

*А.И. Хрипун¹, А.Н. Алимов¹, А.Д. Прямиков^{1,2}, А.Б. Миронков^{1,2}, С.А. Асратян²,
Н.В. Петренко², М.В. Абашин¹*

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

¹ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России; ул. Островитянова, 1, Москва, 117997, Российская Федерация;

² ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 12 Департамента здравоохранения г. Москвы»; ул. Бакинская, 26,
Москва, 115516, Российская Федерация

Хрипун Алексей Иванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой;

Алимов Александр Николаевич, доктор мед. наук, профессор;

Прямиков Александр Дмитриевич, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением; e-mail: pryamikov80@rambler.ru;

Миронков Алексей Борисович, канд. мед. наук, доцент, заведующий отделением;

Асратян Саркис Альбертович, канд. мед. наук, заведующий отделением;

Петренко Наталья Владимировна, заведующая отделением;

Абашин Максим Викторович, хирург

Описаны данные современной литературы, касающиеся диагностики и профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (тромбоз глубоких вен голени и тромбоэмболия легочной артерии) у пациентов с геморрагическим инсультом. Приведены противоречивые данные о частоте выявления венозных тромбозов, особенностях ультразвуковой диагностики

и сроках назначения антикоагулянтной терапии в качестве профилактики. Большинство работ указывают на достаточную эффективность и безопасность ранней гепаринопрофилактики венозных тромбоемболических осложнений у больных с геморрагическим инсультом.

Ключевые слова: геморрагический инсульт; венозные тромбоемболические осложнения; ранняя гепаринопрофилактика.

*A.I. Khripun¹, A.N. Alimov¹, A.D. Pryamikov^{1,2}, A.B. Mironkov^{1,2}, S.A. Asratyan²,
N.V. Petrenko², M.V. Abashin¹*

DIAGNOSIS AND PREVENTION OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN PATIENTS WITH HEMORRHAGIC STROKE

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; ulitsa Ostrovityanova, 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

² Municipal Clinical Hospital № 12; ulitsa Bakinskaya, 26, Moscow, 115516, Russian Federation

Khripun Aleksey Ivanovich, MD, DM, Professor, Head of Chair;

Alimov Aleksandr Nikolaevich, MD, DM, Professor;

Pryamikov Aleksandr Dmitrievich, MD, PhD, Associate Professor, Chief of Department; e-mail: pryamikov80@rambler.ru;

Mironkov Aleksey Borisovich, MD, PhD, Associate Professor, Chief of Department;

Asratyan Sarkis Al'bertovich, MD, PhD, Chief of Department;

Petrenko Natal'ya Vladimirovna, Chief of Department;

Abashin Maksim Viktorovich, Surgeon

Described data of modern literature, concerning diagnostic and prevention of venous thromboembolic complications (deep veins thrombosis and pulmonary embolism) at patients with a hemorrhagic stroke. Inconsistent data on the frequency of veins thromboses detection, features of ultrasonic diagnostics and terms of purpose of anticoagulation prevention are provided. The majority of works indicate sufficient efficiency and safety of an early heparin prophylaxis of venous thromboembolic complications at patients with a hemorrhagic stroke.

Key words: hemorrhagic stroke; venous thromboembolic complications; early heparin prophylaxis.

Внутричерепные кровоизлияния при геморрагическом инсульте, разрывах артериальных аневризм и артериовенозных мальформаций, а также при закрытых черепно-мозговых травмах являются одной из наиболее тяжелых форм цереброваскулярной патологии, сопровождающейся высокой летальностью и инвалидизацией. Внутричерепные кровоизлияния (ВЧК), по данным ряда авторов, развиваются примерно у 1–2 млн человек в мире ежегодно [1–3].

Доля геморрагического инсульта среди всех ВЧК варьирует от 14 до 55% [4, 5], а летальность вследствие этого заболевания достаточно высока, колеблясь от 34 до 51% [6, 7]. Смертность в первый месяц от момента возникновения внутримозговой гематомы достигает 30–52% [7, 8], а вести самостоятельную жизнь без посторонней помощи способны лишь 12–39% больных, перенесших геморрагический инсульт [8, 9]. В первый год от момента развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) при геморрагическом инсульте летальность зависит от локализации кровоизлияния: при глубоких гематомах она составляет 51%, при долевых кровоизлияниях – 57%, при кровоизлиянии в мозжечок – 42%, а наибольшая смертность наблюдается при кровоизлиянии в ствол головного мозга, достигая 65% [2]. Примерно в 40% случаев кровоизлияние может распространяться в желудочки головного мозга, что также ухудшает прогноз заболевания [1, 10].

Пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения при геморрагическом инсульте являются одной из групп, наиболее подверженных раз-

витию венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО), к которым относятся тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) [7, 11, 12]. По частоте ВТЭО эта группа пациентов уступает лишь больным с онкологическими заболеваниями, а также пациентам с переломами длинных трубчатых костей и после ортопедических операций [13].

Венозные тромбозы в сочетании с геморрагическим инсультом представляют сложную и до конца не решенную проблему, так как, с одной стороны, отсутствие антикоагулянтной профилактики, как правило, приводит к формированию венозного тромбоза и тромбоемболии легочной артерии, а с другой – имеется риск повторного кровоизлияния на фоне применения антикоагулянтов [2, 11].

Частота развития ТГВ у больных с геморрагическим инсультом, по данным мировой литературы, находится в достаточно широких пределах – от 11 до 75% – и во многом зависит от методики их диагностики [11, 15–18]. По данным G.R. De Freitas и M. Nagayama, встречаемость венозных тромбозов у пациентов с геморрагическим инсультом на стороне гемиплегии достигает 75% [7]. В исследовании W.Z. Ray и соавт., среди 250 пациентов, обследованных по поводу геморрагического инсульта, тромбоз глубоких вен был выявлен у 18% больных, а нефатальная ТЭЛА развилась в 2% случаев [19]. В работе J. Vembenek и соавт. выявляемость ТГВ составила 3% [3]. По данным J.N. Goldstein и соавт., встречаемость ВТЭО составила 7,2% от общего ($n=988$) числа пациентов [15]. В исследовании, проведенном T. Ogata и соавт., частота венозных

тромбозов в течение первых 2 недель от начала заболевания составила 40%, а ТЭЛА была выявлена у 1,9% пациентов [17]. По мнению P.T. Vaitkus и соавт., реальные показатели выявляемости ТГВ и ТЭЛА могут быть намного выше, так как данные осложнения протекают бессимптомно и обнаруживаются только на аутопсии [20]. В работе Ю.В. Рябинкиной и соавт. ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом диагностированы в 69% случаев [18].

У 3–50% больных течение основного заболевания осложняется нефатальной, а в 1,7–5% случаев фатальной тромбоэмболией легочной артерии [3, 21, 22].

В большинстве случаев у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу ТГВ развивается на фоне двигательных и чувствительных нарушений. Частота ТГВ в системе нижней полой вены при гемиплегии достигает 50–75% (обычно в паретичной ноге между 2-ми и 7-ми сутками заболевания), а у 10–20% пациентов с данной патологией диагностируют нефатальную ТЭЛА (обычно между 2-й и 4-й неделями заболевания) [23, 24]. По данным отечественной литературы, ТГВ у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу на стороне тяжелых двигательных нарушений достигает 80% [25–27].

К возникновению ТГВ у пациентов с геморрагическим инсультом предрасполагают многие факторы: определенные возраст, пол, национальная принадлежность, перенесенное нейрохирургическое оперативное вмешательство, патология почек, сердечная недостаточность, уровень сознания [11, 15, 28, 29].

В литературе описаны несколько независимых предикторов развития ВТЭО у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу: плевгии и парезы конечностей [12, 23, 24, 28], длительная иммобилизация [24, 30], гиперкоагуляционное состояние [23, 24], гормональная терапия [31, 32], отсутствие профилактической антикоагулянтной терапии [12, 33]. Так, одни авторы указывают на возраст более 40 лет, гемиплегию или гемипарез конечностей, инфекционные осложнения, установку центрального венозного катетера [16], на уровень D-димера, высокие цифры по шкале NIHSS и женский пол как предикторы риска развития венозных тромбозов [11, 17, 34]. Встречаемость тромбоза резко возрастает в случае выполнения нейрохирургических операций: так, краниотомия по поводу геморрагического инсульта сопровождается 15–40% частотой венозных тромбозов в раннем послеоперационном периоде [35–37].

Из лабораторных методов диагностики венозного тромбоза одним из информативных является определение уровня D-димера с помощью различных методов: количественных, качественных и полукачественных [34, 38, 39]. Однако ряд авторов считают, что увеличение уровня D-димера для диагностики ВТЭО не может быть экстраполировано на пациентов, перенесших геморрагический инсульт,

в первые несколько дней после него из-за низкой специфичности [40, 41].

Основным инструментальным методом диагностики венозного тромбоза является дуплексное ангиосканирование с использованием цветового доплеровского картирования кровотока [38].

Ультразвуковое ангиосканирование (УЗАС) вен нижних конечностей проводится в разные сроки как от момента заболевания, так и от момента поступления в стационар, что приводит к позднему выявлению их тромбоза [3, 42].

Согласно данным V.F. Tapson и соавт., УЗАС вен нижних конечностей выполняли в среднем на 3-и сутки от момента внутримозгового кровоизлияния с последующим контролем на 7-е сутки [43]. J. Vembenek и соавт. всем пациентам с геморрагическим инсультом проводили УЗАС вен нижних конечностей на 3-и и 9-е сутки от момента кровоизлияния, при этом средний интервал между исследованиями составлял 6 сут [3]. В работе T. Ogata и соавт. всем пациентам с острым геморрагическим инсультом УЗАС вен нижних конечностей выполняли на 3-и сутки от начала мозговой симптоматики с последующим контролем через 2 недели [17]. M. Dennis и соавт. провели обследование 2518 пациентов, которым первоначально УЗАС вен нижних конечностей выполняли на 7–10-е сутки от момента геморрагического инсульта и повторяли на 25–30-е сутки от начала заболевания [42].

Среди всех тромбозов глубоких вен лишь 30% имеют клинические проявления, тогда как в остальных случаях при ОНМК по геморрагическому типу тромбозы протекают без какой-либо симптоматики [31]. Такие же данные получили А.Ю. Зубков и соавт.: у каждого третьего пациента с внутримозговыми гематомами венозный тромбоз протекает асимптомно [44]. По данным W.Z. Ray и соавт., у большинства пациентов с ОНМК по геморрагическому типу венозные тромбозы в системе нижней полой вены протекали асимптомно [19].

Дистальный характер тромбозов преобладает у пациентов с геморрагическим инсультом [11, 33]. По данным Г.И. Кунцевича и соавт., изолированное поражение глубоких вен голени наблюдалось у 81% пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультом, при этом основным источником тромбоза в 52% случаев были суральные вены [22]. P.C. Henwood и коллеги обследовали 2593 пациентов с различными нейрохирургическими заболеваниями с целью выявления тромбоза глубоких вен в системе нижней полой вены. Авторы не отметили значимой разницы между дистальным и проксимальным характером тромбоза: 9,7 против 7,4% у пациентов с геморрагическим инсультом [45]. Основной локализацией венозных тромбозов в исследовании, проведенном M. Dermody и соавт., были глубокие вены голени (37,7%), при этом в 13,3% случаев в дальнейшем произошло прогрессирование тромбоза до подколенной вены или бедренно-подвздошного сегмента [33].

По данным К. Kawase и соавт., тромбоз суральных вен развивается в 21% случаев и тромбоз малоперфораторных вен – в 8,1% [11].

Проблеме профилактики ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом посвящено довольно большое количество работ, а проблема лечения венозных тромбозов на фоне геморрагического инсульта далека от окончательного решения. Основными направлениями профилактики венозных тромбозов и тромбоемболических осложнений у данной группы больных являются механические методы, использование прямых антикоагулянтов, а также применение кава-фильтра [46, 47].

Высоким уровнем доказательности (I B) обладают рекомендации по применению перемежающейся пневматической компрессии (ППК) в качестве предупреждения развития ВТЭО у пациентов с интракраниальными кровоизлияниями [2]. В исследовании К. Lacut и соавт. было проведено сравнение двух методов механической профилактики ТЭЛА и венозных тромбозов вен нижних конечностей у больных с внутримозговыми гематомами: эластическая компрессия вен нижних конечностей (1-я группа) и сочетание эластической компрессии с ППК (2-я группа). Сочетание данных методов профилактики привело к снижению частоты венозных тромбозов с 15,9% в 1-й группе и до 4,7% во 2-й группе ($p=0,01$) [47].

Одна из основных нерешенных задач медикаментозной профилактики ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом состоит в сроках назначения прямых антикоагулянтов от момента развития заболевания [14, 32, 33, 44]. По данным иностранной литературы, мнения неоднозначны: риск повторного ВЧК у неоперированных пациентов составляет около 1% в течение 3 мес от первого эпизода кровоизлияния [48], назначение же антикоагулянтов может приводить к двукратному повышению риска рецидива ВЧК [49].

С одной стороны, раннее назначение прямых антикоагулянтов (до 4 сут) может привести к росту исходной гематомы головного мозга [31, 46], с другой – поздняя гепаринопрофилактика (более 4 сут от момента кровоизлияния) приводит к высокой частоте венозных тромбозов и тромбоемболических осложнений [50, 51].

Тем не менее, ряд иностранных авторов сходятся во мнении, что ранняя гепаринопрофилактика ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом оправдана и безопасна [44, 52].

В рекомендациях Американской ассоциации сердца (American Heart Association – АНА) и Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association – АСА) по лечению внутримозговых кровоизлияний сроки начала подкожного введения профилактических доз гепарина определены как 1–4-е сутки от начала заболевания, однако класс рекомендаций и уровень доказательности (класс IIb, уровень доказательности B) являются невысокими [53].

В работе К. Kim и G. Brophy было исследовано влияние гепаринопрофилактики у 3 групп пациентов с ВЧК различной этиологии: нетравматические субарахноидальные кровоизлияния, геморрагические инсульты и черепно-мозговые травмы. Общая частота симптомных венозных тромбозов составила 3,8%, при этом у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу частота ТГВ равнялась 2,9%. Инструментальных данных, указывающих на связь повторного кровоизлияния и гепаринопрофилактики, не получено [16].

Сравнив две группы пациентов, получавших профилактику ВТЭО низкомолекулярными гепаринами (НМГ) (1-я группа, $n=39$) и только эластическую компрессию нижних конечностей (2-я группа, $n=36$), С.В. O'Carroll и соавт. не выявили достоверной разницы в частоте ВТЭО. В 1-й группе пациентов НМГ применяли со 2-х суток от момента кровоизлияния: роста внутримозговой гематомы на 3, 7 и 21-е сутки (по данным КТ головного мозга) не отмечено. Расширение внутримозговой гематомы до гепаринопрофилактики было выявлено через 24 ч от момента поступления в стационар в 1-й группе у 6 больных, а во 2-й группе – у 3 пациентов [4].

По данным L.J. Kappelle, эластическая компрессия не может быть рекомендована в качестве профилактики, так как не показала эффекта в предупреждении развития ТГВ и ТЭЛА. При этом в качестве антикоагулянтной профилактики венозных тромбозов автор рекомендует назначать нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярный гепарин на 3–4-е сутки от момента кровоизлияния [54].

I.C. Kiphuth и соавт. показали, что назначение низкомолекулярных гепаринов 97 пациентам с геморрагическим инсультом через 36 ч от момента заболевания не сопровождалось развитием фатальной ТЭЛА. Ни у одного пациента не было зафиксировано значимого (более 33%) прогрессирования объема исходной гематомы, лишь у 2 больных по данным компьютерной томографии имело место умеренное увеличение объема первичного кровоизлияния на 22,4 и 20,9% [46]. При анализе лечения 75 пациентов с внутримозговыми гематомами, проведенного D.N. Orken и соавт., выявлено, что профилактические дозы низкомолекулярного гепарина (эноксипарин натрия 40 мг/сут) в первые 48 ч (1-я группа) или эластическая компрессия нижних конечностей (2-я группа) ни в одном случае не привели к расширению первичной гематомы, контроль за которой проводили на 3, 7 и 21-е сутки в обеих группах с помощью компьютерной томографии. Асимптомные тромбозы развились у 4 (5,3%) пациентов (3 в группе с гепаринопрофилактикой и 1 с эластической компрессией, $p=1$). Раннее (в первые 48 ч) назначение профилактических доз низкомолекулярного гепарина не приводит к увеличению объема гематомы и должно быть рекомендовано, по мнению авторов, для предупреждения ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом [55].

В работе М. Paciaroni и соавт. были проанализированы результаты профилактики ВТЭО у 1000 пациентов с геморрагическим инсультом. По сравнению с немедикаментозными методами профилактики (эластическая компрессия, прерывистая перемежающаяся пневматическая компрессия) применение прямых антикоагулянтов (эноксипарин натрия в дозе 40 мг/сут) на 3-и сутки от момента кровоизлияния было связано с достоверным снижением частоты ТЭЛА (2,9 против 1,7%, $p=0,01$), достоверным уменьшением частоты ТГВ (4,2 против 3,3%, $p=0,36$) и летальности (с 20,9 до 16,1% случаев, $p=0,07$). По частоте расширения объема внутримозговой гематомы (8 против 4%, $p=0,45$) достоверной разницы также не отмечено [21]. Сравнивая лечение больных, получавших эноксипарин в дозе 20 мг/сут ($n=232$), и пациентов, которым не назначали антикоагулянты ($n=175$), S. Tetri и соавт. получили следующие результаты: частота тромбозов и тромбозмболических осложнений в группе, получавших эноксипарин натрия, составила 3%, а в группе без медикаментозной профилактики – 2%. Значимый рост внутримозговой гематомы в группах зафиксирован в 9 и 7% случаев соответственно [32]. В работе М. Wasay и соавт. проведен сравнительный анализ профилактики ВТЭО у 458 пациентов с ОНМК по геморрагическому типу. Первая группа ($n=200$) получала нефракционированный гепарин в дозе 2500–5000 ЕД/сут, во 2-й группе ($n=258$) в качестве профилактики использовали только эластическую компрессию. Венозный тромбоз развился у 1 пациента во 2-й группе и ни в одном случае в группе пациентов, получавших гепарин ($p=0,18$). У 1 больного в 1-й группе зафиксировано увеличение объема первичной гематомы, не приведшее к летальному исходу. Системные геморрагические осложнения, несмотря на низкие дозы прямых антикоагулянтов, возникли у 7 (14%) пациентов, получавших гепарин. Летальность была достоверно выше во 2-й группе пациентов по сравнению с больными 1-й группы: 20 против 12% ($p=0,02$) [52]. По данным других авторов, назначение профилактических доз гепарина не сопровождалось повышением летальности из-за увеличения объема внутримозговой гематомы [32].

На безопасность антикоагулянтной профилактики указано в работе Т. Wu и соавт., в которой проанализированы результаты профилактики 73 пациентов с внутримозговой гематомой с прорывом или без прорыва в желудочковую систему. Эноксипарин натрия (40 мг/сут) вводили 50 (69%) пациентам, нефракционированный гепарин (5000 ЕД 2–3 раза в сутки) 20 (27%) больным и дальтепарин натрия (5000 ЕД/сут) 3 (4%) пациентам. Нефракционированный или низкомолекулярный гепарин назначали на 2-4-е сутки от начала заболевания. Всем пациентам измеряли объем внутримозговой гематомы до и после окончания применения прямых антикоагулянтов. Рост кровоизлияния отмечен лишь у 2 (2,7%) пациентов. По мнению авторов, раннее под-

кожное введение гепарина не ассоциировано со значимым ростом объема внутримозговой гематомы [12].

Отдельные работы посвящены эффективности применения кава-фильтра в профилактике ТЭЛА у пациентов с ОНМК при геморрагическом инсульте [5, 29]. Так, А. J. Ghanim и соавт. сравнили риск развития ВТЭО в двух группах пациентов с геморрагическим инсультом и опухолями головного мозга. В 1-й группе ($n=39$) имплантировали кава-фильтр, во 2-й ($n=39$) в качестве профилактики назначали антикоагулянты. Медиана выживаемости в 1-й группе составила 21 неделю, тогда как у пациентов 2-й группы – 11 недель ($p=0,177$). Имплантация кава-фильтра приводила к достоверному уменьшению риска развития ВТЭО ($p=0,18$). Авторы сделали вывод, что ни госпитальная, ни общая летальность достоверным различием в 2 группах не обладали, хотя были выявлены признаки того, что имплантация кава-фильтра улучшает ближайшие результаты лечения у этих больных [29]. В. Somarouthu и соавт. показали, что имплантация кава-фильтра безопасна и эффективна в предупреждении тромбозмболических осложнений у «неврологических» пациентов, хотя симптомные ТЭЛА и венозные тромбозы после имплантации кава-фильтра возникли в 16 и 15% случаев соответственно [5].

Вариабельность частоты ВТЭО у пациентов с геморрагическим инсультом обусловлена, по всей вероятности, различными методами как диагностики, так и профилактики, что свидетельствует о крайне противоречивых данных относительно безопасности, эффективности и целесообразности проведения медикаментозной профилактики у пациентов с ОНМК по геморрагическому типу. А так как все большее количество работ свидетельствует о достаточно высокой эффективности и безопасности применения антикоагулянтов в профилактике венозных тромбозов и тромбозмболических осложнений при геморрагическом инсульте, требуется проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Qureshi A.I., Tuhim S., Broderick J.P. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1450–60.
2. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 116 (16): 391–413.
3. Bembenek J., Karlinski M., Kobayashi A. et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32: 1: 96–102.
4. O'Carroll C.B., Capampangan D.J., Aguilar M.I. et al. What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2011; 17: 4: 232–35.

5. Somarouthu B., Yeddula K., Wicky S. et al. Long-term safety and effectiveness of inferior vena cava filters in patients with stroke. *J. Neurointerv. Surg.* 2011; 3: 2: 141–6.
6. Shiber J.R., Fontane E., Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am. J. Emerg. Med.* 2010; 28 (3): 331–3.
7. De Freitas G.R., Nagayama M. Deep venous thrombosis after intracerebral hemorrhage, gender and ethnicity: a challenge for therapeutic approaches. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 320–1.
8. Zia E., Engstrom G., Svensson P.J. et al. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40: 3567–73.
9. Van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J. et al. 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; 9: 167.
10. Skidmore C.T., Andrejsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2002; 13: 281–8.
11. Kawase K., Okazaki S., Toyoda K. et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 4: 313–9.
12. Wu T.C., Kasam M., Harun N. et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke.* 2011; 42: 3: 705–9.
13. Torbicki A., van Beek E.J.R., Charbonnier B. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 16: 1301–36.
14. Niemi T., Silvasti-Lundell M., Armstrong E. et al. Janus face of thromboprophylaxis in patients with high risk for both thrombosis and bleeding during intracranial surgery: report of five exemplary cases. *Acta Neurochir. (Wien).* 2009; 151: 10: 1289–94.
15. Goldstein J.N., Fazen L.E., Wendell L. et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2009; 10: 1: 28–34.
16. Kim K.S., Brophy G.M. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2009; 11: 1: 28–33.
17. Ogata T., Yasaka M., Wakugawa Y. et al. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2008; 272: 1–2: 83–6.
18. Рябинкина Ю.В., Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Гнедовская Е.В., Проказова П.Р. Проблемы профилактики венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений при тяжелом инсульте. *Флебология.* 2015; 1: 35–9.
19. Ray W.Z., Strom R.G., Blackburn S.L. et al. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2009; 110: 5: 1010–4.
20. Vaitkus P.T., Leizorovicz A., Cohen A.T. et al. Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 76–9.
21. Paciaroni M., Agnelli G., Venti M. et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 5: 893–8.
22. Кунцевич Г.И., Максимова М.Ю., Попова Л.А. и др. Тромбоз вен нижних конечностей в динамике острых нарушений мозгового кровообращения. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2012; 18 (2): 77–81.
23. Kelly J., Rudd A., Lewis R.R. et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke. A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004; 35: 2320–6.
24. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet.* 2007; 369 (9570): 1347–55.
25. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. *Флебология.* 2010; 1 (Прил.).
26. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. М.: Планида; 2012.
27. Цивкина Л.П., Варавская Ю.В. Частота и виды внечерепных тромбозов у больных гематогенными тромбофилиями с ранними ишемическими инсультами. *Проблемы клинической медицины.* 2007 (Прил.); 121–2.
28. Chaichana K.L., Pendleton C., Jackson C. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in adult patients undergoing for brain tumors. *Neuro. Res.* 2013; 35: 2: 206–11.
29. Ghanim A.J., Daskalakis C., Eschelman D.J. et al. A five-year, retrospective, comparison review of survival in neurosurgical patients diagnosed with venous thromboembolism and treated with either inferior vena cava filters or anticoagulants. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2007; 24: 3: 247–54.
30. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004; 126: 338S–400S.
31. Savić D., Savić L. Vein thromboembolism prevention in stroke patients. *Med. Pregl.* 2010; 63: 3–4: 220–6.
32. Tetri S., Hakala J., Juvela S. et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral hemorrhage. *Thromb. Res.* 2008; 123: 2: 206–12.
33. Dermody M., Alessi-Chinetti J., Iafrati M.D. et al. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53: 5: 1309–15.
34. Delgado P., Alvarez-Sabín J., Abilleira S. et al. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006; 67: 1: 94–8.
35. Andre C., de Freitas G.R., Fukujima M.M. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 21–32.
36. Browd S.R., Ragel B.T., Davis G.E. et al. Prophylaxis for deep vein thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurg. Focus.* 2004; 17 (4): E1.
37. Hillbom M., Eriola T., Sotaniemi K. et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 84–92.
38. Савельев В.С. Флебология. М.: Медицина; 2001.
39. Kuwashiro T., Toyoda K., Oyama N. et al. High plasma D-dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2012; 3: 205–9.
40. Takano K., Yamaguchi T., Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke.* 1992; 23: 194–8.
41. Becker D.M., Philbrick J.T., Bachhuber T.L. et al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 939–46.
42. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J. et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1958–65.
43. Tapson V.F., Carroll B.A., Davidson B.L. et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1043–66.
44. Zubkov A.Y., Wijdicks E.F. Deep venous thrombosis prophylaxis in cerebral hemorrhage. *Rev. Neurol. Dis.* 2009; 6 (1): 21–5.
45. Henwood P.C., Kennedy T.M., Thomson L. et al. The incidence of deep vein thrombosis detected by routine surveillance ultrasound in neurosurgery patients receiving dual modality prophylaxis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32: 2: 209–14.

46. Kiphuth I.C., Staykov D., Köhrmann M. et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 2: 146–50.
47. Lacut K., Bressollette L., Le Gal G. et al. VICTORIAH (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute Hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005; 65: 6: 865–9.
48. Baily R.D., Hart R.G., Benavente O. et al. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2001; 56: 773–7.
49. Eckman M.H., Rosand J., Knudsen K.A. et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke.* 2003; 34: 7: 1710–6.
50. Iorio A., Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2327–32.
51. Lederle F.A., Zylla D., MacDonald R. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 602–15.
52. Wasay M., Khan S., Zaki K.S. et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008; 58: 7: 362–4.
53. Morgenstern L.B., Hemphill J.C., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010; 41: 9: 2108–29.
54. Kappelle L.J. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2011; 13: 6: 629–35.
55. Orken D.N., Gulay Kenangil G., Ozkurt H. et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist.* 2009; 15: 329–31.
9. Van Asch C.J., Luitse M.J., Rinkel G.J. et al. 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; 9: 167.
10. Skidmore C.T., Andrefsky J. Spontaneous intracerebral hemorrhage: epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2002; 13: 281–8.
11. Kawase K., Okazaki S., Toyoda K. et al. Sex difference in the prevalence of deep-vein thrombosis in Japanese patients with acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 4: 313–9.
12. Wu T.C., Kasam M., Harun N. et al. Pharmacological deep vein thrombosis prophylaxis does not lead to hematoma expansion in intracerebral hemorrhage with intraventricular extension. *Stroke.* 2011; 42: 3: 705–9.
13. Torbicki A., van Beek E.J.R., Charbonnier B. et al. Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism. Task force on pulmonary embolism, European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2000; 16: 1301–36.
14. Niemi T., Silvasti-Lundell M., Armstrong E. et al. Janus face of thromboprophylaxis in patients with high risk for both thrombosis and bleeding during intracranial surgery: report of five exemplary cases. *Acta Neurochir (Wien).* 2009; 151: 10: 1289–94.
15. Goldstein J.N., Fazen L.E., Wendell L. et al. Risk of thromboembolism following acute intracerebral hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2009; 10: 1: 28–34.
16. Kim K.S., Brophy G.M. Symptomatic venous thromboembolism: incidence and risk factors in patients with spontaneous or traumatic intracranial hemorrhage. *Neurocrit. Care.* 2009; 11: 1: 28–33.
17. Ogata T., Yasaka M., Wakugawa Y. et al. Deep venous thrombosis after acute intracerebral hemorrhage. *J. Neurol. Sci.* 2008; 272: 1–2: 83–6.
18. Ryabinkina Yu.V., Piradov M.A., Maksimova M.Yu., Gnedovskaya E.V., Prokazova P.R. The problems pertaining to the prophylaxis of venous thromboembolism following severe stroke. *Flebologiya.* 2015; 1: 35–9 (in Russian).
19. Ray W.Z., Strom R.G., Blackburn S.L. et al. Incidence of deep venous thrombosis after subarachnoid hemorrhage. *J. Neurosurg.* 2009; 110: 5: 1010–4.
20. Vaitkus P.T., Leizorovicz A., Cohen A.T. et al. Thromboprophylaxis Study Group. Mortality rates and risk factors for asymptomatic deep vein thrombosis in medical patients. *Thromb. Haemost.* 2005; 93: 76–9.
21. Paciaroni M., Agnelli G., Venti M. et al. Efficacy and safety of anticoagulants in the prevention of venous thromboembolism in patients with acute cerebral hemorrhage: a meta-analysis of controlled studies. *J. Thromb. Haemost.* 2011; 9: 5: 893–8.
22. Kuntsevich G.I., Maksimova M.Yu., Popova L.A. et al. Vein thrombosis of the lower extremities in the dynamics of stroke. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya.* 2012; 18 (2): 77–81 (in Russian).
23. Kelly J., Rudd A., Lewis R.R. et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke. A prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke.* 2004; 35: 2320–6.
24. Sherman D.G., Albers G.W., Bladin C. et al. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomized comparison. *Lancet.* 2007; 369 (9570): 1347–55.
25. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. *Flebologiya.* 2010; 1 (Appl.) (in Russian).
26. Russian clinical recommendations for diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications. Moscow: Planida; 2012 (in Russian).
27. Tsiukina L.P., Varavskaya Yu.V. The frequency and types is extracerebral thrombosis in patients with early hematogenous thrombophilia ischemic stroke. *Problemy klinicheskoy meditsiny.* 2007 (Appl.); 121–2 (in Russian).

References

1. Qureshi A.I., Tuhrim S., Broderick J.P. et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1450–60.
2. Broderick J., Connolly S., Feldmann E. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults: 2007 update: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation.* 2007; 116 (16): 391–413.
3. Bembek J., Karlinski M., Kobayashi A. et al. Early stroke-related deep venous thrombosis: risk factors and influence on outcome. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32: 1: 96–102.
4. O'Carroll C.B., Capampangan D.J., Aguilar M.I. et al. What is the effect of low-molecular weight heparin for venous thromboembolism prophylaxis compared with mechanical methods, on the occurrence of hemorrhagic and venous thromboembolic complications in patients with intracerebral hemorrhage? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2011; 17: 4: 232–35.
5. Somarouthu B., Yeddula K., Wicky S. et al. Long-term safety and effectiveness of inferior vena cava filters in patients with stroke. *J. Neurointerv. Surg.* 2011; 3: 2: 141–6.
6. Shiber J.R., Fontane E., Adewale A. Stroke registry: hemorrhagic vs ischemic strokes. *Am. J. Emerg. Med.* 2010; 28 (3): 331–3.
7. De Freitas G.R., Nagayama M. Deep venous thrombosis after intracerebral hemorrhage, gender and ethnicity: a challenge for therapeutic approaches. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 320–1.
8. Zia E., Engstrom G., Svensson P.J. et al. Three-year survival and stroke recurrence rates in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2009; 40: 3567–73.

28. Chaichana K.L., Pendleton C., Jackson C. et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolisms in adult patients undergoing for brain tumors. *Neurol. Res.* 2013; 35: 2: 206–11.
29. Ghanim A.J., Daskalakis C., Eschelmann D.J. et al. A five-year, retrospective, comparison review of survival in neurosurgical patients diagnosed with venous thromboembolism and treated with either inferior vena cava filters or anticoagulants. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2007; 24: 3: 247–54.
30. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest.* 2004; 126: 338S–400S.
31. Savić D., Savić L. Vein thromboembolism prevention in stroke patients. *Med. Pregl.* 2010; 63: 3–4: 220–6.
32. Tetri S., Hakala J., Juvela S. et al. Safety of low-dose subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after primary intracerebral haemorrhage. *Thromb. Res.* 2008; 123: 2: 206–12.
33. Dermody M., Alessi-Chinetti J., Iafrati M.D. et al. The utility of screening for deep venous thrombosis in asymptomatic, non-ambulatory neurosurgical patients. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53: 5: 1309–15.
34. Delgado P., Alvarez-Sabín J., Abilleira S. et al. Plasma D-dimer predicts poor outcome after acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2006; 67: 1: 94–8.
35. Andre C., de Freitas G.R., Fukujima M.M. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 21–32.
36. Browd S.R., Ragel B.T., Davis G.E. et al. Prophylaxis for deep vein thrombosis in neurosurgery: a review of the literature. *Neurosurg. Focus.* 2004; 17 (4): E1.
37. Hillbom M., Eriola T., Sotaniemi K. et al. Enoxaparin vs heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol. Scand.* 2002; 106: 84–92.
38. Savel'ev V.S. Phlebology. Moscow: Meditsina; 2001 (in Russian).
39. Kuwashiro T., Toyoda K., Oyama N. et al. High plasma D-dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis.* 2012; 3: 205–9.
40. Takano K., Yamaguchi T., Uchida K. Markers of a hypercoagulable state following acute ischemic stroke. *Stroke.* 1992; 23: 194–8.
41. Becker D.M., Philbrick J.T., Bachhuber T.L. et al. D-dimer testing and acute venous thromboembolism. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 939–46.
42. Dennis M., Sandercock P.A., Reid J. et al. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 1958–65.
43. Tapson V.F., Carroll B.A., Davidson B.L. et al. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (3): 1043–66.
44. Zubkov A.Y., Wijdicks E.F. Deep venous thrombosis prophylaxis in cerebral hemorrhage. *Rev. Neurol. Dis.* 2009; 6 (1): 21–5.
45. Henwood P.C., Kennedy T.M., Thomson L. et al. The incidence of deep vein thrombosis detected by routine surveillance ultrasound in neurosurgery patients receiving dual modality prophylaxis. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2011; 32: 2: 209–14.
46. Kipphuth I.C., Staykov D., Köhrmann M. et al. Early administration of low molecular weight heparin after spontaneous intracerebral hemorrhage. A safety analysis. *Cerebrovasc. Dis.* 2009; 27: 2: 146–50.
47. Lacut K., Bressollette L., Le Gal G. et al. VICTORIAH (Venous Intermittent Compression and Thrombosis Occurrence Related to Intra-cerebral Acute Hemorrhage) Investigators. Prevention of venous thrombosis in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2005; 65: 6: 865–9.
48. Baily R.D., Hart R.G., Benavente O. et al. Recurrent brain hemorrhage is more frequent than ischemic stroke after intracranial hemorrhage. *Neurology.* 2001; 56: 773–7.
49. Eckman M.H., Rosand J., Knudsen K.A. et al. Can patients be anticoagulated after intracerebral hemorrhage? A decision analysis. *Stroke.* 2003; 34: 7: 1710–6.
50. Iorio A., Agnelli G. Low-molecular-weight and unfractionated heparin for prevention of venous thromboembolism in neurosurgery: a meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 2327–32.
51. Lederle F.A., Zylla D., MacDonald R. et al. Venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized medical patients and those with stroke: a background review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 602–15.
52. Wasay M., Khan S., Zaki K.S. et al. A non-randomized study of safety and efficacy of heparin for DVT prophylaxis in intracerebral haemorrhage. *J. Pak. Med. Assoc.* 2008; 58: 7: 362–4.
53. Morgenstern L.B., Hemphill J.C., Anderson C. et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2010; 41: 9: 2108–29.
54. Kappelle L.J. Preventing deep vein thrombosis after stroke: strategies and recommendations. *Curr. Treat. Options. Neurol.* 2011; 13: 6: 629–35.
55. Orken D.N., Gulay Kenangil G., Ozkurt H. et al. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in patients with acute intracerebral hemorrhage. *Neurologist.* 2009; 15: 329–31.

Поступила 04.05.2014