6 ч) – распространение НВМГ на фоне повышенного артериального давления, повреждения сосудов и мозговой ткани вокруг кровоизлияния; 4-я (1–3 и сутки) – формирование ПГО при токсичном повреждении мозговых клеток и распаде кровяных сгустков [7].

Ранее при проведении компьютерной томографии (КТ) ПГО при НВМГ определяли как перигеморагическую гиподенсивную область, что радиологически соответствует тканевому отеку 5–23 единиц Хаунсфилда (ЕГ). Область ПГО по радиологической плотности напоминает ишемию, однако отличается от нее структурой [5,8–10].

ПГО увеличивает общий объем поражения (объем НВМГ + объем ПГО) и имеет тесную связь с отеком пораженного полушария, что определяет степень дислокационного синдрома, а функционально это проявляется в виде нарастания неврологической симптоматики [11–13].

**Цель обзора** – представить данные литературы об этиологии, патогенезе и течении перигеморагического отека для оптимального выбора комплексного лечения нетравматических внутримозговых гематом и повышения степени функционального результата.

### Экспериментальные исследования

Изучена динамика морфологии ПГО [14]: а) через 0,5 ч – начало образования спонгиозного слоя, б) через 3 ч – расширение спонгиозного слоя, в) через 6 ч – вокруг внутримозговой гематомы (ВМГ) появляется зона некроза и слой периваскулярных кровоизлияний, спонгиозный слой сохраняется на прежнем уровне, г) через 12 ч – зона некроза и периваскулярных кровоизлияний увеличивается, а спонгиозный слой – уменьшается, д) через 18 ч – расширение спонгиозного слоя, остальное без изменений, е) через 24 ч – расширяется зона периваскулярных кровоизлияний, ж) через 48 ч – все зоны патологических изменений (некроз, периваскулярные кровоизлияния и спонгиозное состояние) распределены равномерно. При объеме кровоизлияния 2 см<sup>3</sup> перифокальный отек распространялся вокруг ВМГ толщиной 5–6 мм. Вокруг ВМГ в аналогичном эксперименте зона перигеморагических изменений была незначительной.

Группа авторов провела исследование ПГО после стереотаксической внутримозговой имплантации крысам гемоглобина, гемина, билирубина и хлорида

железа ( $\text{FeCl}_2$ ). Длительность эксперимента составляла 24 ч [15]. Иммуногистохимическими методами измеряли активность оксигеназы-1 и эффективность ингибирования оксигеназы, тин-протопорфина (инактиватора железа). Результаты исследования показали ведущую роль гемоглобина и продуктов его распада в этиологии ПГО и отека мозга в целом. Дефероксамин оказал существенный противоотечный эффект, но только в высокой дозе (500 мг/кг массы тела), введенной интраперитонеально.

В исследовании Qing и соавт. (2009) при экспериментальных ВМГ у крыс была установлена роль железа во время распада эритроцитов и ключевое значение белка аквапорина-4 (образует водопроводящие каналы в мозговых клетках) в процессе формирования ПГО [16]. Эксперимент длился 14 сут. Пиковые значения ПГО достигались на 3-и сутки и уменьшались после 7-х суток. Иммуногистохимический анализ аквапорина-4 показал активность этого белка в течение всего эксперимента. Максимум активности фиксировали на 3-и–7-е сутки. Использование в качестве лечебного средства дефероксамина, который вводили интраперитонеально через 24 ч после формирования ВМГ, способствовало заметному уменьшению степени ПГО по сравнению с контролем.

На ВМГ у крыс изучали иммуногистологию пораженного участка мозга. Эксперимент показал, что после образования ВМГ вокруг нее формируется воспалительная реакция с освобождением цитотоксических медиаторов, индуцируется лейкоцитарная инфильтрация и активируется микроглия и металлопротеиназы, в том числе металлопротеиназа-9. Эти процессы расценивают как звенья ПГО [5,17].

При интрацеребральном введении эритроцитарной массы содержание воды в мозговой ткани повышается на 3-и сутки, а при введении ионов железа – через 24 ч. Инъекции дефероксамина уменьшают содержание воды в мозговой ткани НВМГ [5,18–22].

Для морфологического изучения ПГО и возможности его лечения был проведен эксперимент [23]. В контрольной группе у 8 крыс спровоцировали развитие ВМГ (0,2 мл крови + 0,1 мл физиологического раствора), в опытной группе ( $n=8$ ) физиологический раствор заменили таким же объемом контрикала с концентрацией 2000 ед/мл. В клинической картине выявлены заметные отличия в пользу лечебного эффекта контрикала. Через 5 сут эксперимент прерывали и проводили гистологическое исследование. Установлено, что:

а) в контрольной группе в геморрагической зоне имели место: периваскулярные кровоизлияния с распространением на 4–5 мм; паретически расширенные сосуды со стазом эритроцитов; периваскулярный отек распространялся на волокна белого вещества; процессы резорбции деструктивной мозговой ткани в виде зернистых шаров; пролиферация клеток макро- и микроглии;

б) в исследуемой группе протяженность зоны перифокального отека не превышала 1,0–1,5 мм; отсутствовали периваскулярные кровоизлияния; отек не распространялся периаксонально; процесс резорбции вещества мозга был более выражен.

В другом эксперименте ВМГ объемом 0,3 мл создавали в обеих группах (по 8 животных в каждой).

Животным опытной группы ежедневно внутримышечно (в/м) вводили 0,1 мл подогретого 10% масляного раствора  $\alpha$ -токоферола (около 50 мг/кг массы тела). Животные контрольной группы получали в/м инъекции физиологического раствора (0,1 мл). Поведение животных и неврологические симптомы подтвердили высокую лечебную ценность  $\alpha$ -токоферола, хотя патоморфологическая картина в группах не отличалась. Препарат не оказывал влияние на перигеморрагическую зону.

Таким образом, экспериментальные исследования показали ведущую роль гемоглобина и продуктов его распада в этиологии и патогенезе ПГО. Изучены основные патоморфологические изменения тканей в области ПГО в течение 48 ч. Определена роль белка аквапорина-4 в процессе образования водопроводящих каналов. Показана лейкоцитарная инфильтрация, активация микроглии и резкое повышение ферментов активности в области ПГО. Оценена терапевтическая активность дефероксамина, локального использования контрикала и в/м применения  $\alpha$ -токоферола.

### **Стадийность перигеморрагического отека**

Острое повреждение мозга при ВМГ вызывает изменение проницаемости в капиллярах. Этот процесс имеет 3 стадии: ионный отек, вазогенный отек и отсроченный вазогенный отек [5,24]. На первой стадии (в первые часы) формируется ионный отек, ГЭБ не поврежден. Ионы натрия проникают через ГЭБ и индуцируют электрический градиент для ионов хлора и осмотический градиент для воды [5,25].

Ретракция мозговой ткани ВМГ создает гидростатическое давление и способствует развитию ионного отека. Гидростатическое давление активирует коагуляционный каскад ВМГ, что вызывает эксудацию плазменных белков в межклеточное пространство. Согласно экспериментальным данным, это создает условия для скопления воды в межклеточном пространстве [5,26].

Вторая стадия ПГО (первые сутки) – вазогенный отек, который характеризуется повреждением ГЭБ и накоплением белков (альбумина, иммуноглобулинов и декстрана) плазмы в межклеточном пространстве. Предложенный механизм изменений проницаемости ГЭБ определяет формирование вазогенного ПГО, что приводит к нарушению обмена ионов кальция, деформации клеток с образованием межэндотелиальных промежутков и ферментной деструкции базальной мембраны [5,25].

Экстравазальные продукты распада и вторичные воспалительные реакции индуцируют ряд патологических факторов, способствующих дальнейшему развитию вазогенного ПГО. В частности тромбин, находящийся в экстравазальных сгустках, активирует микроглию с помощью протеазы рецептора-1 и митоген-активирующей протеинкиназы. Одновременно происходит секреция воспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина- $1\beta$ ), а также анафилотоксина (отвечающего за проницаемость) и мембраноразрушающих комплексов. Инъекции инактиватора тромбина в эксперименте уменьшают степень вазогенного ПГО и лейкоцитарную инфильтрацию [5,18,21,27–37].

Третья стадия ПГО (несколько суток, недели) – отсроченный вазогенный отек, вызванный дегенеративными продуктами распада гемоглобина и эритроцитов. В межклеточном пространстве гемоглобин быстро окисляется до метгемоглобина, который высвобождает молекулы гема, далее образуются свободные ионы железа. Распад эритроцитов и гемоглобина считается относительно медленным процессом, поэтому концентрация ионов железа достигает максимального значения на 3-и сутки после НВМГ [5,18–22].

Продукты распада гемоглобина обладают прямой нейротоксичностью и вызывают окислительное повреждение и реакции свободных радикалов. Далее активируются металлопротеиназы, в том числе металлопротеиназа-9, которая воздействует на базальную мембрану, что приводит к повышению проницаемости ГЭБ [1,5,38,39].

Таким образом, изучена стадийность развития ПГО и патофизиологические реакции, характерные для каждой из стадий. На основе этих данных возможно оптимальное планирование лечебного процесса.

#### Клинические методы диагностики

С помощью перфузионной КТ у 89 пациентов с НВМГ в течение 24 ч от начала заболевания были исследованы: региональный мозговой кровоток, региональный объем крови и среднее транзитное время. Использованы разные анатомические структуры КТ-сканирования: очаг кровоизлияния, ПГО, нормальная мозговая ткань на расстоянии 1 см от края ПГО и соответствующие области неповрежденного контралатерального полушария. Установлено, что все параметры проградентно увеличивались от центра (очага кровоизлияния) к периферии. В очаге кровоизлияния уровень перфузии соответствовал ишемии, в области ПГО – гипоперфузии, а в регионе за пределами ПГО и в контралатеральном полушарии наблюдали гиперемии. В области ПГО уровень регионального мозгового кровотока и регионального объема крови были выше при НВМГ небольшого объема (<20 мл) по сравнению с объемом кровоизлияния >20 мл [40].

По результатам исследования Gould и соавт. (2014) у 73 пациентов в области ПГО были снижены показатели мозгового кровотока ( $38,7 \pm 11,9$  мл/(100 г · мин)), что по сравнению с контралатеральным гомологическим регионом соответствовало гипоперфузии. Небольшая часть (17,0%) области ПГО имела кровоток менее 18 мл/(100 г · мин), что соответствовало порогу ишемии, 6,8% – менее 12 мл/(100 г · мин). Степень повышения исходного артериального давления (150 или 180 мм рт. ст.) не влияла на объем ишемического поражения в области ПГО. Не установлена корреляция между снижением артериального давления и увеличением критических (ишемических) зон области ПГО. Эта закономерность может быть использована при лечении НВМГ [41].

В ранние сроки (не позднее 3 ч от начала НВМГ) с помощью безконтрастной КТ и перфузионной КТ изучена корреляция между маркерами перигеморрагической перфузии (региональный мозговой кровоток, мозговой объем крови и среднее транзитное

время) и распространением ПГО [42]. Исследовали 17 пациентов с НВМГ в возрасте от 38 до 86 лет. Во всех наблюдениях обнаружена резкая редукция перфузионных маркеров в перигеморрагической области при отсутствии разницы между объемом ПГО и областью перфузионной редукции. Объем НВМГ коррелировал с величиной перфузионной редукции.

Изучена корреляция между содержанием ионов железа в НВМГ и объемом ПГО [43]. Авторы обследовали 117 больных с НВМГ методом КТ в динамике в течение первых 7 сут. Средний возраст пациентов составил  $71,92 \pm 11,55$  года. Объем НВМГ и ПГО определяли автоматически по разработанному алгоритму. Денсивность НВМГ (сгустков крови) рассчитывали на томограммах). Среднее значение этого показателя –  $59,7 \pm 3,4$  ЕГ. Средний объем НВМГ –  $4,63 \pm 32,44$  см<sup>3</sup>. С учетом того, что содержание ионов железа в сгустках крови определяет денсивность НВМГ, изучали величину ПГО при разной денсивности. У 59 больных денсивность была >60 ЕГ, у 58 – <60 ЕГ. Авторы пришли к выводу, что чем выше денсивность НВМГ, тем выше содержание ионов железа в сгустках кровоизлияния, что ассоциируется с большим объемом ПГО после НВМГ [43].

У 21 пациента с НВМГ и ПГО был проведен многофакторный анализ результатов магнитно-резонансной томографии (МРТ) (перфузионно-взвешанные и диффузионно-взвешанные изображения (ВИ)) в сочетании с КТ. Объем ПГО измеряли на T2-ВИ МРТ. Средний объем НВМГ по КТ данным составил 26,1 см<sup>3</sup>, а ПГО – 29,7 см<sup>3</sup>. Среднее значение относительного ПГО (объем ПГО: объем НВМГ) –  $0,91 \pm 0,58$ . Перигеморрагическая олигемия имела тесную корреляцию с объемом НВМГ. В области ПГО не обнаружены маркеры ишемии. Увеличение содержания воды в области ПГО происходило за счет фильтрации плазмы через поврежденный ГЭБ [44].

С помощью МРТ в секвенции FLAIR изучали объемы НВМГ и ПГО, а также их соотношения [45]. Были обследованы 27 пациентов с НВМГ объемом от 5 до 100 см<sup>3</sup> (уровень сознания – не ниже 6 баллов по шкале комы Глазго (ШКГ)). Больным проведено 88 МРТ. Во всех наблюдениях первая МРТ была выполнена в течение 24 ч от начала заболевания. По результатам авторов, среднее значение объема НВМГ при первой МРТ составляло 39 см<sup>3</sup>, а ПГО – 46 см<sup>3</sup>. В динамике среднее значение ПГО возросло до 88 см<sup>3</sup>. Объем ПГО резко увеличивался в первые 2 суток, затем этот процесс медленно продолжался в среднем в течение  $12 \pm 3$  сут. Нарастание объема ПГО в первые 48 ч прямо пропорционально коррелировало с ухудшением неврологического статуса. Большие НВМГ индуцировали большой по объему ПГО и наоборот. Многофакторный анализ показал, что объем ПГО ассоциирован с гематологическими факторами, в частности, с гематокритом и количеством тромбоцитов. Более высокий показатель гематокрита задерживал проявление пиковых значений ПГО, а повышенный уровень тромбоцитов способствовал увеличению соотношения объемов ПГО и НВМГ.

В исследовании [46] изучали клиническое значение ПГО. Проводили КТ 220 пациентам с НВМГ в сроки до 2 нед: в первые 24 ч, на 2–3, 4–6, 7–9 и 10–12-е сутки. Клинические результаты оценивали по

модифицированной шкале Rankin: 0–3 балла – удовлетворительный исход (имел место в 83 наблюдениях), 4–6 – неудовлетворительный (в 137). Среднее значение объема НВМГ на момент поступления составило 22,8 см<sup>3</sup>, а ПГО – 22,5 см<sup>3</sup>, достигая пикового значения (38,1 см<sup>3</sup>) на 6–7-е сутки. По результатам многофакторного анализа (ШКГ, локализация и объем НВМГ, пикового объема ПГО и др.) выявлена тесная корреляция между ПГО и ближайшим функциональным результатом, что, по мнению авторов, служит основанием для тщательного лечения ПГО.

С помощью КТ ПГО при НВМГ и его динамику изучили у 139 пациентов. Были исследованы такие показатели ПГО: общий объем, относительный ПГО (общий объем ПГО : объем НВМГ), распространенность ПГО – разница объемов ПГО при поступлении и через 72 ч (интервал между исследованиями). При распространении со скоростью 0,74 мл/ч имел место летальный исход. Функциональный результат легкой степени наблюдали при распространении со скоростью 0,22 мл/ч, высокой степени – при распространении со скоростью 0,02 мл/ч. Распространение ПГО авторы использовали как предиктор исхода [47].

Таким образом, область ПГО характеризуется гипоперфузией. Степень повышения исходного артериального давления не оказывает влияния на объем ишемического поражения ПГО. Не выявлено корреляции между объемом ПГО и областью перфузионной редукции. Повышенная денсивность НВМГ ассоциируется с более расширенным ПГО. Резкое нарастание объема ПГО наблюдается в течение первых 2 сут, что коррелирует с ухудшением неврологического статуса. Процесс медленного нарастания или неизменного состояния объема ПГО продолжается до 12 сут. Выявлена прямо пропорциональная связь между ПГО и ближайшим функциональным результатом.

### Принципы лечения

Исследовано влияние декомпрессивной краниотомии на ПГО при НВМГ [48]. Для этой цели были выделены две группы больных: с декомпрессивной краниоэктомией без удаления НВМГ (n = 11; средний показатель по ШКГ – 7) и консервативным лечением НВМГ (n = 14 наблюдений; средний показатель по ШКГ – 8).

Оценку объема ПГО и НВМГ проводили на компьютерных томограммах по 3D-алгоритму. Величина среднего показателя ПГО через 21 сут у пациентов основной группы увеличилась с 42,9 до 125,6 см<sup>3</sup> (на 192,8%), а в контрольной группе – с 50,4 до 67,2 см<sup>3</sup> (на 33%). Средний объем прооперированного полушария составил 669 см<sup>3</sup> (616–729 см<sup>3</sup>), контралатерального – 513 см<sup>3</sup> (491–529 см<sup>3</sup>), что гораздо меньше. У 8 (73%) больных в основной группе (после краниоэктомии) и у 6 (43%) – в контрольной были благоприятные функциональные исходы (0–4 балла по шкале Rankin). Таким образом, декомпрессивная краниоэктомия без удаления НВМГ значительно увеличивала объем ПГО, но уменьшала дислокационный синдром и повышала степень функционального исхода.

Декомпрессивную краниоэктомию (с удалением НВМГ или без) широко изучают в хирургии НВМГ [48–51].

Теоретически раннее удаление НВМГ позволило бы исключить: нарастание дислокационного синдрома; токсическое воздействие на мозг продуктов распада сгустков крови; вторичное повреждение головного мозга, что уменьшило бы степень объема ПГО [2,5,52–54].

Большое рандомизированное исследование (STICH) показало, что традиционная техника раннего удаления НВМГ ассоциируется с неутешительными результатами. Исключение – пациенты с поверхностными НВМГ с 9–12 баллами по ШКГ, доля которых составляла 2,6% от всего количества больных. Отчасти это объясняется дополнительной операционной травмой мозга с последующим увеличением объема ПГО.

В наши дни предпочтение отдают малоинвазивной нейрохирургии (безрамной или рамной стереотаксической пункции кровоизлияния и его фибринолитической терапии, эндоскопической технике и т.д.), при которой дополнительная операционная травма минимальна, а объем ПГО значительно меньше [1,5,55–58].

В репрезентативном нерандомизированном исследовании при НВМГ подкорковых узлов объемом более 30 мл использование техники малоинвазивной нейрохирургии уменьшило послеоперационную летальность и повысило степень функционального исхода по сравнению с декомпрессивной краниотомией и удалением кровоизлияния [59].

В рамках исследования (MISTIE) было доказано, что удаление более 65% НВМГ вызывает уменьшение объема ПГО в среднем на 10,7 ± 13,9 см<sup>3</sup>, а использование медикаментозного лечения увеличивает объем ПГО на 11,4 ± 9,6 см<sup>3</sup> [5,55]. Другие авторы также подтверждают корреляцию между уменьшением объема НВМГ и объема ПГО [58,60–62].

Консервативное лечение ПГО предусматривает использование: осмодиуретиков (маннита, глицерола, гипертонического раствора натрия хлорида), кортикостероидов (дексаметазона), инактиватора железа (дефероксамина), γ-агонистов и терапевтической гипотермии [5,63–67]. Осмопрепараты создают: гиперосмолярность плазмы, осмотический градиент между интра- и экстрацеллюлярным пространством, перераспределение воды из экстрацеллюлярного пространства в сосудистое русло, уменьшение свободнорадикальных реакций [64,68].

Осмопрепараты уменьшают отек мозга, ПГО и внутричерепное давление, однако имеют ряд побочных эффектов (дисфункция почек, гиповолемия (маннитол), гиперхлоремия (гипертонический солевой раствор)). При нарушении ГЭБ маннитол может вызвать феномен отдачи, что приводит к повторному отеку мозга и повышению внутричерепного давления [5,63,64].

Применение кортикостероидов при вазогенном отеке опухолевого или абсцессного генеза оправдано, однако использование этого класса препаратов при ПГО малоэффективно [5,69,70]. В рандомизированном исследовании дексаметазон не уменьшал летальность по сравнению с контролем (плацебо), но увеличивал количество инфекционных и диабетических осложнений, поэтому при ПГО кортикостероиды не рекомендованы [2,71].

Перспективным средством лечения ПГО в эксперименте считается инактиватор железа дефероксамин, который заметно уменьшает объем ПГО и снижает летальность на животных моделях [5,22]. Начато изучение препарата в клинике, где наряду с его положительными качествами наблюдали осложнения в виде респираторных нарушений [5,72]. Хороший лечебный эффект на ПГО в эксперименте оказывал миноциклин, который уменьшал воспалительные реакции, подавлял рост микроглии, снижал нейротоксичность железа [73–75]. Положительное влияние на ПГО оказывает ряд  $\gamma$ -агонистов (пиоглиазон, финголимод, лираглутид, бортезомиб и др.) [5,76–83].

С помощью терапевтической гипотермии достигают: уменьшения отека мозга и ПГО, кровообращения и метаболизма в зоне ПГО, подавления активности металлопротеиназы-9, которая вызывает повреждение ГЭБ и формирование вазогенного отека, уменьшения реакции оксидативного стресса свободных радикалов, противовоспалительного эффекта [5,67,84–87]. По данным МРТ установлена корреляция между температурой тела и относительным объемом ПГО [4]. Начато клиническое рандомизированное исследование по терапевтической гипотермии пациентов с большими НВМГ. Продолжительность гипотермии составила 10 сут при  $t = 35^{\circ}\text{C}$  [88].

Имеются данные о положительном эффекте ингибитора протеаз контрикала при использовании в комплексное лечение НВМГ (ПГО). Однако при длительном использовании препарата следует учитывать возможные побочные явления: аллергические реакции, артериальную гипотензию, артериальные и венозные тромбозы. Хотя тромбогенные свойства контрикала уместны в хирургии НВМГ в ранние и сверхранние сроки [89–93].

Изучена эффективность энергокорректора, обладающего свойствами антиоксиданта, – цитофлавина при НВМГ. Терапия цитофлавином в комплексном лечении пациентов с НВМГ способствовала повышению степени функционального исхода заболевания с изменением структуры инвалидизации в сторону увеличения доли благоприятного восстановления уже к 21-м суткам заболевания [94].

Таким образом, имеются широкие возможности лечения ПГО и НВМГ: оперативное и/или консервативное лечение. К оперативным методам относятся декомпрессивная краниоэктомия без удаления кровоизлияния; малоинвазивная техника с удалением НВМГ (наиболее предпочтительный вариант); общепринятая техника удаления НВМГ с неоднозначными результатами. Консервативное лечение включает использование осмодиуретиков, перспективного (на стадии изучения) инактиватора железа дефероксамина, энергокорректора – антиоксиданта цитофлавина, а также терапевтическую гипотермию. Неоднозначным препаратом остается ингибитор протеаз контрикал.

### Выводы

Вокруг НВМГ в течение первых суток начинает формироваться ПГО. По данным экспериментальных и клинических исследований, в этиологии ПГО ведущую роль играет распад и деградация продуктов

гемоглобина. В области ПГО происходит ряд патологических реакций и процессов: воспалительные реакции с секрецией цитокининов (фактора некроза опухоли, интерлейкина и анафилоксина); нарушение целостности ГЭБ, скопление белков плазмы в межклеточном пространстве, активация ферментов, в том числе металлопротеиназы-9, окислительное повреждение клеток и реакция свободных радикалов, лейкоцитарная инфильтрация и активация микроглии.

Выделены три стадии развития ПГО: 1-я (в первые часы) – ионный отек, 2-я (в первые сутки) – вазогенный отек, 3-я (несколько суток, недели) – отсроченный вазогенный отек.

Диагностическими методами установлено, что: область ПГО характеризуется гипоперфузией; показатели исходного артериального давления не оказывают влияния на объем ПГО; отсутствует корреляция между объемом ПГО и областью гипоперфузии; повышенная денсивность НВМГ сопровождается расширенным ПГО; резкое нарастание объема ПГО имеет место в первые двое суток, что сочетается с ухудшением неврологического статуса; процесс нарастания объема ПГО продолжается до 12-х суток; выявлена прямая связь между ПГО и ближайшим функциональным исходом.

Имеется широкий спектр лечения ПГО и НВМГ. Из хирургических методов предпочтение отдают малоинвазивной технике. Консервативное лечение включает использование осмодиуретиков, инактиватора железа дефероксамина, антиоксидантов (цитофламин,  $\alpha$ -токоферол), а также ингибиторов протеаз с неоднозначной оценкой эффективности, что требует проведения рандомизированного исследования в отношении ПГО.

### Раскрытие информации

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении любых препаратов, материалов, устройств, методов, использованных в этом исследовании, или результатов, указанных в этой статье.

### References

1. Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets. *Lancet Neurol.* 2012 Aug;11(8):720-31. doi:10.1016/S1474-4422(12)70104-7. Epub 2012 Jun 13. Review. PubMed PMID: 22698888; PubMed Central PMCID: PMC3884550.
2. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, Fung GL, Goldstein JN, Macdonald RL, Mitchell PH, Scott PA, Selim MH, Woo D; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/ American Stroke Association. *Stroke.* 2015 Jul;46(7):2032-60. doi: 10.1161/STR.0000000000000069. Epub 2015 May 28. PubMed PMID: 26022637.
3. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage. A powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke.* 1993 Jul;24(7):987-93. doi:10.1161/01.str.24.7.987. PubMed PMID: 8322400.
4. Mehdiratta M, Kumar S, Hackney D, Schlaug G, Selim M. Association between serum ferritin level and perihematoma edema volume in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2008 Apr;39(4):1165-70. doi:10.1161/

- STROKEAHA.107.501213. Epub 2008 Feb 21. PubMed PMID: 18292378.
5. Kim H, Edwards NJ, Choi HA, Chang TR, Jo KW, Lee K. Treatment Strategies to Attenuate Perihematomal Edema in Patients With Intracerebral Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2016 Oct;94:32-41. doi: 10.1016/j.wneu.2016.06.093. Epub 2016 Jun 29. Review. PubMed PMID: 27373415.
  6. Yang J, Arima H, Wu G, Heeley E, Delcourt C, Zhou J, Chen G, Wang X, Zhang S, Yu S, Chalmers J, Anderson CS; INTERACT Investigators. Prognostic significance of perihematomal edema in acute intracerebral hemorrhage: pooled analysis from the intensive blood pressure reduction in acute cerebral hemorrhage trial studies. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):1009-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007154. Epub 2015 Feb 24. PubMed PMID: 25712944.
  7. Rincon F, Mayer SA. Novel therapies for intracerebral hemorrhage. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Apr;10(2):94-100. Review. doi:10.1097/00075198-200404000-00003. PubMed PMID: 15075717.
  8. Urday S, Beslow LA, Goldstein DW, Vashkevich A, Ayres AM, Battey TW, Selim MH, Kimberly WT, Rosand J, Sheth KN. Measurement of perihematomal edema in intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015 Apr;46(4):1116-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007565. Epub 2015 Feb 26. PubMed PMID: 25721012; PubMed Central PMCID: PMC5340416.
  9. McCourt R, Gould B, Gioia L, Kate M, Coutts SB, Dowlatshahi D, Asdaghi N, Jeerakathil T, Hill MD, Demchuk AM, Buck B, Emery D, Butcher K; ICH ADAPT Investigators. Cerebral perfusion and blood pressure do not affect perihematoma edema growth in acute intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2014 May;45(5):1292-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.003194. Epub 2014 Apr 1. PubMed PMID: 24692481.
  10. Clasen RA, Huckman MS, Von Roenn KA, Pandolfi S, Laing I, Lobick JJ. A correlative study of computed tomography and histology in human and experimental vasogenic cerebral edema. *J Comput Assist Tomogr.* 1981 Jun;5(3):313-27. doi:10.1097/00004728-198106000-00001. PubMed PMID: 7240505.
  11. Peresedov V.V. Differentsirovanoe khirurgicheskoe lechenie netravmaticheskikh supratentorial'nykh vnutrimozgovykh krovoizliyaniy [dissertatsiya]. Moscow (Russia): Burdenko Neurosurgery Institute of the USSR AMS; 1990. Russian.
  12. Shirshov A.V. Supratentorial'nye gipertezivnyye vnutrimozgovyye krovoizliyaniya, oslozhnennyye ostroy obstruktivnoy gidrotsefaliey i proryvam krovi v zheludochkovuyu sistemu [dissertatsiya]. Moscow (Russia): Scientific Research Institute of Neurology of the RAMS; 2006. Russian.
  13. NINDS ICH Workshop Participants. Priorities for clinical research in intracerebral hemorrhage: report from a National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop. *Stroke.* 2005 Mar;36(3):e23-41. DOI: 10.1161/01.STR.0000155685.77775.4c. Epub 2005 Feb 3. Review. PubMed PMID: 15692109.
  14. Suzuki J, Ebina T. Sequential changes in tissue surrounding ICH. In: Pia HW, Langmaid C, Zierski J, editors. *Spontaneous intracerebral haematomas: advances in diagnosis and therapy.* Berlin; New York: Springer-Verlag; 1980. p. 121-128.
  15. Huang FP, Xi G, Keep RF, Hua Y, Nemoianu A, Hoff JT. Brain edema after experimental intracerebral hemorrhage: role of hemoglobin degradation products. *J Neurosurg.* 2002 Feb;96(2):287-93. doi: 10.3171/jns.2002.96.2.0287. PubMed PMID: 11838803.
  16. Qing WG, Dong YQ, Ping TQ, Lai LG, Fang LD, Min HW, Xia L, Heng PY. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of iron overload and aquaporin 4. *J Neurosurg.* 2009 Mar;110(3):462-8. doi: 10.3171/2008.4.JNS17512. PubMed PMID: 19025353.
  17. Gong C, Hoff JT, Keep RF. Acute inflammatory reaction following experimental intracerebral hemorrhage in rat. *Brain Res.* 2000 Jul 14;871(1):57-65. doi:10.1016/s0006-8993(00)02427-6. PubMed PMID: 10882783.
  18. Bodmer D, Vaughan KA, Zacharia BE, Hickman ZL, Connolly ES. The Molecular Mechanisms that Promote Edema After Intracerebral Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2012 Jul;3(Suppl 1):52-61. doi: 10.1007/s12975-012-0162-0. Epub 2012 Apr 12. PubMed PMID: 24323861.
  19. Stokum JA, Gerzanich V, Simard JM. Molecular pathophysiology of cerebral edema. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016 Mar;36(3):513-38. doi: 10.1177/0271678X15617172. Epub 2015 Nov 16. Review. PubMed PMID: 26661240; PubMed Central PMCID: PMC4776312.
  20. Xi G, Keep RF, Hoff JT. Erythrocytes and delayed brain edema formation following intracerebral hemorrhage in rats. *J Neurosurg.* 1998 Dec;89(6):991-6. DOI: 10.3171/jns.1998.89.6.0991. PubMed PMID: 9833826.
  21. Garrett MC, Otten ML, Starke RM, Komotar RJ, Magotti P, Lambiris JD, Rynkowski MA, Connolly ES. Synergistic neuroprotective effects of C3a and C5a receptor blockade following intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2009 Nov 17;1298:171-7. doi: 10.1016/j.brainres.2009.04.047. Epub 2009 May 4. PubMed PMID: 19410563; PubMed Central PMCID: PMC2760685.
  22. Nakamura T, Keep RF, Hua Y, Schallert T, Hoff JT, Xi G. Deferoxamine-induced attenuation of brain edema and neurological deficits in a rat model of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004 pr;100(4):672-8. DOI: 10.3171/jns.2004.100.4.0672. PubMed PMID: 15070122.
  23. Dzenis J. Preoperative pharmacoprotection of patients in coma with nontraumatic intracranial hematoma. In: *Mental recovery after traumatic brain injury: a multidisciplinary approach.* Conference materials; 2-4 July 2008; Moscow, Russia: Burdenko Neurosurgery Institute; 2008. P. 35.
  24. Urday S, Kimberly WT, Beslow LA, Vortmeyer AO, Selim MH, Rosand J, Simard JM, Sheth KN. Targeting secondary injury in intracerebral haemorrhage—perihematomal oedema. *Nat Rev Neurol.* 2015 Feb;11(2):111-22. doi: 10.1038/nrnneurol.2014.264. Epub 2015 Jan 27. Review. PubMed PMID: 25623787.
  25. Simard JM, Kent TA, Chen M, Tarasov KV, Gerzanich V. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications. *Lancet Neurol.* 2007 Mar;6(3):258-68. Review. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70055-8. PubMed PMID: 17303532; PubMed Central PMCID: PMC2725365.
  26. Wagner KR, Xi G, Hua Y, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE, Broderick JP, Brott TG. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematomal white matter. *Stroke.* 1996 Mar;27(3):490-7. doi:10.1161/01.str.27.3.490. PubMed PMID: 8610319.
  27. Fujimoto S, Katsuki H, Ohnishi M, Takagi M, Kume T, Akaike A. Thrombin induces striatal neurotoxicity depending on mitogen-activated protein kinase pathways in vivo. *Neuroscience.* 2007 Jan 19;144(2):694-701. Epub 2006 Nov 2. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2006.09.049. PubMed PMID: 17084034.
  28. Ohnishi M, Monda A, Takemoto R, Matsuoka Y, Kitamura C, Ohashi K, Shibuya H, Inoue A. Sesamin suppresses activation of microglia and p44/42 MAPK pathway, which confers neuroprotection in rat intracerebral hemorrhage. *Neuroscience.* 2013 Mar 1;232:45-52. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.11.057. Epub 2012 Dec 8. PubMed PMID: 23228810.
  29. Ohnishi M, Katsuki H, Izumi Y, Kume T, Takada-Takatori Y, Akaike A. Mitogen-activated protein kinases support survival of activated microglia that mediate thrombin-induced striatal injury in organotypic slice culture. *J Neurosci Res.* 2010 Aug 1;88(10):2155-64. doi: 10.1002/jnr.22375. PubMed PMID: 20175209.
  30. Lei B, Dawson HN, Rouhac-Wilson B, Wang H, Laskowitz DT, James ML. Tumor necrosis factor  $\alpha$  antagonism improves neurological recovery in murine intracerebral hemorrhage. *J Neuroinflammation.* 2013 Aug 20;10:103. doi: 10.1186/1742-2094-10-103. PubMed PMID: 23962089; PubMed Central PMCID: PMC3765285.
  31. Masada T, Hua Y, Xi G, Yang GY, Hoff JT, Keep RF. Attenuation

- of intracerebral hemorrhage and thrombin-induced brain edema by overexpression of interleukin-1receptor antagonist. *J Neurosurg.* 2001 Oct;95(4):680-6. DOI: 10.3171/jns.2001.95.4.0680. PubMed PMID: 11596963.
32. Megyeri P, Abrahám CS, Temesvári P, Kovács J, Vas T, Speer CP. Recombinant human tumor necrosis factor alpha constricts pial arterioles and increases blood-brain barrier permeability in newborn piglets. *Neurosci Lett.* 1992 Dec 14;148(1-2):137-40. doi: 10.1016/0304-3940(92)90823-p. PubMed PMID: 1300486.
  33. Sun Z, Zhao Z, Zhao S, Sheng Y, Zhao Z, Gao C, Li J, Liu X. Recombinant hirudin treatment modulates aquaporin-4 and aquaporin-9 expression after intracerebral hemorrhage in vivo. *Mol Biol Rep.* 2009 May;36(5):1119-27. doi: 10.1007/s11033-008-9287-3. Epub 2008 Jun 24. PubMed PMID: 18574711.
  34. Lee KR, Colon GP, Betz AL, Keep RF, Kim S, Hoff JT. Edema from intracerebral hemorrhage: the role of thrombin. *J Neurosurg.* 1996 Jan;84(1):91-6. DOI: 10.3171/jns.1996.84.1.0091. PubMed PMID: 8613842.
  35. Aslam M, Ahmad N, Srivastava R, Hemmer B. TNF-alpha induced NFkB signaling and p65 (RelA) overexpression repress Cldn5 promoter in mouse brain endothelial cells. *Cytokine.* 2012 Feb;57(2):269-75. doi: 10.1016/j.cyto.2011.10.016. Epub 2011 Dec 3. PubMed PMID: 22138107.
  36. Zheng GQ, Wang XT, Wang XM, Gao RR, Zeng XL, Fu XL, Wang Y. Long-time course of protease-activated receptor-1 expression after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Lett.* 2009 Aug 7;459(2):62-5. doi: 10.1016/j.neulet.2009.05.007. Epub 2009 May 7. PubMed PMID: 19427359.
  37. Bijli KM, Minhajuddin M, Fazal F, O'Reilly MA, Platanias LC, Rahman A. c-Src interacts with and phosphorylates RelA/p65 to promote thrombin-induced ICAM-1 expression in endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 Feb;292(2):L396-404. Epub 2006 Sep 29. PubMed PMID: 17012367.
  38. Katsu M, Niizuma K, Yoshioka H, Okami N, Sakata H, Chan PH. Hemoglobin-induced oxidative stress contributes to matrix metalloproteinase activation and blood-brain barrier dysfunction in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2010 Dec;30(12):1939-50. doi: 10.1038/jcbfm.2010.45. Epub 2010 Mar 31. PubMed PMID: 20354546; PubMed Central PMCID: PMC2903654.
  39. Florczak-Rzepka M, Grond-Ginsbach C, Montaner J, Steiner T. Matrix metalloproteinases in human spontaneous intracerebral hemorrhage: an update. *Cerebrovasc Dis.* 2012;34(4):249-62. doi: 10.1159/000341686. Epub 2012 Oct 10. Review. PubMed PMID: 23052179.
  40. Fainardi E, Borrelli M, Saletti A, Schivalocchi R, Azzini C, Cavallo M, Ceruti S, Tamarozzi R, Chierigato A. CT perfusion mapping of hemodynamic disturbances associated to acute spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuroradiology.* 2008 Aug;50(8):729-40. doi: 10.1007/s00234-008-0402-x. Epub 2008 May 27. PubMed PMID: 18504564.
  41. Gould B, McCourt R, Gioia LC, Kate M, Hill MD, Asdaghi N, Dowlatshahi D, Jeerakathil T, Coutts SB, Demchuk AM, Emery D, Shuaib A, Butcher K; ICH ADAPT Investigators. Acute blood pressure reduction in patients with intracerebral hemorrhage does not result in borderzone region hypoperfusion. *Stroke.* 2014 Oct;45(10):2894-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.005614. Epub 2014 Aug 21. PubMed PMID: 25147326.
  42. Herweh C, Jüttler E, Schellinger PD, Klotz E, Schramm P. Perfusion CT in hyperacute cerebral hemorrhage within 3 hours after symptom onset: is there an early perihemorrhagic penumbra? *J Neuroimaging.* 2010 Oct;20(4):350-3. doi:10.1111/j.1552-6569.2009.00408.x. PubMed PMID: 19686316.
  43. Wagner I, Volbers B, Hilz MJ, Schwab S, Doerfler A, Staykov D. Radiopacity of intracerebral hemorrhage correlates with perihemorrhagic edema. *Eur J Neurol.* 2012 Mar;19(3):525-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03526.x. Epub 2011 Sep 26. PubMed PMID: 21951394.
  44. Butcher KS, Baird T, MacGregor L, Desmond P, Tress B, Davis S. Perihematomal edema in primary intracerebral hemorrhage is plasma derived. *Stroke.* 2004 Aug;35(8):1879-85. Epub 2004 Jun 3. DOI: 10.1161/01.STR.0000131807.54742.1a. PubMed PMID: 15178826.
  45. Venkatasubramanian C, Mlynash M, Finley-Caulfield A, Eynogrn I, Kalimuthu R, Snider RW, Wijman CA. Natural history of perihematomal edema after intracerebral hemorrhage measured by serial magnetic resonance imaging. *Stroke.* 2011 Jan;42(1):73-80. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.590646. Epub 2010 Dec 16. PubMed PMID: 21164136; PubMed Central PMCID: PMC3074599.
  46. Volbers B, Willfarth W, Kuramatsu JB, Struffert T, Dörfler A, Huttner HB, Schwab S, Staykov D. Impact of Perihemorrhagic Edema on Short-Term Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2016 Jun;24(3):404-12. doi: 10.1007/s12028-015-0185-y. PubMed PMID: 26381282.
  47. Urday S, Beslow LA, Dai F, Zhang F, Batty TW, Vashkevich A, Ayres AM, Leasure AC, Selim MH, Simard JM, Rosand J, Kimberly WT, Sheth KN. Rate of Perihematomal Edema Expansion Predicts Outcome After Intracerebral Hemorrhage. *Crit Care Med.* 2016 Apr;44(4):790-7. doi: 10.1097/CCM.0000000000001553. PubMed PMID: 26757167; PubMed Central PMCID: PMC4859217.
  48. Fung C, Murek M, Z'Graggen WJ, Krähenbühl AK, Gautschi OP, Schuch P, Gralla J, Schaller K, Arnold M, Fischer U, Mattle HP, Raabe A, Beck J. Decompressive hemicraniectomy in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2012 Dec;43(12):3207-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.666537. Epub 2012 Oct 30. PubMed PMID: 23111437.
  49. Weiner GM, Lacey MR, Mackenzie L, Shah DP, Frangos SG, Grady MS, Kofke A, Levine J, Schuster J, Le Roux PD. Decompressive craniectomy for elevated intracranial pressure and its effect on the cumulative ischemic burden and therapeutic intensity levels after severe traumatic brain injury. *Neurosurgery.* 2010 Jun;66(6):1111-8; discussion 1118-9. doi: 10.1227/01.NEU.0000369607.71913.3E. PubMed PMID: 20386136.
  50. Güresir E, Vatter H, Schuss P, Oszvald A, Raabe A, Seifert V, Beck J. Rapid closure technique in decompressive craniectomy. *J Neurosurg.* 2011 Apr;114(4):954-60. doi: 10.3171/2009.12.JNS091065. Epub 2010 Jan 29. PubMed PMID: 20113157.
  51. Dzenis YuL, Kupch K, Buivids N. [Combination of internal and external brain decompression due to repeated rupture and thrombosis of aneurysm with intracerebral haematoma: case report]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2015;(4):69-75. Russian. doi: 10.25305/unj.55970.
  52. Aronowski J, Zhao X. Molecular pathophysiology of cerebral hemorrhage: secondary brain injury. *Stroke.* 2011 Jun;42(6):1781-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596718. Epub 2011 Apr 28. Review. PubMed PMID: 21527759; PubMed Central PMCID: PMC 3123894.
  53. Keep RF, Xiang J, Ennis SR, Andjelkovic A, Hua Y, Xi G, Hoff JT. Blood-brain barrier function in intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:73-7. Review. doi: 10.1007/978-3-211-09469-3\_15. PubMed PMID: 19066086.
  54. Han N, Ding SJ, Wu T, Zhu YL. Correlation of free radical level and apoptosis after intracerebral hemorrhage in rats. *Neurosci Bull.* 2008 Dec;24(6):351-8. doi: 10.1007/s12264-008-0711-4. PubMed PMID: 19037320; PubMed Central PMCID: PMC 5552598.
  55. Mould WA, Carhuapoma JR, Muschelli J, Lane K, Morgan TC, McBee NA, Bistran-Hall AJ, Ullman NL, Vespa P, Martin NA, Awad I, Zuccarello M, Hanley DF; MISTIE Investigators. Minimally invasive surgery plus recombinant tissue-type plasminogen activator for intracerebral hemorrhage evacuation decreases perihematomal edema. *Stroke.* 2013 Mar;44(3):627-34. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000411. Epub 2013 Feb 7. PubMed PMID: 23391763; PubMed Central PMCID: PMC4124642.

56. Carvi y Nievas MN. Why, when, and how spontaneous intracerebral hematomas should be operated. *Med Sci Monit.* 2005 Jan;11(1):RA24-31. Review. [cited 2018 March 20]. Available from: <https://www.medscimonit.com/download/index/idArt/13888>. PubMed PMID: 15614203.
57. Thiex R, Rohde V, Rohde I, Mayfrank L, Zeki Z, Thron A, Gilsbach JM, Uhl E. Frame-based and frameless stereotactic hematoma puncture and subsequent fibrinolytic therapy for the treatment of spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Neurol.* 2004 ec;251(12):1443-50. DOI: 10.1007/s00415-004-0554-5. PubMed PMID: 15645342.
58. Carhuapoma JR, Barrett RJ, Keyl PM, Hanley DF, Johnson RR. Stereotactic aspiration-thrombolysis of intracerebral hemorrhage and its impact on perihematoma brain edema. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):322-9. doi: 10.1007/s12028-008-9074-y. PubMed PMID: 18327659; PubMed Central PMC ID: PMC 3138497.
59. Wang GQ, Li SQ, Huang YH, Zhang WW, Ruan WW, Qin JZ, Li Y, Yin WM, Li YJ, Ren ZJ, Zhu JQ, Ding YY, Peng JQ, Li PJ. Can minimally invasive puncture and drainage for hypertensive spontaneous Basal Ganglia intracerebral hemorrhage improve patient outcome: a prospective non-randomized comparative study. *Mil Med Res.* 2014 Jun 1;1:10. doi: 10.1186/2054-9369-1-10. eCollection 2014. PubMed PMID: 25722868; PubMed Central PMCID: PMC4340857.
60. Akhigbe T, Okafor U, Sattar T, Rawluk D, Fahey T. Stereotactic-Guided Evacuation of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: Systematic Review and Meta-Analysis. *World Neurosurg.* 2015 ug;84(2):451-60. doi: 10.1016/j.wneu.2015.03.051. Epub 2015 Apr 7. Review. PubMed PMID: 25862108.
61. Vespa P, McArthur D, Miller C, O'Phelan K, Frazee J, Kidwell C, Saver J, Starkman S, Martin N. Frameless stereotactic aspiration and thrombolysis of deep intracerebral hemorrhage is associated with reduction of hemorrhage volume and neurological improvement. *Neurocrit Care.* 2005;2(3):274-81. DOI: 10.1385/NCC:2:3:274. PubMed PMID: 16159075.
62. Zhou H, Zhang Y, Liu L, Han X, Tao Y, Tang Y, Hua W, Xue J, Dong Q. A prospective controlled study: minimally invasive stereotactic puncture therapy versus conventional craniotomy in the treatment of acute intracerebral hemorrhage. *BMC Neurol.* 2011 Jun 23;11:76. doi: 10.1186/1471-2377-11-76. PubMed PMID: 21699716; PubMed Central PMCID: PMC3142495.
63. Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2012 Jun;18(3):640-54. doi: 10.1212/01.CON.0000415432.84147.1e. Review. PubMed PMID: 22810253.
64. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC 3rd, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011 Mar;39(3):554-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e318206b9be. PubMed PMID: 21242790.
65. Larive LL, Carhuapoma JR. Perihematoma brain metabolism and edema: thus far, an elusive piece of a complex puzzle. *J Neurol Sci.* 2004 Sep 15;224(1-2):1-2. DOI: 10.1016/j.jns.2004.06.014. PubMed PMID: 15450764.
66. Staykov D, Köhrmann M, Unterberg A. [Management of intracerebral hemorrhage: can we still learn something?]. *Nervenarzt.* 2012 Dec;83(12):1569-74. German. doi: 10.1007/s00115-012-3531-8. PubMed PMID: 23180056.
67. Kollmar R, Staykov D, Dörfler A, Schellinger PD, Schwab S, Bardutzky J. Hypothermia reduces perihemorrhagic edema after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2010 Aug;41(8):1684-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.587758. Epub 2010 Jul 8. PubMed PMID: 20616317.
68. Wagner I, Hauer EM, Staykov D, Volbers B, Dörfler A, Schwab S, Bardutzky J. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke.* 2011 Jun;42(6):1540-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.609479. Epub 2011 Apr 21. PubMed PMID: 21512173.
69. Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Sep ;(9): CD000064. doi: 10.1002/14651858.CD000064.pub2. Review. PubMed PMID: 21901674.
70. Gomes JA, Stevens RD, Lewin JJ 3rd, Mirski MA, Bhardwaj A. Glucocorticoid therapy in neurologic critical care. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1214-24. Review. doi: 10.1097/01.ccm.0000166389.85273.38. PubMed PMID: 15942333.
71. Pongvarin N, Bhoopat W, Viriyavejakul A, Rodprasert P, Buranasiri P, Sukondhabant S, Hensley MJ, Strom BL. Effects of dexamethasone in primary supratentorial intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 1987 May 14;316(20):1229-33. doi: 10.1056/NEJM198705143162001. PubMed PMID: 3574383.
72. Yeatts SD, Palesch YY, Moy CS, Selim M. High dose deferoxamine in intracerebral hemorrhage (HI-DEF) trial: rationale, design, and methods. *Neurocrit Care.* 2013 Oct;19(2):257-66. doi: 10.1007/s12028-013-9861-y. PubMed PMID: 23943316; PubMed Central PMCID: PMC3932442.
73. Yenari MA, Xu L, Tang XN, Qiao Y, Giffard RG. Microglia potentiate damage to blood-brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):1087-93. Epub 2006 Feb 23. DOI: 10.1161/01.STR.0000206281.77178.ac. PubMed PMID: 16497985.
74. Chen-Roetling J, Chen L, Regan RF. Minocycline attenuates iron neurotoxicity in cortical cell cultures. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Aug 21;386(2):322-6. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.026. Epub 2009 Jun 10. PubMed PMID: 19523448; PubMed Central PMCID: PMC2782944.
75. Zhao F, Hua Y, He Y, Keep RF, Xi G. Minocycline-induced attenuation of iron overload and brain injury after experimental intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2011 Dec;42(12):3587-93. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.623926. Epub 2011 Oct 13. PubMed PMID: 21998050; PubMed Central PMCID: PMC3226873.
76. Gonzales NR, Shah J, Sangha N, Sosa L, Martinez R, Shen L, Kasam M, Morales MM, Hossain MM, Barreto AD, Savitz SI, Lopez G, Misra V, Wu TC, El Khoury R, Sarraj A, Sahota P, Hicks W, Acosta I, Sline MR, Rahbar MH, Zhao X, Aronowski J, Grotta JC. Design of a prospective, dose-escalation study evaluating the Safety of Pioglitazone for Hematoma Resolution in Intracerebral Hemorrhage (SHRINC). *Int J Stroke.* 2013 Jul;8(5):388-96. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00761.x. Epub 2012 Feb 20. PubMed PMID: 22340518.
77. Lu L, Barfejani AH, Qin T, Dong Q, Ayata C, Waeber C. Fingolimod exerts neuroprotective effects in a mouse model of intracerebral hemorrhage. *Brain Res.* 2014 Mar 25;1555:89-96. doi: 10.1016/j.brainres.2014.01.048. Epub 2014 Feb 3. PubMed PMID: 24502984; PubMed Central PMCID: PMC3994537.
78. Rolland WB, Lekic T, Krafft PR, Hasegawa Y, Altay O, Hartman R, Ostrowski R, Manaenko A, Tang J, Zhang JH. Fingolimod reduces cerebral lymphocyte infiltration in experimental models of rodent intracerebral hemorrhage. *Exp Neurol.* 2013 Mar;241:45-55. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.12.009. Epub 2012 Dec 21. PubMed PMID: 23261767; PubMed Central PMCID: PMC3570752.
79. Fu Y, Hao J, Zhang N, Ren L, Sun N, Li YJ, Yan Y, Huang D, Yu C, Shi FD. Fingolimod for the treatment of intracerebral hemorrhage: a 2-arm proof-of-concept study. *JAMA Neurol.* 2014 Sep;71(9):1092-101. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1065. PubMed PMID: 25003359.
80. Hou J, Manaenko A, Hakon J, Hansen-Schwartz J, Tang J, Zhang JH. Liraglutide, a long-acting GLP-1 mimetic, and its metabolite attenuate inflammation after intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Dec;32(12):2201-10. doi: 10.1038/jcbfm.2012.133. Epub 2012 Sep 12. PubMed PMID: 22968320; PubMed Central PMCID: PMC3519414.
81. Sinn DI, Lee ST, Chu K, Jung KH, Kim EH, Kim JM, Park DK, Song EC, Kim BS, Yoon SS, Kim M, Roh JK. Proteasomal inhibition in intracerebral hemorrhage: neuroprotective and

- anti-inflammatory effects of bortezomib. *Neurosci Res.* 2007 May;58(1):12-8. DOI: 10.1016/j.neures.2007.01.006. Epub 2007 Jan 19. PubMed PMID: 17328981.
82. Zhou ZH, Qu F, Zhang CD. Systemic administration of argatroban inhibits protease-activated receptor-1 expression in perihematomal tissue in rats with intracerebral hemorrhage. *Brain Res Bull.* 2011 Oct 10;86(3-4):235-8. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.07.012. Epub 2011 Jul 22. PubMed PMID: 21803126.
83. Kitaoka T, Hua Y, Xi G, Nagao S, Hoff JT, Keep RF. Effect of delayed argatroban treatment on intracerebral hemorrhage-induced edema in the rat. *Acta Neurochir Suppl.* 2003;86:457-61. doi:10.1007/978-3-7091-0651-8\_94. PubMed PMID: 14753486.
84. Gao D, Ding F, Lei G, Luan G, Zhang S, Li K, Wang D, Zhang L, Dai D. Effects of focal mild hypothermia on thrombin-induced brain edema formation and the expression of protease activated receptor-1, matrix metalloproteinase-9 and aquaporin 4 in rats. *Mol Med Rep.* 2015 Apr;11(4):3009-14. doi: 10.3892/mmr.2014.3111. Epub 2014 Dec 18. PubMed PMID: 25523640.
85. MacLellan CL, Clark DL, Silasi G, Colbourne F. Use of prolonged hypothermia to treat ischemic and hemorrhagic stroke. *J Neurotrauma.* 2009 Mar;26(3):313-23. doi: 10.1089/neu.2008.0580. Review. PubMed PMID: 19216634.
86. Fingas M, Penner M, Silasi G, Colbourne F. Treatment of intracerebral hemorrhage in rats with 12 h, 3 days and 6 days of selective brain hypothermia. *Exp Neurol.* 2009 ep;219(1):156-62. doi: 10.1016/j.expneurol.2009.05.007. Epub 2009 May 13. PubMed PMID: 19445934.
87. Staykov D, Wagner I, Volbers B, Doerfler A, Schwab S, Kollmar R. Mild prolonged hypothermia for large intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2013 Apr;18(2):178-83. doi: 10.1007/s12028-012-9762-5. PubMed PMID: 22864858.
88. Kollmar R, Juettler E, Huttner HB, Dörfler A, Staykov D, Kallmuenzer B, Schmutzhard E, Schwab S, Broessner G; CINCH investigators. Cooling in intracerebral hemorrhage (CINCH) trial: protocol of a randomized German-Austrian clinical trial. *Int J Stroke.* 2012 Feb;7(2):168-72. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00707.x. PubMed PMID: 22264371.
89. Vilenskiy B.S., Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I. [The hemorrhagic form of stroke: cerebral hemorrhage, subarachnoid hemorrhage]. Directory. St. Petersburg: Foliant; 2008. Russian.
90. Aghi M, Ogilvy C, Carter B. Surgical Management of Intracerebral Hemorrhage. In: Quiñones-Hinojosa A, ed. *Schmidek And Sweet's Operative Neurosurgical Techniques: Indications, Methods And Results.* Vol.2. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2012. p.823-836. doi: 10.1016/c2011-1-05132-9.
91. Vilenskiy B.S. [Emergencies in neurology]. St. Petersburg: Foliant; 2006. Russian.
92. Slaughter TF, Greenberg CS. Antifibrinolytic drugs and perioperative hemostasis. *American journal of hematology.* 1997 Sep;56(1):32-6. Review. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8652(199709)56:1<32::AID-AJH7>3.0.CO;2-3. PubMed PMID: 9298865.
93. Dzenis YuL. [Microsurgical removal of non-traumatic intracerebral hematoma cerebral hemispheres]. *Ukrainian Neurosurgical Journal.* 2014;(2):48-54. Russian. doi: 10.25305/unj.51301.
94. Rummyantseva SA, Bolevich SB, Silina EV, Fedin AI. [Antioxidant therapy of hemorrhagic stroke]. Moscow: Meditsinskaya kniga; 2007. Russian.