

**Сосудистый спазм при субарахноидальных кровоизлияниях
вследствие разрыва артериальных аневризм головного мозга:
этиология, патогенез**

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений при разрывах артериальных аневризм является сосудистый спазм. В результате сосудистого спазма развивается ишемия мозга, приводящая к ухудшению состояния больных, а зачастую и к летальным исходам. Представлен анализ данных литературы, посвященных изучению этиологии, патогенеза сосудистого спазма, возникающего после субарахноидальных кровоизлияний. Ключевые слова: артериальные аневризмы головного мозга, хирургическое лечение, сосудистый спазм, ишемия мозга.

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что хирургическое лечение артериальных аневризм является сложной и до конца не решенной проблемой сосудистой нейрохирургии [4,7,8]. По данным Kassel N.F. и Drake C.G. [16,17], в США ежегодно отмечается до 28 тысяч случаев субарахноидальных кровоизлияний из мешотчатых аневризм или, другими словами – 12 случаев на 100 тысяч населения. Из их числа около 10 тыс. человек умирает после первого кровоизлияния, а оставшиеся 18 тыс. госпитализируются для дальнейшего лечения. Из числа госпитализированных – 8 тыс. умирают по разным причинам, таким как рецидив кровоизлияния (3 тыс.), сосудистый спазм (3 тыс.), прочие осложнения (2 тыс.). В результате, лишь 36% от общего числа (10 тыс. человек) в большей или меньшей степени имеют возможности вернуться к полноценной жизни.

Хорошо известно, что динамизм клинической картины геморрагического периода разрыва артериальных аневризм зависит от многих патогенетических факторов, которые возникают не одновременно после кровоизлияния, а развиваются постепенно в различные сроки геморрагического периода. Именно поэтому была определена четкая фазность течения, выделены три фазы патологического процесса: начальная (острейшая), развернутая и фаза исхода [1]. Для первой фазы основным патологическим состоянием является внутричерепная гипертензия. Длительность этой фазы составляет первые двое суток после кровоизлияния. В развернутой фазе ведущими патологическими состояниями становятся сосудистый спазм, внутричерепная гипертензия, гидроцефалия. Под фазой исхода подразумевается завершение геморрагического периода, она развивается в разные сроки в зависимости от тяжести поражения головного мозга.

Итак, основными патологическими состояниями геморрагического периода являются: внутричерепная гипертензия, гидроцефалия, нарушение гемостаза, приводящие к повторным кровоизлияниям, сосудистый спазм. Внутричерепная гипертензия, развивающаяся в геморрагический период АА, обусловлена как самим кровоизлиянием, так и внутричерепными гематомами, ишемией мозга, гидроцефалией, отеком мозга. Частота внутричерепной гипертензии приближается к 100%.

Гидроцефалия может развиваться в любой из трех фаз геморрагического периода. Факторами, влияющими на этот процесс, являются наличие сгустков крови в базальных цистернах, внутричерепные гематомы, сосудистый спазм, дислокация ствола головного мозга и др. Различают острую гидроцефалию, формирующуюся в первые часы после кровоизлияния и хроническую, которая развивается через 5-10 суток после разрыва аневризмы. Частота этого патологического состояния по данным разных авторов составляет от 13% до 78,9%. Хроническая гидроцефалия наблюдается у 7-19% больных [5,9].

Нарушениям гемостаза, а именно синдрому локального внутрисосудистого свертывания, придается ведущее значение среди причин, способствующих повторным кровоизлияниям. Частота повторных геморрагий по данным разных авторов колеблется от 14% до 44%, в среднем составляет 26,5%. При этом резко повышается и частота тяжелых клинико-анатомических форм повторных кровоизлияний и летальность среди больных, перенесших повторные разрывы аневризмы [14].

Одним из наиболее частых и тяжелых осложнений геморрагического периода внутричерепных артериальных аневризм является сосудистый спазм (СС). В результате СС развивается ишемия мозга, приводящая к ухудшению состояния больных, а зачастую и к летальным исходам. Результаты хирургического лечения больных с сосудистым спазмом в геморрагический период остаются неудовлетворительными [11,12].

Различия в частоте выявляемости спазма зависят от методики проведения ангиографии, количества исследований, отсутствия общепринятых критериев в оценке спазма. По данным кооперативных исследований, в которых приняли участие 68 нейрохирургических центров 16 стран, у более чем 3500 больных с субарахноидальными кровоизлияниями (САК) сосудистый спазм был у 33,5% и являлся основной причиной ухудшения состояния или летального исхода. Повторные кровотечения из артериальных аневризм (АА), традиционно считавшиеся основным фактором ухудшения состояния или смерти, отмечены в два раза реже – в 17,3%. Среди больных, госпитализированных в стационар, СС и ишемия мозга явились причиной смерти или ухудшения состояния в 14% [18]. Согласно исследованиям Maurice-Williams [19], ишемия мозга после разрыва АА возникает в 33%, а инфаркт мозга является причиной смерти в 13-17%. По данным Testa et al. [22] ишемия мозга вследствие СС является основной причиной смерти в течение первой недели после САК, составляя 79% в структуре летальности.

История изучения этой проблемы СС начинается с 1951 года, Esker и Riemenschneider [13] впервые описали ангиографическую картину сужения сосудов мозга после разрыва аневризм и определили подобные изменения как “спазм” сосудов. Таким образом, на протяжении многих лет существовала точка зрения, что вазоспазм – это лишь функциональное нарушение в сосудистой стенке, результат длительного сокращения ее гладкомышечных волокон вследствие воздействия вазоактивных веществ, содержащихся в крови: гемоглобина, оксигемоглобина, серотонина, гистамина [21]. Дальнейшие исследования показали, что СС характеризуется рядом патофизиологических и морфологических изменений в сосудах головного мозга, мозговой ткани и его оболочек [10, 15]. Однако остается не ясным, является ли СС нормальной или

патологической реакцией на САК, результат ли это сосудодвигательных нарушений или морфологической перестройки сосудистой стенки.

Существует и обсуждается несколько различных теорий патогенеза сосудистого спазма, возникающие в ответ на геморрагию из аневризмы:

- сокращение гладкомышечных клеток в стенках артерий головного мозга в ответ на воздействие вазоактивных веществ [21];

- нарушение соотношения простагландин-тромбоксан А₂, наличие оксигемоглобина в ликворе и, как следствие, повреждение спазмолитической функции артерий [23];

- разрастание гладкомышечных клеток и фибробластов в стенках артерий (за счет накопления коллагеновых волокон в матриксе) [26];

- иммунная реакция на повреждение среднего и эндотелиального слоев артерий [20].

- перекисное окисление липидов в ответ на воздействие вазоактивных веществ и следующая после этого цепь повреждений, передающихся от клетки к клетке в стенке сосуда [25].

Рассматриваются и другие варианты, такие как механическая компрессия сосудов, воспалительные процессы в их стенке.

Несмотря на большое число работ, затрагивающих эту проблему, вопрос об этиологии и патогенезе СС остается по-прежнему неясным.

Экспериментальные исследования и клинические наблюдения позволили выделить несколько фаз этого патологического состояния или первичный и вторичный “спазм” [6]. Первичный “спазм” (или острая фаза (первые сутки после кровоизлияния) имеет рефлекторную природу, развивается в первые часы после кровоизлияния, характеризуется сокращением гладкомышечных волокон. Вторичный “спазм” (подострая, длящаяся до 14 суток и хроническая фаза, наступающая после 2 недель) является результатом гуморальных (химических) воздействий. Кровь, заполняющая субарахноидальные щели и цистерны подвергается превращениям, среди которых выделяются реакции ограниченного протеолиза (limited proteolysis), в результате чего образуются биологически активные вещества. Они влияют на сосудистую стенку, вызывая вазоконстрикторную реакцию, резистентную к медикаментозному воздействию и проходящую три периода: период становления (1 неделя после разрыва аневризмы), период максимальных проявлений (2 неделя), период разрешения (3 неделя).

R. Towart [24], основываясь на результатах многочисленных исследований, в патогенезе СС выделил три группы факторов:

1) вызывающие спазм – серотонин и его метаболиты, катехоламины, гистамин, ангиотензин, вазопрессин, простагландины и тромбоксан А₂;

2) способствующие развитию спазма артерий – продукты распада эритроцитов, тромбин, продукты распада фибриногена, простагландины, тромбоксан А₂, гистамин, серотонин и калий;

3) усиливающие спазм за счет повышения чувствительности вазоконстрикторов сосудов мозга – вследствие активации симпатической нервной системы, повышении содержания калия в ЦСЖ, наличия компонентов крови, вазоконстрикторов в ЦСЖ, присутствие ангиотензина и продуктов распада фибриногена.

В последнее время к перечисленным добавляют фактор роста, выделенный из активированных тромбоцитов, и эндотелин.

Однако многие из перечисленных факторов не могут оказывать длительное воздействие на стенку сосуда из-за недостаточной концентрации их в ЦСЖ или относительно небольшого полупериода жизни. Из этого следует, что чем большее количество крови находится в ЦСЖ, тем выше вероятность развития спазма, что подтверждается в клинике.

Сосудистый спазм включает в себя первоначальное сужение просвета артерий в ответ на САК, связанное с сокращением гладкомышечных клеток (первые часы и сутки после разрыва аневризмы) и сужение просвета артерий, обусловленное воздействием сгустка крови и продуктов его распада, в основе которого лежит изменение структуры гладкомышечных клеток и эндотелия, развитие фиброза сосудистой стенки за счет изменений количества коллагена, пролиферация и миграция миофибробластов, а также качественные изменения коллагена миофибробластами. Некоторые изменения при сосудистом спазме могут быть описаны как воспалительная реакция в ответ на САК. Все описанные изменения приводят к сужению просвета артерий и последующей ишемии мозговой ткани.

Наиболее общие представления о патогенезе сосудистого спазма таковы (В.В. Крылов и соавт., 2000) [3]:

- 1) сосудистый спазм является обязательным признаком САК после разрыва аневризмы и развивается всегда при базальном кровоизлиянии;
- 2) распространённость спазма и степень сужения артерий обусловлена количеством сгустков крови, расположенных вокруг артерий головного мозга, а также длительностью воздействия сгустков крови и продуктов её распада на артериальную стенку;
- 3) имеются закономерности в возникновении спазма – первоначальное сужение артерий возникает в ответ на САК (первые часы и сутки после разрыва аневризмы), затем сужение артерий является следствием воздействия продуктов распада крови на артериальную стенку (через несколько дней после разрыва аневризмы);
- 4) большая часть выделенных индукторов спазма обладает потенцирующим сократительным эффектом, сократительный эффект зависит от наличия концентрации и взаимодействия индукторов спазма в ЦСЖ и их сорбции на различных компонентах сосудистой стенки;
- 5) сужение просвета артерий, ангиографически определяемое как сосудистый спазм, предполагает структурные изменения эндотелия, гладкомышечных клеток, количественных и качественных изменений коллагена, развитие фиброза артериальной стенки;
- 6) патоморфология сосудистого спазма приводит к выраженным изменениям упруго-эластических свойств артерий;
- 7) качественные и количественные структурные изменения артерий головного мозга определяют локализацию и степень выраженности нарушений мозгового кровообращения и ишемии мозга.

Сосудистый спазм, развивающийся после САК, приводит к значительным структурным изменениям практически всех элементов сосудистой стенки и нейронов коры головного мозга в зоне ишемии. Отмечается повреждение и слущивание эндотелиального покрытия. Изменения внутренней эластической

мембраны характеризуются неравномерностью толщины, отеком, диссоциацией фибриллярного и аморфного компонентов. Среди гладкомышечных клеток артерий отмечается некроз, апоптоз и увеличение секреторной активности. Кроме этого, отмечается пролиферация миоэпителиальных клеток, их миграция в интиму и в сторону адвентиции. Совместно с фибробластами и макрофагами миоэпителиальные клетки принимают участие в модификации коллагенового каркаса артерий, которая заключается в появлении разволокнения пучков фибрилл и исчезновении их спирального скручивания и формировании немускульных сил контракции.

Указанные изменения сопровождаются нарушением каркасности артерий, изменением их упруго-эластических свойств и приводят к значительному уменьшению просвета сосуда.

Литература

1. Зубков Ю.Н., Иванова Н.Е., Никифоров Б.М., Березин В.Н. Оценка тяжести состояния больных с разорвавшимися артериальными аневризмами сосудов головного мозга. Анатомическая форма кровоизлияния и фазность течения геморрагического периода: Метод. рекомендации. – Л.: ЛНХИ им. А.Л.Поленова, 1989. – 15с.
2. Коршунов Д.Г., Музлаев Г.Г., Хатхе М.К., Мацко М.А. Эффективность внутрипросветной ангиопластики в лечении больных с артериальным спазмом в геморрагическом периоде артериальных аневризм / Нейрохирургия. – 2003. - № 1. – С. 23-26.
3. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга / Нейрохирургия. – 2000. - № 3. – С 4-13.
4. Крылов В.В., Лебедев В.В.. Принципы организации хирургического лечения больных с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями / Вопросы нейрохирургии. – 2002. - № . – С. 62-65.
5. Крылов В.В., Эддин А.А., Шарифулин Ф.А., Синякова О.Г. Гидроцефалия и ее значение при раннем хирургическом лечении аневризм головного мозга / Вопросы нейрохирургии. – 1994. - № 3. – С. 5-9.
6. Медведев Ю.А. От аневризмы к аневризматической болезни / Очерки по патологии нервной системы / Под ред. Медведева Ю.А., Мацко Д.Е. – СПб., 1996. – С. 95-109.
7. Олешкевич Ф.В., Скороход А.А., Мойсеенок А.Г. Нейропротекторный эффект производных пантотеновой кислоты при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга // Журнал теоретической и клинической медицины / Ташкент, 2000, № 3, С.232-233.
8. Олешкевич Ф.В., Федулов А.С. Современное комплексное лечение сосудистых нейрохирургических заболеваний / Актуальные проблемы биологии и медицины: Сб. научн. тр. сотр. МГМИ. – Минск, 1994, Т. 1. – С. 68 – 73.
9. Acerbi G., Pien A., Caciagli P. Timing of aneurism surgery and angiography, based on transcranial Doppler evaluation of cerebral vasospasm and clinical condition // Cerebral Vasospasm. – Amsterdam, 1993. - P. 369-373.
10. Clower B.R., Yamamoto Y., Cain L. et.al. Endothelial injury following experimental subarachnoid hemorrhage in rats: effects on brain blood flow // Anat. Rec. – 1994. - Vol. 204. - P. 101-104.

11. Dorch N.W.C. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1: Incidence and effects // J. Clin. Neurosc. - 1994. - Vol.1, N1. - P. 19-26.
12. Dorch N.W.C. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 2: Management // J. Clin. Neurosc. - 1994. - Vol.1, N2. - P. 78-91.
13. Ecker A., Reimenschneider P.A. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms // J. Neurosurg.- 1951. - Vol. 8. - P. 660-667.
14. Fudjii Y., Takeuchi S., Sasaki O. et al. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage // J. of Neurosurg. -1996. – Vol.84. № 1.- P.35-42.
15. Hasui K., Bernanke D.M., Smith R.R., Parent A.D. Analysis of the cerebrospinal fluid in cerebral vasospasm: HPL detection of peptide components in CSF from vasospasm patients // Progr. of the 67th An. Meet. of the Am. Ass. Of the Neurol. surg. – 1995. – P.77.
16. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C., et al. The international cooperative study on the timing of the aneurysm surgery. Part 1: Overall management results // - J. of Neurosurg. - 1990. - Vol.73, №1. - P.18-36.
17. Kassell N.F., Torner J.C., Haley E.C., et al. The international cooperative study on the timing of the aneurysm surgery. Part 2: Surgical results // - J. of Neurosurg. - 1990. - Vol.73, №1. - P.37-43.
18. Kassell N.F., Haley J.C., Apperson-Hansen C. et al. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate patients with aneurysm subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia and New Zeland // J. of Neurosurg. – 1996. – Vol. 84, №2. – P. 221-228.
19. Maurice-Williams R.S. Ruptured intracranial aneurysms has the incidence of early rebleeding been over-estimated // J. Neurol., Neurosurg., Psychiatr. – 1982. - Vol. 45, № 9. - P. 774-779.
20. Ogihara K., Ohmoto T., Watanabe S. et al. Quantitative immunocytochemical localization of endothelin infeline cerebral artery after subarachnoid hemorrhage // Progr. of the 67th An. Meet. of the Am. Ass. of the Neurol. surg. - 1995. - P. 22-27.
21. Peterson J.W. Erythrocytes, hemoglobin and vasospasm: a brief review // Cerebral vasospasm. - Amsterdam, 1993. - P. 187-190.
22. Testa C., Andreoli A., Limoni P. et al. Overall results in 304 consecutive patients with acute spontaneous subarachnoid haemorrhage // Surg. Neurol. – 1985. - Vol. 24. - P. 377-389.
23. Tokyoshi K., Ohnishi T., Nil Y. Efficacy and toxicity of thromboxane synthetase inhibitor for cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage // Surg. Neurol. – 1999 . - Vol. 36. - P. I 112-118.
24. Towart R. The pathophysiology of cerebral vasospasm and pharmacological approaches to its management // Acta neurochir. - 1982. - Vol. 63. - P. 253-258.
25. Weir B. The pathophysiology of cerebral vasospasm // Brit. J. of Neurosurg. - 1995. - № 9. - P. 375-390
26. Yamamoto Y., Bernanke D.H., Smith R.R. Accelerated non-muscle contraction after subarachnoid hemorrhage: cerebrospinal fluid testing in culture model // Neurosurg. - 1990. - Vol. 27. - P. 921-928.