

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Варюхина Мария Дмитриевна

Пролонгированное интрацистернальное введение блокаторов кальциевых каналов
для профилактики и лечения церебрального вазоспазма у пациентов
с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями

3.1.10. Нейрохирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук,
профессор Элиава Шалва Шалвович

Москва – 2024

Оглавление

Введение.....	4
Глава 1 Мировой опыт применения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии (обзор литературы).....	11
1.1 Эпидемиология аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии.....	11
1.2 Патогенез церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии	13
1.3 Диагностика и клинические проявления церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии	18
1.4 Основные направления профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии	20
1.5 Хирургические аспекты профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии. Интратекальное и интрацистернальное применение блокаторов кальциевых каналов	22
1.6 Резюме к главе 1.....	29
Глава 2 Характеристика материала и методов исследования	32
2.1 Общая характеристика клинического материала	32
2.2 Неврологическая симптоматика	37
2.3 Данные КТ-исследований головного мозга.....	39
2.4 Данные ТКДГ	42
2.5 Хирургическое вмешательство	43
2.6 Группа контроля	48
2.7 Оценка исходов лечения пациентов	51
2.8 Статистический анализ данных	51
Глава 3 Результаты исследования	53
3.1 Характеристика режимов интрацистернальной инфузии	53
3.2 Динамика неврологического статуса пациентов	57
3.3 Динамика по данным КТ-исследований головного мозга	61

3.4 Динамика церебрального вазоспазма по данным ТКДГ и ЦАГ.....	66
3.5 Исходы.	76
3.6 Сравнение с ретроспективной группой	92
3.7 Клинические наблюдения	97
Глава 4 Обсуждение результатов исследования	106
Заключение	113
Выводы	121
Практические рекомендации	123
Список сокращений.....	125
Список использованной литературы.....	127
Приложение А Оценка тяжести состояния пациентов по шкале Hunt-Hess*	142
Приложение Б КТ-шкала базальных субарахноидальных кровоизлияний по С.М.Fisher	143
Приложение В Основные работы, посвященные интратекальному и интрацистернальному применению никардипина для профилактики и лечения ЦВС	144
Приложение Г Шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)	146
Приложение Д Модифицированная шкала Рэнкина	147
Приложение Е Шкала исходов Глазго	148
Приложение Ж Результаты лечения пациентов в остром периоде аСАК на примере опыта ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России	149

Введение

Актуальность темы

Среди всех причин нетравматических субарахноидальных кровоизлияний наиболее частой причиной является разрыв аневризмы церебральных артерий [43, 73, 93]. Более, чем у 70% пациентов, перенесших аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (аСАК), развивается церебральный вазоспазм, который примерно в 40% случаев проявляется клинически в виде отсроченного неврологического дефицита [26, 27, 36].

Эффективного и надежного метода профилактики и лечения вазоспазма и его последствий до настоящего времени не существует, что обуславливает необходимость поиска новых решений данной проблемы.

Одним из наиболее распространенных и общепризнанных методов профилактики и лечения вазоспазма является применение блокаторов медленных кальциевых каналов (нимодипин, никардипин, верапамил и другие) [5, 6, 9, 34, 48, 70, 88, 100, 110, 113]. Эффективность этих препаратов подтверждена многими исследованиями, а их относительная безопасность и доступность для многих стационаров нейрохирургического профиля способствует их широкому использованию. Наиболее часто эти препараты используют в таблетированных и внутривенных формах, однако в последние годы исследуется возможность их внутриартериального и интратекального (интрацистернального) применения.

Показано, что количество крови, излившейся в арахноидальное пространство, имеет прямую связь с вероятностью возникновения церебрального вазоспазма (шкала Fisher) [35]. При этом широкое вскрытие арахноидальных цистерн и эвакуация сгустков крови во время микрохирургических операций клипирования аневризм, по данным литературы, благоприятно влияет на прогноз у таких пациентов [8, 17, 18, 20, 54, 75, 87, 118]. Считается, что интратекальное введение препаратов может усилить антиспазматический эффект, однако, данный метод введения и его эффективность изучены недостаточно [9, 45, 48, 113].

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2017 года накоплен опыт применения интрацистеральной пролонгированной инфузии верапамила у пациентов с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями, что на сегодняшний день представляет собой единственную серию таких пациентов в мировой практике. Анализ накопленного опыта позволяет обобщить основные характеристики методики, оценить профиль её безопасности, а также изучить её влияние на частоту и выраженность церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и церебральной ишемии, а также на ближайшие и отдаленные исходы лечения пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В мировой литературе имеются сведения об интратекальном и интрацистеральном применении вазоактивных препаратов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма, однако применение пролонгированной интрацистеральной инфузии, в том числе, на примере использования верапамила, у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм другими исследователями не описано.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния путем применения методики пролонгированного интрацистерального введения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии.

Задачи исследования

1. Разработать методику пролонгированного интрацистерального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга.

2. Оценить динамику церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга при использовании пролонгированного интрацистернального введения блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

3. Оценить безопасность методики пролонгированного интрацистернального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

4. Оценить исходы лечения пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния, которым проводилось пролонгированное интрацистернальное введение блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

Научная новизна

Впервые разработана и описана оригинальная методика пролонгированной интрацистернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга.

Проведен анализ частоты развития и динамики церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и отсроченной церебральной ишемии в случае применения методики с профилактической и лечебной целью.

Проведен анализ профиля безопасности методики пролонгированной интрацистернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов

на примере использования верапамила в сравнении с ретроспективной группой пациентов.

Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов применения изучаемой методики.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная и описанная методика применения пролонгированного интрацестернального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аСАК после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга используется в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России наряду с прочими подходами к лечению данной категории пациентов.

Оценены частота развития и динамика церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и отсроченной церебральной ишемии в случаях применения методики с профилактической и лечебной целью, а также ближайшие и отдаленные результаты применения методики и функциональные исходы лечения пациентов.

Изучен профиль безопасности методики применения пролонгированного интрацестернального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга на примере использования верапамила.

Результаты, положения и выводы диссертации используются для проведения дальнейших научных исследований на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также в лекционных курсах при обучении ординаторов, аспирантов и в рамках курсов повышения квалификации специалистов по специальности «нейрохирургия».

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования является анализ

пациентов, которым было выполнено микрохирургическое клипирование аневризм головного мозга в остром периоде аСАК и выполнялось пролонгированное интрацистернальное введение блокатора кальциевых каналов (верапамила) для профилактики или лечения церебрального вазоспазма мая 2017 года по апрель 2020 года. В исследование вошли ретроспективные данные, а также данные, полученные проспективно в результате когортного наблюдательного неинтервенционного исследования. Был выполнен подбор ретроспективной группы для возможности сравнения основной и контрольной групп исследования. В ходе исследования применялись общенаучные методы обобщения, дедукции, описательного и сравнительного статистического анализа, применялись методы псевдорандомизации, графические и табличные приемы визуализации данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика пролонгированной интрацистернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила продемонстрировала эффективность в качестве метода профилактики выраженного распространенного церебрального вазоспазма у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга в тех случаях, когда ее начинали до развития церебрального вазоспазма, при этом эффективность методики в отношении профилактики отсроченной церебральной ишемии требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

2. Большинству пациентов при применении методики пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила для лечения развившегося церебрального вазоспазма требовалось дополнительное интраартериальное введение верапамила в связи с устойчивым нарастанием церебрального вазоспазма, в том числе дистального характера, в связи с чем эффективность методики в качестве самостоятельного метода лечения церебрального вазоспазма требует дальнейшего изучения.

3. При исследовании безопасности методики статистически достоверно не

отмечалось увеличения количества геморрагических, инфекционных, ликвородинамических осложнений и симптоматической эпилепсии, а также неблагоприятных функциональных исходов по сравнению с группой контроля.

4. Применение методики пролонгированной интрацистеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила позволяет достичь высокой частоты благоприятных исходов и низких показателей летальности у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени после клипирования аневризм сосудов головного мозга.

Достоверность и обоснованность научных положений

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, тщательный и всесторонний анализ клинико-рентгенологических данных, особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, современные методы статистической обработки материала свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Полученные выводы и рекомендации сделаны на основе результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются в практической работе 3 нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации были доложены и обсуждены на: конференциях «Сосудистые эксперты – 2019» (Москва, 17-18 октября 2019г.), «Современные принципы диагностики и лечения нейрохирургических заболеваний» (Москва, 16–20 мая 2022г.), «Актуальные вопросы хирургического лечения геморрагического инсульта» (Москва, 22 марта

2023г.), «Сосудистые эксперты – 2023» (Москва, 6-7 апреля 2023г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Сосудистая нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 20.10.2023 года (протокол № 7/23).

Личный вклад соискателя

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в определении целей и задач исследования; в анализе опубликованных ранее работ по теме диссертационного исследования; в лечении пациентов, в том числе участия в нейрохирургических операциях в качестве ассистента; в анализе и научном обосновании полученных результатов, формулировке выводов; в формулировании выводов и практических рекомендаций; в подготовке публикаций результатов диссертационного исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 4 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования России, и 1 глава в монографии.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 7 приложений. Она изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 32 таблицами. Список литературы содержит 125 источников, из которых 8 – отечественных и 117 – зарубежных.

Глава 1 Мировой опыт применения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии (обзор литературы)

1.1 Эпидемиология аневризматических субарахноидальных кровоизлияний, церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии

Субарахноидальное кровоизлияние в результате разрыва аневризмы церебральных артерий является самым часто встречающимся среди нетравматических САК, и на его долю приходится, по разным данным, до 80–85% всех нетравматических субарахноидальных кровоизлияний [43, 73, 93].

Частота возникновения аСАК в настоящее время в мире значительно различается в зависимости от региона, возрастной группы и пола пациентов. Согласно систематическому обзору литературы о мировой распространенности субарахноидальных кровоизлияний, опубликованному Etminan с соавт. в 2019 году, в последние десятилетия отмечается тенденция к снижению частоты аСАК. По состоянию на 1980 год частота их выявления составляла 10,2 случая на 100 000 населения в год, в то время как к 2010 году этот показатель снизился до 6,1 [31].

Увеличение доступности нейровизуализации, возросшие объемы хирургической помощи при аневризмах вне стадии разрыва и борьба с факторами риска аСАК внесли свой вклад в снижение частоты возникновения кровоизлияний. В то же время частота САК в РФ на протяжении многих лет остается неизменной и варьирует от 6 до 16 на 100 тыс. населения, и ежегодно САК диагностируют не менее, чем у 18 тыс. человек [4].

Пик аСАК приходится на возрастную группу 50–60 лет. По сравнению с ишемическим инсультом и внутримозговыми кровоизлияниями, аСАК – более «молодая» форма инсульта, что сказывается на показателе преждевременно утраченных лет полноценной жизни [20, 43, 73].

Аневризматические САК сопровождаются высокими показателями инвалидизации и смертности: по данным мета-анализа Huang с соавт. (2002), 12,4%

пациентов погибают в первые минуты после аСАК, не дождавшись медицинской помощи [53].

Среди выживших основными причинами смерти в остром периоде аСАК являются повторный разрыв аневризмы, церебральный вазоспазм (ЦВС) и отсроченные осложнения [60, 94]. Риск повторного кровоизлияния диктует основополагающий принцип лечения пациентов в остром периоде САК: максимально раннее выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока [2].

Хирургическое вмешательство является необходимой мерой по спасению пациента, однако в остром периоде оно всегда сопряжено с высокими рисками инвалидизации и смертности, особенно если вынужденно выполняется на фоне развившихся осложнений. Одним из таких грозных осложнений – церебральному вазоспазму и вторичной отсроченной ишемии – подвержено около трети всех пациентов, перенесших аСАК; у половины из них впоследствии регистрируются ишемические очаги в веществе головного мозга, а общая частота ангиографически выявляемого вазоспазма в остром периоде аСАК составляет около 70% (по данным различных публикаций, от 50 до 90%) [26, 27, 36].

С момента ангиографического подтверждения церебрального вазоспазма Ecker and Riemenschneider в 1951 году, в мировой литературе появилось множество работ, посвященных исследованию роли ЦВС в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [29]. Долгое время ЦВС считался главной причиной формирования отсроченной церебральной ишемии, однако благодаря рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию CONSCIOUS, это предположение было подвергнуто сомнению: согласно результатам исследования, снижение степени ЦВС влияло на исходы лечения пациентов и частоту формирования ишемии незначительно, или же не влияло на них вовсе [82]. Это обстоятельство привело к пересмотру гипотезы о вазоспазме как единственной причине развития отсроченной церебральной ишемии и укрепило теорию о мультифакторной природе ее развития в остром периоде аСАК.

К настоящему моменту мировым медицинским сообществом проделана колоссальная научная и клиническая работа, разработаны протоколы лечения

пациентов в остром периоде аСАК, что позволило снизить послеоперационную летальность до 8–14% [60, 92, 96]. Однако, несмотря на достигнутые успехи, проблемы профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии все еще не имеют эффективного решения.

1.2 Патогенез церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии

Патофизиологические механизмы, способные приводить к церебральному вазоспазму и ишемии, запускаются уже в момент аСАК [18, 39, 101, 103, 104]. При разрыве аневризмы излившаяся кровь вызывает резкий подъем внутричерепного давления и влечет за собой снижение церебральной перфузии вплоть до полной остановки церебрального кровотока. Если в ближайшие 10 минут ишемическую фазу не сменяет фаза реперфузии, гибель больного неизбежна [105, 108]. Такое состояние, называемое глобальной транзиторной ишемией («transient global ischemia»), клинически проявляется утратой сознания в момент кровоизлияния и может осложняться рефлекторными нарушениями сердечной деятельности.

Потеря сознания в момент аСАК – важный маркер транзиторной глобальной ишемии и крайне неблагоприятный фактор дальнейшего течения острого периода аСАК [112]. В первые часы аСАК острая гидроцефалия и интракраниальные гематомы могут приводить к нарастанию масс-эффекта. Воздействие на структуры гипоталамо-гипофизарной системы в момент аСАК вызывает симпатическую гиперактивацию с возможным последующим развитием нейрогенного отека легких, стрессовой кардиомиопатии и системной воспалительной реакции [36]. Выраженность системной воспалительной реакции достигает своего пика в первые 24–48 часов после аСАК, и коррелирует с неблагоприятным исходом [84].

В настоящее время принято разделять осложнения острого периода аСАК на ранние и отсроченные. Под термином «раннее повреждение головного мозга» («early brain injury») в современной литературе объединяют ряд патологических состояний, осложняющих течение острого периода в первые 72 часа после аСАК в качестве реакции на перенесенную транзиторную глобальную ишемию [39]. В

результате раннего повреждения головного мозга у 3% пациентов ишемические очаги могут формироваться уже в первые четверо суток после кровоизлияния [122].

В основе раннего повреждения головного мозга лежат различные патофизиологические механизмы; прежде всего, к ним относятся: спазм микроциркуляторного русла, коагулопатия и микротромбозы, нарушение проницаемости гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) с последующим развитием отека мозга и возникновением воспалительной реакции в центральной нервной системе (ЦНС), окислительный стресс, распространяющаяся корковая деполяризация и гибель нейронов в результате некроза или апоптоза [10, 38].

В отличие от крупных артерий, которые, как правило, не подвергаются спазму в первые 3–4 суток САК, в микроциркуляторном русле возможно развитие раннего мозаичного спазма [36]. Согласно исследованиям, выполненным при помощи позитронно-эмиссионной томографии у больных с аСАК, более, чем в половине случаев участки мозговой ткани со сниженной перфузией не сопровождались значительным спазмом крупных артерий [24, 89].

В результате нарушения регуляции церебрального кровотока выработка эндотелина-1 (ЕТ-1) и других вазоконстрикторных субстанций превалирует над синтезом оксида азота II (NO) и прочих вазодилататоров, что приводит к микроциркуляторному спазму и нарушению тканевой перфузии. Эти процессы начинаются уже через 20 минут после кровоизлияния и способны сохраняться на протяжении 14 суток [16, 58, 62]. В дальнейшем к микроциркуляторному спазму присоединяется спазм крупных артерий, который провоцируется мощным воздействием продуктов распада крови; так, экспериментальная аппликация оксигемоглобина способна вызывать вазоконстрикцию артериол уже через 5 минут после начала экспозиции [58].

В условиях нарушенного кровотока в микроциркуляторном русле создаются благоприятные условия для формирования микротромбов. При повреждении эндотелия происходит активация тромбоцитов коллагеном, фактором фон Виллебранда и тромбином с последующим формированием сгустка. Состояние прокоагуляции дополняется угнетением фибринолиза: в условиях аСАК в

спинномозговой жидкости происходит увеличение уровня ингибитора активатора плазминогена-1 [116]. Пик формирования микротромбов приходится на первые 48 часов после аСАК, а их распространенность влияет на частоту развития церебральной ишемии [95, 104].

Другой механизм повреждения мозга при аСАК, распространяющаяся корковая деполяризация или депрессия («spreading cortical depolarization»), вызывает нарушение клеточного гомеостаза и изменение тонуса микроциркуляторного русла. Она регистрируется более, чем у 70% пациентов в остром периоде аСАК и провоцируется присутствием гемоглобина, ионов калия и ET-1 [68, 74]. Деполяризация нейронов и глии приводит, с одной стороны, к утрате мембранного градиента и цитотоксическому отеку, и с другой – к высвобождению глутамата с последующей реализацией эксайтотоксичности по отношению к окружающим клеткам. Таким образом, формируется «порочный круг», который приводит к развитию церебральной ишемии [74]. Запасы аденозинтрифосфата (АТФ) растрачиваются на восстановление клеточного гомеостаза вместо расходования на регуляцию кровотока в ответ на повышение энергетических потребностей клеток, что усугубляет ишемическое повреждение мозга [69].

Касаясь темы эксайтотоксичности и повреждения клеток, важно отметить роль катионов кальция в процессах, протекающих в ЦНС. Ионы кальция принимают участие в транскрипции генов, реализации нейромедиаторной передачи, нейропластичности и формировании нейрональных отростков, а также в активации кальций-зависимых ферментов (кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и протеинкиназы C) [111]. Низковольтажные каналы L-типа, α -субъединица которых представлена CaV1.1, специфичны для мышечных клеток. Каналы L-типа с субъединицами CaV1.2, CaV1.3, CaV1.4 представлены в дендритах и телах нейронов в различных отделах ЦНС, в стриатуме, в компактном веществе черной субстанции, а также в улитке и в нейронах сетчатки. Их функция заключается в реализации сенсорной передачи, пейсмейкерной активности, поддержании фоновой активности нейронов. Кальциевые каналы P/Q типа с субъединицами CaV2.1 располагаются преимущественно в пресинаптических

терминалях, таламусе и клетках Пуркинье; они ответственны за нейротрансмиттерную передачу и также поддержание нейрональной активности. Кальциевые каналы N- (CaV2.2), R- (CaV2.3) и T-типов (CaV3.1 – CaV3.3) широко представлены в пресинаптических отделах, дендритах и телах нейронов; их функции также связаны с медиаторной активностью, деполяризацией и пейсмейкерной активностью [14].

Помимо нейрональной передачи, известно, что кальциевыми сигналами обмениваются также глиальные клетки: кальциевые сигналы астроцитов индуцируются нейрональной стимуляцией и могут по принципу обратной связи модулировать нейрональную синаптическую передачу. Помимо этого, кальциевые сигналы астроцитов передаются эндотелиальным клеткам стенки сосуда и могут влиять на тонус гладкомышечных клеток, регулируя диаметр просвета сосуда и, таким образом, изменяя в зависимости от энергетических потребностей церебральный кровоток [15].

Ионы кальция также вносят свой вклад в патофизиологический каскад церебральной ишемии. Снижение церебральной перфузии и энергетический голод влекут за собой внутриклеточные изменения, связанные с перегрузкой ионами кальция, вызывают активацию различных ферментов (протеаз, липаз, эндопротеаз и др.), нарушают работу митохондрий и приводят к клеточной гибели [13, 55, 59]. На основании вышесказанного, ряд авторов делают вывод о возможных нейропротекторных функциях блокаторов кальциевых каналов, в частности, при церебральном вазоспазме, ишемическом инсульте и гибели дофаминергических нейронов черной субстанции [77, 78, 83, 87, 125].

Кроме того, важным патологическим звеном аСАК является воспаление [80]. После кровоизлияния периферические иммунные клетки привлекаются в ЦНС, активируются и вырабатывают цитокины: IL-1 β , IL-6 и TNF α достоверно повышаются в крови и в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с аСАК [63]. На животных моделях показано, что эти же цитокины повышаются и в сосудистой стенке [117]. Продукты распада крови (гем, гемин и метгемоглобин) вызывают активацию toll-подобных рецепторов 4 типа на поверхности микроглии

(TLR4), чем также провоцируют развитие обширного воспаления в ЦНС [102]. Все перечисленные факторы увеличивают вероятность развития сосудистого спазма у пациентов в остром периоде аСАК [25].

Помимо повышения уровня цитокинов в мозговой ткани, плазме крови, СМЖ и сосудистой стенке, у пациентов, перенесших субарахноидальные кровоизлияния, выявляются повышенные уровни матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9), которая вызывает деградацию белков плотных межклеточных контактов. Это приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усугублению отека и воспалительных процессов в ЦНС [33].

Окислительный стресс, возникающий в результате воспалительных изменений и воздействия продуктов распада крови, способен приводить к активации путей апоптоза и к некрозу в результате работы митохондрией-зависимых путей клеточной гибели на животных моделях [91].

По мере течения острого периода САК, все большую роль в развитии отсроченной церебральной ишемии берут на себя продукты деградации гемоглобина, поскольку в ЦНС кровь при помощи системных механизмов утилизируется с запозданием. Это объясняется значительным снижением активности CD163-гаптоглобин-гемоглобиновой системы в ЦНС [17, 42].

Макрофаги, мигрировавшие в область кровоизлияния, оказываются «запертыми» в субарахноидальном пространстве и дегранулируют через 2–4 суток с высвобождением внутриклеточных эндотелинов, свободных радикалов и акцепторов оксида азота II (NO). Своего пика продукты деградации крови достигают на 7–10 сутки после САК [25, 80]. Их воздействие на гладкомышечные клетки в стенке интракраниальных артерий вызывает стойкий спазм. Кальций-зависимый механизм сокращения реализуется через ферментную активацию фосфорилирования легкой цепи миозина, сшивание актина и миозина, и приводит к механическому укорочению гладкомышечной клетки. Ресурсы кальция заимствуются по большей части из внеклеточного пространства (посредством кальций-зависимых ионных каналов), однако в формировании хронического вазоспазма также участвуют иные, кальций-независимые механизмы,

реализующиеся через активацию сократительных белков (протеинкиназу C, Rho-киназу, протеин-тирозинкиназу и пр.) и их сигнальных путей [50, 67]. Этим отчасти можно объяснить снижение эффективности системного применения вазодилататоров при сформировавшемся церебральном вазоспазме.

1.3 Диагностика и клинические проявления церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии

Клиническая картина церебрального вазоспазма (ЦВС) была описана более 40 лет назад. Как правило, он развивается с 3–4 суток САК, достигает своего пика на 6–7 сутки и разрешается к 12–14 суткам [120]. ЦВС обычно проявляется достаточно быстрым нарастанием неврологической симптоматики: у пациентов появляются спутанность и снижение уровня сознания, которые могут сопровождаться очаговым неврологическим дефицитом (речевым или двигательным) [37]. В большинстве случаев симптомы развиваются стадийно и могут носить ундулирующий характер. Важное клиническое значение имеет сосудистый бассейн, подверженный спазму. Так, для бассейна передней мозговой артерии (ПМА) характерно появление синдрома поражения лобной доли (как одностороннего, так и двустороннего): нарастание психопатологической симптоматики с когнитивно-мнестическими и личностными нарушениями, псевдобульбарным синдромом. Также симптоматика поражения лобной доли может проявляться при нарушении кровотока в передней соединительной артерии (ПСА). В бассейне средней мозговой артерии ЦВС наиболее характерно проявляется развитием моно- или гемипареза, афазии, различных вариантов апраксии и агнозии, связанных с поражением теменных долей. В вертебробазилярном бассейне ЦВС встречается редко и проявляется характерным симптомокомплексом поражения ствола головного мозга и мозжечка.

Золотым стандартом в диагностике ЦВС остается субтракционная церебральная ангиография (ЦАГ) [85, 121]. Дополнительным преимуществом ЦАГ является возможность проведения эндоваскулярного лечения ЦВС. Другие методы нейровизуализации, такие как компьютерно-томографическая ангиография (КТ-

ангиография), магнитно-резонансная ангиография (МР-ангиография) также способны предоставлять необходимую информацию о диаметре и степени сужения церебральных артерий, и могут использоваться в рутинной клинической практике [46, 114, 121].

Транскраниальная доплерография (ТКДГ) является ценным методом диагностики церебрального вазоспазма. Ее главными преимуществами являются быстрота проведения исследования, неинвазивность и возможность «прикроватного» мониторинга ЦВС [72]. Важнейшими параметрами при оценке ЦВС по данным ТКДГ служат средняя скорость кровотока в М1-сегменте средней мозговой артерии (СМА) и индекс Линдегаарда (ИЛ), который представляет собой отношение значения линейной скорости кровотока (ЛСК) в М1-сегменте к значению ЛСК в экстракраниальном участке внутренней сонной артерии (ВСА) на шее [71, 76]. Оценку данных параметров необходимо производить в совокупности, поскольку изолированное повышение средней скорости кровотока без высоких значений ИЛ может не отражать реальную степень сужения артерии и свидетельствовать о различных состояниях, которые описываются термином «гиперемия» [76]. Использование систолической скорости кровотока для оценки ЦВС допустимо, однако для нее существуют свои референсные значения: так, границей церебрального вазоспазма для систолической скорости кровотока в М1-сегменте СМА является 200 см/сек [64].

При всех перечисленных преимуществах, методика ТКДГ не лишена недостатков: она оператороспецифична, обладает высокой чувствительностью и низкой специфичностью, а также у 10% пациентов ее проведение не представляется возможным в связи с отсутствием акустических окон [56]. Кроме того, в раннем послеоперационном периоде после микрохирургического клипирования аневризм у пациентов с САК нередко отмечается нарастание отека мозга и мягких тканей в послеоперационной области, что способно снижать информативность и затруднять проведение исследования.

Дополнительными исследованиями, позволяющими оценить выраженность изменения церебрального кровотока, могут быть магнитно-резонансная

ангиография (МРТ) в режимах «diffusion-weighted imaging» (DWI) и «perfusion-weighted imaging» (PWI) для раннего выявления ишемических очагов, магнитно-резонансная перфузия (МР-перфузия) и компьютерно-томографическая перфузия (КТ-перфузия), а также радиоизотопные исследования [19, 22]. Эти методы обладают высокой информативностью и позволяют выявить зоны церебральной ишемии на ранних сроках, однако в настоящее время их применение в рутинной практике остается ограниченным.

1.4 Основные направления профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии

В настоящее время эффективных методов профилактики и лечения ЦВС и вторичной отсроченной ишемии, которые имели бы высокий уровень доказательности, немного. Согласно Кокрейновскому обзору 2008 года, посвященному эффективности и безопасности применения блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) у пациентов в остром периоде аСАК, нимодипин в дозировке 60 мг каждые 4 часа перорально в течение 3 недель является препаратом выбора из-за его потенциальной эффективности и не выраженных побочных эффектов, важнейшим из которых является незначительное влияние на гемодинамику [87]. Впервые эффективность данной схемы профилактики была убедительно доказана в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, результаты которого были опубликованы Pickard в 1979 году. Согласно исследованию, частота возникновения очагов отсроченной церебральной ишемии в группе нимодипина составила 22%, в группе плацебо – 33% [100].

Ранее широко применявшаяся для поддержания адекватной церебральной перфузии в условиях скомпрометированного мозгового кровотока тройная «Н»-терапия (гипертензия, гиперволемия, гемодилюция) в настоящее время претерпела значительные изменения. Гемодилюция и гиперволемия не показали своей эффективности, в связи с чем современные представления основываются на поддержании нормальных значений объема циркулирующей крови (ОЦК) и гематокрита: при рандомизированном контролируемом исследовании

преимущества в отношении церебральной перфузии у гиперволемии над эволемией выявлено не было [75]. Индуцированная гипертензия же рекомендована пациентам в остром периоде аСАК при условии, что нет противопоказаний со стороны функции сердца [21, 23].

В случае неэффективности проводимой консервативной терапии и нарастания ЦВС также применяют инвазивные методы его лечения. К ним относятся баллонная ангиопластика и интраартериальное введение вазоактивных препаратов (вазодилататоров). Баллонная ангиопластика считается эффективной методикой борьбы с ЦВС, поскольку позволяет воздействовать непосредственно на участок спазмированного сосуда, однако она не предотвращает рецидив спазма и не оказывает положительного влияния на частоту возникновения отсроченной церебральной ишемии [107]. Кроме того, одним из возможных осложнений баллонной ангиопластики является травма и разрыв сосудистой стенки, в связи с чем она не нашла повсеместного применения и остается одним из резервных способов лечения тяжелого ЦВС. Баллонная ангиопластика эффективна при сегментарном сосудистом спазме крупных церебральных артерий, однако ее применение ограничено при спазме дистальных отделов артерий ввиду технических особенностей проведения процедуры.

В качестве вазодилататоров для интраартериального введения, согласно данным мировой литературы, в разное время применялись папаверин, нимодипин, верапамил, милринон как самостоятельно, так и в комбинациях друг с другом или баллонной ангиопластикой [5, 28, 115]. Преимуществом медикаментозной ангиопластики является возможность быстрого достижения максимальной концентрации препарата в спазмированном бассейне. Среди недостатков можно отметить дискретность воздействия (непродолжительный эффект, сохраняющийся преимущественно на время выполнения процедуры), побочные эффекты, связанные с воздействием препаратов на сердечно-сосудистую систему, разведение препарата в кровотоке, лучевую нагрузку, необходимость транспортировки пациента в рентген-операционную и прочее. Подробное сравнение альтернативных путей введения БКК с внутривенным и

анутриартериальным путями будет проведено далее.

1.5 Хирургические аспекты профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии. Интратекальное и интрацистернальное применение блокаторов кальциевых каналов

Важнейшим общепринятым предиктором развития ЦВС является распространенность аСАК [18, 35]. Микрохирургическое клипирование аневризмы в остром периоде аСАК позволяет произвести санацию базальных цистерн от сгустков крови и, согласно существующим представлениям, снизить негативное воздействие продуктов дальнейшего распада кровяных сгустков. С начала 1980 года появилось большое количество работ, посвященных влиянию интраоперационной санации цистерн на частоту развития церебрального вазоспазма и отсроченной ишемии [47, 54, 90, 98, 115, 118].

Согласно данным Mizukami (1982), полученным в серии из 64 пациентов, которые были прооперированы в первые 4 суток после аСАК, вазоспазм не развивался или был клинически незначимым в тех участках артерий, рядом с которыми было проведено тщательное удаление сгустков крови, в то время как отсроченный неврологический дефицит развивался только у тех пациентов, у которых после оперативного вмешательства оставались сгустки крови в арахноидальных цистернах [90].

В серии из 62 пациентов Ohta (1982) санация базальных цистерн, проведенная в первые 48 часов после аСАК, не предотвращала развития ЦВС, однако снижала его тяжесть, особенно в проксимальных участках церебральных артерий [98].

Исследование эффективности санации базальных цистерн в серии Taneda (1982) из 239 пациентов, разделенных на 3 группы, показало, что наименьшая частота развития отсроченного неврологического дефицита (10,9%) была в группе пациентов, которым проводилась операция клипирования аневризмы в первые 48 часов после аСАК с агрессивной широкой санацией цистерн [115].

Однако, среди прочих также встречаются работы, в которых исследователями не было найдено достоверного снижения частоты и тяжести

развития симптоматического вазоспазма, как, например, в работе Inagawa (1990), посвященной серии из 104 пациентов в остром периоде аСАК [54].

Механическая аспирация плотных сгустков в стадии их организации опасна с точки зрения операционной травмы мозга, мелких перфорантных артерий и мозговых вен. Эффективным методом, способным ускорить распад кровяных сгустков и облегчить их аспирацию, является локальное применение фибринолитических препаратов.

Первые данные об экспериментальном применении рекомбинантного тканевого активатора плазминогена на животных появились в 1988 году. В дальнейшем локальному фибринолизу при аСАК с целью профилактики и лечения церебрального вазоспазма было посвящено большое количество зарубежных и отечественных работ, показавших его эффективность в борьбе с ЦВС и отсроченной церебральной ишемией [7, 97, 106, 109].

Так, согласно данным Природова А. В., методика профилактики сосудистого спазма и вторичной ишемии мозга в группе пациентов с комбинированным поясничным и цистернальным дренированием с 3-кратным введением фортелизина в дозировке 2-1-1 мг позволило снизить частоту симптомного сосудистого спазма с 60% до 9%, уменьшить долю неблагоприятных исходов с 76% до 9,1%. Также интратекальное введение фортелизина позволило снизить риск развития дизрезорбтивной гидроцефалии у пациентов, перенесших аСАК. Послеоперационная летальность и тяжелая инвалидизация при отсутствии сосудистого спазма составила 15%, при выраженном и критическом ЦВС — 25,8–31,5%. Внутричерепные инфекционные осложнения, связанные с цистернальным дренированием, которые привели к неблагоприятному исходу, были выявлены у 4,6% пациентов. Также в 4,6% случаев у пациентов отмечались внутричерепные гематомы на фоне использования фибринолитических препаратов [7].

Важным компонентом лечения пациентов в остром периоде аСАК является дренирование спинномозговой жидкости: оно обеспечивает санацию ликворных путей от продуктов распада крови, позволяет разрешить острую гидроцефалию и снизить внутричерепное давление (ВЧД). Так, по данным Hirashima с соавт. (2005

год, 95 пациентов) дренирование спинномозговой жидкости продолжительностью 11 и более дней значительно снижало частоту развития ЦВС [52].

Люмбальное дренирование (ЛД) обеспечивает эффективную санацию ликворной системы и по данным некоторых исследований более предпочтительно в сравнении с вентрикулярным дренированием при отсутствии противопоказаний к установке люмбального дренажа. Так, по данным Klímo с соавт., у пациентов на фоне люмбального дренирования реже развивался клинически выраженный церебральный вазоспазм, и исходы лечения были лучше по сравнению с контрольной группой [65]. Согласно проспективному рандомизированному исследованию LUMAS (2012), ЛД улучшает ранние клинические исходы у пациентов в остром периоде аСАК, однако положительного влияния на отдаленные исходы (более 6 месяцев) не оказывает [11]. Тем не менее, дренирование СМЖ должно осуществляться с осторожностью, поскольку имеются данные о том, что выведение больших объемов СМЖ в остром периоде аСАК способно провоцировать возникновение ишемических очагов в головном мозге, усугублять ЦВС и приводить к развитию постгеморрагической гидроцефалии [61]. Согласно результатам диссертационной работы Природова А. В., санация СМЖ в объеме 200–220 мл в сутки является эффективной мерой снижения частоты неблагоприятных исходов у пациентов с массивным аСАК. Также, по данным этой работы, санация СМЖ происходит к 4 суткам при цистернальном дренировании, и к 6–7 суткам при люмбальном дренировании, на основании чего автор делает вывод о том, что стояние цистернального дренажа для санации базальных цистерн более 4-х суток, а поясничного более 6 суток нецелесообразно, поскольку может приводить к увеличению частоты воспалительных осложнений [7].

Одним из малоизученных способов профилактики ЦВС является выполнение шунтирующих операций, таких как наложение экстра-интракраниального анастомоза (ЭИКМА), с целью реваскуляризации ишемизированного полушария в результате ЦВС. Одна их самых крупных серий пациентов, которым после клипирования разорвавшейся церебральной аневризмы накладывали ЭИКМА, принадлежит Крылову В. В. с соавт. и насчитывает 229 больных. Так, согласно

результатам исследования, одномоментное клипирование интракраниальных аневризм и наложение ЭИКМА в остром периоде аСАК при субкомпенсированной ишемии головного мозга улучшает результаты лечения. Наиболее перспективными для данного вида лечения являются пациенты с проксимальным ангиоспазмом M1- и M2-сегментов СМА в первые сутки после развития очагового неврологического дефицита с доказанной гипоперфузией в соответствующем сосудистом бассейне [3].

Как уже упоминалось выше, для усиления эффекта медикаментозных способов профилактики и лечения ЦВС и отсроченной церебральной ишемии были разработаны альтернативные пути введения лекарственных препаратов: интратекальный и интрацистернальный. У внутривенного и интратекального путей введения блокаторов кальциевых каналов имеются определённые недостатки: при данных типах введения препараты группы БКК могут вызывать гипотензию, что крайне неблагоприятно сказывается на пациентах в остром периоде аСАК [32, 87]. Кроме того, вводимый препарат подвергается разведению в кровотоке и метаболической трансформации в печени при внутривенном введении, а структурные перестройки сосудистой стенки при вазоспазме затрудняют прохождение препарата через ГЭБ со стороны просвета артерии [124]. В случае интраартериального введения БКК очевидным недостатком является дискретность воздействия на сосуды: достигнутый лечебный эффект ограничен по времени, при этом длительное нахождение катетера в сосудистом русле увеличивает риск тромботических осложнений [5].

Альтернативные способы введения лекарственных препаратов, теоретически лишённые указанных недостатков – интратекальный или интрацистернальный – впервые были опробованы на животных в 1985 году Gioia с соавт. и, затем, в 1986 году – Zabramski с соавт. По данным Gioia и соавт., интратекальное применение нимодипина предотвратило появление ЦВС во всех исследуемых группах, а согласно результатам Zabramski с соавт., интрацистернальное применение нимодипина и нифедипина позволяло добиться существенного увеличения диаметра спазмированных церебральных артерий у собак в течение 20 минут после

введения препарата [44, 123].

Обнадеживающие результаты лабораторных исследований позволили перейти к применению данных методов у пациентов с аСАК. В начале 90-х годов XX века появились первые данные об интратекальном и интрацистернальном применении БКК у людей. Наибольшее количество работ по локальному применению БКК посвящено никардипину: существуют данные о его введении в наружный вентрикулярный дренаж и цистернальный дренаж. Никардипин вводился болюсно в виде раствора или помещался в области спазмированных артерий в момент операции в виде гелевых гранул, медленно высвобождающих действующее вещество.

Часть исследований, посвященных локальному применению никардипина, представлены в Приложении В. Наиболее крупными исследованиями являются работы Suzuki с соавт. и Krischek с соавт. [70, 113].

В серию Suzuki вошли 177 пациентов, которым в первые 48 часов с момента кровоизлияния была проведена операция клипирования аневризмы и установлен цистернальный дренаж. Далее каждые 12 часов в дренаж вводилось по 4 мг никардипина и анализировались концентрации никардипина в СМЖ и плазме крови. У всех пациентов оценивалась частота развития ангиографического вазоспазма, клинического вазоспазма (отсроченного неврологического дефицита) и исход лечения через 6 месяцев. По результатам исследования, концентрация никардипина в СМЖ почти десятикратно превышала таковую в плазме. Ангиографический вазоспазм развивался в 11,3% случаев, симптоматический – в 5,7%. Однако, в данной серии 18,6% пациентов потребовалось проведение вентрикулоперитонеального шунтирования (ВПШ), и у 11 - проведение цистернальной инфузии сопровождалось развитием инфекционных осложнений [113].

Krischek с соавт. сообщили о результатах применения никардипиновых имплантов с медленным высвобождением действующего вещества у 100 пациентов в остром периоде аСАК. Каждый имплант содержал в себе 4 мг никардипина и помещался интрацистернально во время операции клипирования аневризмы.

Отсроченный неврологический дефицит в исследуемой группе развивался в 7% случаев. Ишемические очаги возникали у 5% пациентов. На основании полученных данных авторы делают вывод об эффективном предотвращении ЦВС в случае применения никардипиновых имплантов, однако их действие было ограничено областью применения и не оказывало значительного влияния при дистальном спазме [70].

Нимодипин, другой препарат из класса дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов L-типа, рутинно используется у пациентов с аСАК. Он был одобрен Food and Drug Administration (FDA) в 1988 году, поскольку, по данным исследования, при пероральном приеме снижал возникновение церебральной ишемии на 34%, однако данный препарат не влиял значительно на диаметр спазмированных артерий [100]. Основные работы по интратекальному и интрацистернальному применению нимодипина (в том числе, и в виде микрочастиц в полигликолид-ко-лактид-полимерах («poly lactic-co-glycolic acid», PLGA)) принадлежат Hanggi с соавт. [48]. Пилотным исследованием этой группы было применение у 8 пациентов интравентрикулярного болюса нимодипина 1 раз в 24 часа в течение 3 суток в сочетании с пролонгированной инфузией раствора нимодипина через люмбальный дренаж. По данным КТ-перфузии, на фоне проводимого лечения у пациентов отмечалось улучшение мозгового кровотока, и очаги ишемии были обнаружены только у 25% пациентов. Далее последовали работы по применению микрочастиц нимодипина у собак и крыс. Результаты этих исследований послужили основой для проведения мультицентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования NEWTON (Nimodipine Microparticles to Enhance Recovery While Reducing Toxicity After Subarachnoid Hemorrhage), протокол третьей фазы проведения которого был опубликован в 2019 году [49].

Одной из основных задач исследования являлось сравнение эффективности применения стандартной схемы перорального нимодипина у больных с аСАК и локального применения нимодипина в виде микрочастиц, однако в январе 2021 года было объявлено о прекращении исследования: согласно предварительным

результатам, несмотря на применение микрочастиц, у пациентов продолжал развиваться ЦВС и наступали неблагоприятные исходы лечения [81].

Еще один препарат, верапамил, производное фенилалкиламина, является блокатором медленных кальциевых каналов L-типа. В настоящее время широко распространен метод интраартериального введения верапамила при выраженном ЦВС, при этом изначально интраартериальное введение данного препарата использовалось в кардиологии с целью лечения спазма коронарных артерий. Первый опыт применения верапамила у пациентов с аСАК был описан Feng с соавт. В 2002 году [34]. С тех пор интраартериальное введение верапамила стало широко применяться в качестве экстренной помощи пациентам с ЦВС. Дозировки верапамила, согласно литературным источникам, при данном типе введения значительно варьируют и составляют, по разным данным, от 3 мг до 360 мг за процедуру [12, 34, 57, 86] при максимально допустимой суточной дозе 460 мг.

В НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко интраартериальное введение верапамила впервые было выполнено в 2012 году: концентрация препарата составила 0,25%, средняя доза за процедуру – $36,7 \pm 9,7$ мг (минимальная – 15 мг, максимальная – 50 мг) [5].

Экспериментальные работы, посвященные интратекальному или интрацистернальному применению верапамила, были, прежде всего, связаны с лечением хронических болевых синдромов: помимо прочих блокаторов N-, P/Q- и L-типа, верапамил рассматривался в качестве агента, потенцирующего антиноцицептивный эффект интратекальной терапии морфином [41, 51, 99]. При этом при исследовании на крысах дозы верапамила достигали 1000 мкг за процедуру, и продемонстрировали значимый обезболивающий эффект [51].

Интратекальному или интрацистернальному применению верапамила при ЦВС в настоящее время посвящено всего две работы. Одна из них принадлежит Аккауа с соавт. (2019) и отражает опыт интратекального введения верапамила у крыс: в группе, где применялся верапамил, толщина сосудистой стенки, уровень ET-1, индекс окислительного стресса и уровень нейронального апоптоза были значительно меньше, чем в контрольных группах, однако существенного влияния

на диаметр просвета сосуда верапамил не оказывал [9].

В работе Пилипенко Ю. В. с соавт. (2019) описана серия из 42 пациентов, которым в остром периоде кровоизлияния проводилась пролонгированная интрацистернальная инфузия верапамила в сочетании с широкой диссекцией и санацией арахноидальных цистерн [6]. Тяжесть состояния пациентов на момент операции клипирования аневризмы была неоднородной и соответствовала II–V степени по Hunt-Hess. В связи с отсутствовавшими на тот момент литературными данными о дозировках при интрацистернальном применении верапамила, введение препарата начинали в минимальной концентрации (0,01%), и в дальнейшем, в связи с отсутствием побочных эффектов и нормальной переносимостью пациентами интрацистернальной инфузии, концентрацию раствора увеличивали до 0,02%. Суточная доза верапамила при этом была подобрана с учетом известных дозировок для интраартериального введения – от 25 мг до 50 мг. В исследуемой группе после завершения курса лечения новая отсроченная церебральная ишемия возникла у 1 пациентки, побочных эффектов и серьезных осложнений процедуры не отмечалось.

1.6 Резюме к главе 1

Церебральный вазоспазм и вторичная отсроченная ишемия являются ведущими причинами инвалидизации и смертности пациентов в остром периоде аСАК после выключения из кровотока разорвавшейся аневризмы. К их развитию приводят различные патофизиологические механизмы, что объясняет сложность выбора терапевтической мишени для профилактики и лечения этих состояний. Определенный вклад в их развитие вносит раннее повреждение мозга после аСАК, к которому приводят глобальная транзиторная церебральная ишемия, микроциркуляторный спазм, коагулопатия, микротромбозы, корковая распространяющаяся деполяризация, а также формирование гематом и развитие острой окклюзионной гидроцефалии. Такие процессы как воспалительный ответ в ЦНС, высвобождение ионов кальция, развитие окислительного стресса и распад гемоглобина влияют как на функционирование клеток головного мозга, так и

непосредственно на развитие стойкого сосудистого спазма артериальной стенки с ее последующим ремоделированием, что в результате приводит к формированию отсроченных осложнений аСАК, таких как церебральный вазоспазм и отсроченная церебральная ишемия. Понимание патофизиологических механизмов таких осложнений необходимо для выработки эффективных стратегий лечения пациентов с аСАК и профилактики как ранних, так и отсроченных повреждений головного мозга у данной категории пациентов.

В ЦНС ионы кальция задействованы не только в патологических процессах эксайтотоксичности, церебральной ишемии, ЦВС и развитии воспаления, но и играют ключевую роль в нормальных процессах нейрональной сенсорной передачи, поддержании активности нейронов и взаимодействии с глиальными клетками. Блокаторы кальциевых каналов, которые используются в течение многих десятилетий для профилактики и лечения церебрального вазоспазма, обладают сродством не только к сосудистой стенке церебральных артерий, но и к нейронам и глиальным клеткам в различных отделах ЦНС, и потенциально способны регулировать их функции, а также обладают нейропротекторными свойствами по данным ряда работ. Это может служить одним из объяснений снижения частоты возникновения церебральной ишемии при профилактическом назначении БКК, в частности, нимодипина, при отсутствии существенного влияния на частоту возникновения и тяжесть ЦВС.

Несмотря на широкое применение препаратов данной группы, их эффективность в отношении ЦВС и отсроченной церебральной ишемии ограничена, что побуждает исследователей изучать новые пути и схемы введения БКК. Помимо перорального, внутривенного и интраартериального путей введения применяются интратекальный и интрацистернальный: они были разработаны с целью усиления антиспазматического эффекта БКК. Основные исследования в данной области посвящены интратекальному и интрацистернальному применению нимодипина и никардипина, при этом результаты применения верапамила отражены в единичных работах.

Единственным препаратом, разрешенным к применению в РФ у пациентов с

аСАК в пероральной форме, в форме раствора для внутривенной инфузии и интраоперационного орошения мозговых цистерн, является нимодипин. В период перерегистрации нимодипина в РФ в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» был накоплен опыт применения верапамила в виде пролонгированной интрацистернальной инфузии, что послужило предметом данного исследования.

Глава 2 Характеристика материала и методы исследования

2.1 Общая характеристика клинического материала

Материалом для диссертационного исследования послужили медицинские данные пациентов ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (ретроспективная часть когорты), которые поступили в стационар в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния с мая 2017 года по декабрь 2018, а также пациенты, которые поступили в стационар в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния с декабря 2018 года по апрель 2020 года (проспективная часть когорты). У проспективной части пациентов исследование носило характер наблюдательного (неинтервенционного) и не подразумевало влияния на тактику лечения пациентов.

После поступления в стационар всем пациентам было выполнено микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы головного мозга, затем проведена пролонгированная интрацистернальная инфузия блокатора кальциевых каналов для профилактики ЦВС и отсроченной церебральной ишемии или лечения ЦВС. У всех пациентов в исследуемой группе в качестве блокатора кальциевых каналов использовался верапамил. Всего с мая 2017 года по апрель 2020 года данная методика была применена у 65 пациентов.

Применение методики было одобрено локальным этическим комитетом, каждый случай был обсужден на заседании врачебной комиссии НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, и у всех пациентов (при невозможности установить контакт с пациентом – у законных представителей) было получено согласие на проводимое лечение после разъяснения всех рисков течения заболевания, оперативного вмешательства и проводимых методов лечения.

Показанием к применению методики интрацистернальной инфузии у пациентов в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко был хотя бы один из

следующих факторов:

- тяжесть состояния, соответствующая III–V степени по шкале Hunt-Hess (Приложение А);
- выраженность САК по шкале Fisher 3 или 4 балла (Приложение Б);
- инструментально подтвержденный церебральный вазоспазм;
- отсроченный неврологический дефицит;
- отсроченная церебральная ишемия.

Противопоказаниями к проведению методики считались: возраст до 18 лет, наличие подтвержденной беременности и анамнестические указания на непереносимость препаратов из группы БКК.

Для проведения диссертационного исследования были отобраны медицинские данные пациентов, а также – пациенты, которые соответствовали следующим критериям включения в анализ:

- тяжесть состояния, соответствующая III–V степени по шкале Hunt-Hess;
- выраженность САК по шкале Fisher 2, 3 или 4 балла;
- микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы, проведенное в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко не позднее 14 суток с момента аневризматического САК;
- выполнение в ходе операции клипирования аневризмы следующих манипуляций: вскрытия lamina terminalis, установки наружного вентрикулярного дренажа, установки цистернального катетера для введения препарата;
- продолжительность интрацистернальной инфузии более 24 часов с момента операции;
- наличие информации о проведенных КТ-исследованиях головного мозга, ТКДГ или ЦАГ при поступлении и в динамике;
- известный катамнез более 3 месяцев после выписки из стационара.

Указанным критериям соответствовали 40 пациентов из 65, все они были включены в исследование: 21 пациент был включен ретроспективно и 19 пациентов – проспективно.

На рисунке 2.1 изображена схема исследования.

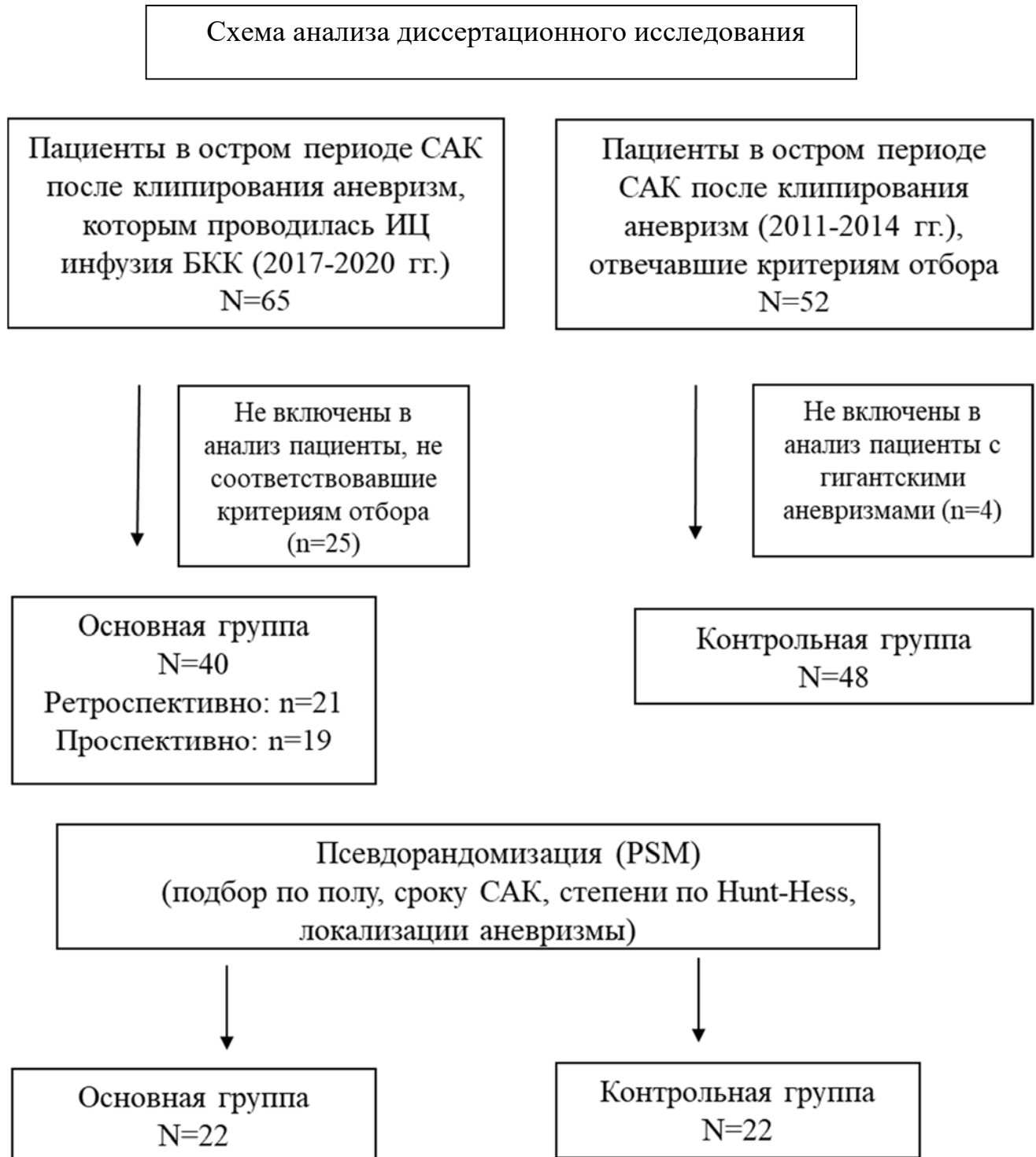


Рисунок 2.2 – Схема анализа диссертационного исследования

Распределение характеристик в основной группе пациентов представлено в таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Общие характеристики пациентов в основной группе пациентов при поступлении в стационар (N=40)

Признак	Основная группа (N=40)	
Возраст пациентов, годы (mean \pm SD / median)	50 \pm 10,9 / 50,5	
Пол	мужской	20 (50,0%)
	женский	20 (50,0%)
Срок САК, сутки (mean \pm SD / median)	4,1 \pm 2,8 / 4	
САК	Первично	37 (92,5%)
	Повторно	3 (7,5%)
Hunt-Hess	III	18 (45,0%)
	IV	18 (45,0%)
	V	4 (10,0%)
Fisher	2	1 (2,5%)
	3	16 (40,0%)
	4	23 (57,5%)
Локализация аневризмы	ВСА	9 (22,5%)
	ПМА-ПСА	25 (62,5%)
	СМА	6 (15,0%)
Размер аневризмы	Большая	2 (5,0%)
	Средняя	26 (65,0%)
	Маленькая	12 (30,0%)

У 25 пациентов (62,5%) на момент поступления отсутствовали признаки отсроченных осложнений САК, такие как ЦВС, выявленный по данным ТКДГ, отсроченный неврологический дефицит и отсроченная церебральная ишемия по данным КТ головного мозга. В качестве пограничного значения систолической скорости кровотока по М1-сегменту СМА, соответствующего церебральному вазоспазму, было выбрано значение 200 см/сек. Таким образом, данной категории пациентов интрацистернальная инфузия осуществлялась до развития отсроченных осложнений.

Интрацистернальная инфузия осуществлялась на фоне осложнений САК 15 пациентам (37,5%). Сравнительные характеристики пациентов с отсроченными осложнениями САК и без них отражены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Сравнительные характеристики пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=25) при поступлении в стационар

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	p-значение
Возраст пациентов, годы (median [Q1;Q3])		55 [47;61]	44 [35,5;54,5]	0,015
Пол	мужской	18 (72,0%)	2 (13,3%)	0,001
	женский	7 (28,0%)	13 (86,7%)	
Срок САК, сутки (median [Q1;Q3])		2 [1;4]	6 [5;8]	<0,001
САК	Первично	24 (96,0%)	13 (86,7%)	0,545
	Повторно	1 (4,0%)	2 (13,3%)	
Hunt-Hess	III	11 (44,0%)	7 (46,7%)	1,000
	IV	11 (44,0%)	7 (46,7%)	
	V	3 (12,0%)	1 (6,7%)	
Fisher	2	0 (0,0%)	1 (6,7%)	0,574
	3	10 (40,0%)	6 (40,0%)	
	4	15 (60,0%)	8 (53,3%)	
Локализация аневризмы	ВСА	5 (20,0%)	4 (26,7%)	0,204
	ПМА-ПСА	18 (72,0%)	7 (46,7%)	
	СМА	2 (8,0%)	4 (26,7%)	
Размер аневризмы	Большая	1 (4,0%)	1 (6,7%)	0,547
	Средняя	15 (60,0%)	11 (73,3%)	
	Маленькая	9 (36,0%)	3 (20,0%)	

Таким образом, возраст пациентов с отсроченными осложнениями САК и без них существенно различался: пациенты без отсроченных осложнений САК были значительно старше ($p=0,015$). Также среди них преобладали мужчины, в то время как среди пациентов с отсроченными осложнениями САК встречались преимущественно женщины ($p=0,001$).

Показатель срока САК на момент поступления в стационар у пациентов без отсроченных осложнений был значительно меньше, чем у пациентов с отсроченными осложнениями ($p<0,001$). Это наблюдение отражает динамику течения острого периода САК и может быть объяснено отсроченным характером возникновения ЦВС и связанного с ним неврологического дефицита.

В основной группе пациентов наиболее часто встречались аневризмы ПМА-ПСА (62,5%) и преобладали аневризмы среднего размера (65,0%). Также чаще

встречались пациенты с III и IV степенью тяжести состояния по Hunt-Hess (45,0%) и с САК, соответствующим 3 баллам по шкале Fisher (40,0%). При сравнении пациентов с отсроченными осложнениями САК и без них по этим параметрам статистически значимых различий выявлено не было.

2.2 Неврологическая симптоматика

Неврологическая симптоматика у пациентов в основной группе была разделена на следующие категории с учетом частоты их выявления:

- снижение уровня сознания;
- очаговая симптоматика: двигательный дефицит, афазия;
- нарушение высших психических функций (ВПФ): расстройства эмоционально-волевой сферы, памяти и поведения, эпизоды психомоторного возбуждения.

Неврологическая симптоматика у пациентов оценивалась при поступлении в стационар и далее – ежедневно, до момента выписки.

Для оценки уровня сознания использовалась шкала FOUR («Full Outline of UnResponsiveness») в связи с возможностью ее применения у интубированных пациентов (Приложение Г). Также отмечался факт проводимой седации с учетом возможного влияния на неврологический статус.

Любая неврологическая симптоматика считалась проявлением отсроченного неврологического дефицита в том случае, если она носила отсроченный характер, сохранялась более 2 часов, и у пациента не было выявлено других причин для ее нарастания (интракраниальная гематома, нарастание отека мозга, нарушение работы наружного вентрикулярного дренажа (НВД) с нарастанием внутричерепного давления, инфекционные осложнения, эпилептический приступ, водно-электролитные нарушения и другие).

Оценка неврологического статуса пациентов при поступлении отражена в таблице 2.3.

Статистически значимых различий в структуре неврологического статуса у пациентов с отсроченными осложнениями САК и без них выявлено не было. Результаты сравнения пациентов в основной группе отражены в таблице 2.4.

Таблица 2.3 – Характеристики неврологического статуса пациентов в основной группе пациентов на момент поступления в стационар (N=40)

Признак		Основная группа (N=40)
Оценка FOUR, баллы (mean [Q1;Q3])		14 [14;16]
Угнетение сознания	Да	26 (65,0%)
	Нет	14 (35,0%)
Нарушения ВПФ	Да	13 (32,5%)
	Нет	19 (47,5%)
	Н/о	8 (20,0%)
Очаговая симптоматика	Да	8 (20,0%)
	Нет	31 (77,5%)
	Н/о	1 (2,5%)
Любой отсроченный неврологический дефицит	Да	10 (25,0%)
	Нет	30 (75,0%)
Седация	Да	4 (10,0%)
	Нет	36 (90,0%)

Таблица 2.4 – Характеристики неврологического статуса пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=25) в основной группе на момент поступления в стационар

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Оценка FOUR, баллы (mean [Q1;Q3])		14 [14;16]	14 [14;16]	0,859
Угнетение сознания	Да	17 (68,0%)	9 (60,0%)	0,736
	Нет	8 (32,0%)	6 (40,0%)	
Нарушения ВПФ	Да	9 (36,0%)	4 (26,7%)	0,910
	Нет	11 (44,0%)	8 (53,3%)	
	Н/о	5 (20,0%)	3 (20,0%)	
Очаговая симптоматика	Да	3 (12,0%)	5 (33,3%)	0,219
	Нет	21 (84,0%)	10 (66,7%)	
	Н/о	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
Любой отсроченный неврологический дефицит	Да	0 (0,0%)	10 (66,7%)	<0,001
	Нет	25 (100,0%)	5 (33,3%)	
Седация	Да	3 (12,0%)	1 (6,7%)	1,000
	Нет	22 (88,0%)	14 (93,3%)	

2.3 Данные КТ-исследований головного мозга

Помимо выраженности кровоизлияния по шкале Fisher, в исследовании учитывались КТ-признаки следующих состояний пациентов при поступлении в стационар:

- отек мозга;
- тип, локализация и объем интракраниальной гематомы при ее наличии;
- факт внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК);
- наличие и локализация ишемических очагов в головном мозге;
- окклюзионная гидроцефалия.

Результаты КТ-диагностики пациентов при поступлении указаны в таблице 2.5.

Таблица 2.5 – Характеристики данных КТ-исследований головного мозга при поступлении у пациентов в основной группе при поступлении в стационар (N=40)

Признак		Основная группа пациентов (N=40)
Отек	Да	13 (32,5%)
	Нет	27 (67,5%)
Внутричерепная гематома	Да	16 (40,0%)
	Нет	24 (60,0%)
Ср. объем внутричерепной гематомы, мл		14,0 ± 16,8
ВЖК	Да	20 (50,0%)
	Нет	20 (50,0%)
Окклюзионная гидроцефалия	Да	6 (15,0%)
	Нет	34 (85,0%)
Ишемия общ.	Да	3 (7,5%)
	Нет	37 (92,5%)
Отсроченная ишемия	Да	2 (5,0%)
	Нет	38 (95,0%)

На рисунках 2.2–2.4 представлены примеры КТ-исследований пациентов, отражающие наиболее часто встречающихся в группе осложнения, выявленные на дооперационном этапе.

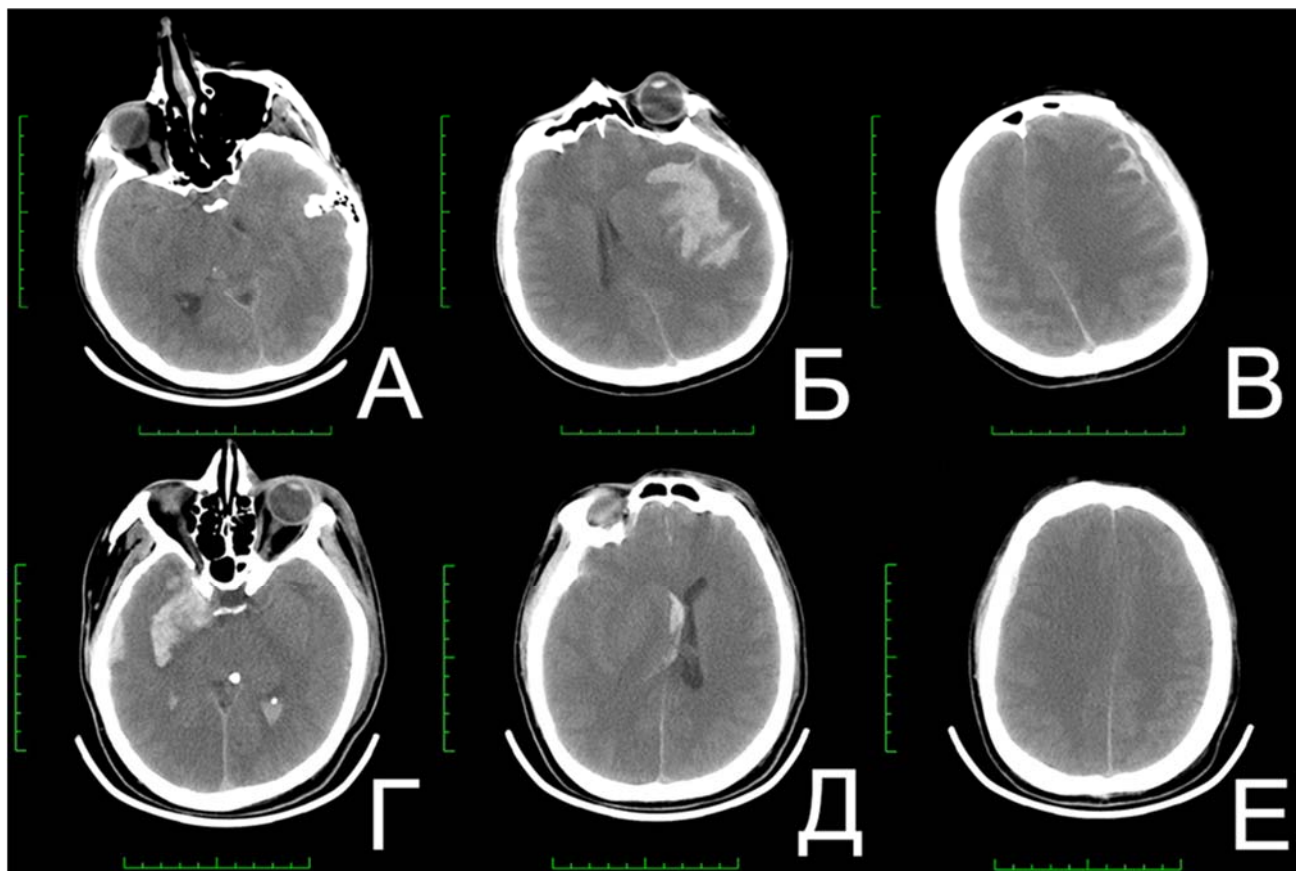


Рисунок 2.2 – Результаты нативных КТ-исследований головного мозга пациентов исследуемой группы при поступлении в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. А–В: Пациентка Б., 2 сутки после аСАК из аневризмы бифуркации левой СМА. Отмечаются КТ-признаки выраженного отека головного мозга (нарушена дифференцировка серого и белого вещества, охватывающая цистерна не визуализируется из-за отека, значительно компримированы четверохолмная цистерна и конвекситальные субарахноидальные пространства), САК и внутримозговой гематомы в области левой сильвиевой щели объемом около 71 см³ с развитием дислокации срединных структур вправо. Г–Е: Пациент К., 2 сутки после аСАК из аневризмы супраклиноидного отдела ВСА слева. Выявляются признаки выраженного отека головного мозга, САК с формированием внутримозговой гематомы объемом около 19 см³ и смещением срединных структур влево, признаки формирующейся асимметричной окклюзионной гидроцефалии за счет компрессии правого бокового желудочка

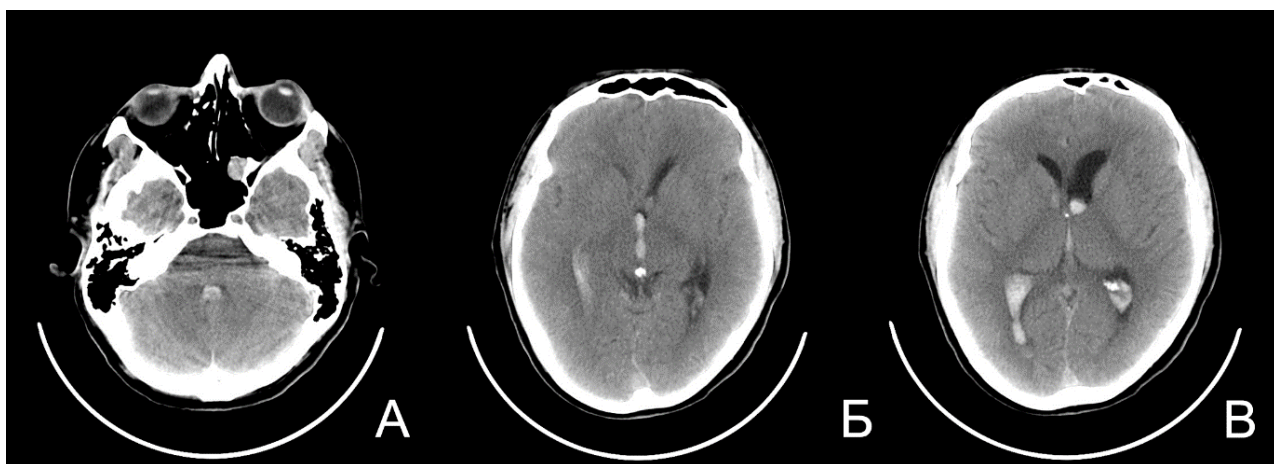


Рисунок 2.3 – Результаты нативного КТ-исследования головного мозга пациента Ж. На 5 сутки САК из аневризмы супраклиноидного отдела ВСА слева, выполненного при поступлении. Отмечаются признаки ВЖК с распространением в IV желудочек (А), третий желудочек с окклюзией водопровода (Б) и боковые желудочки с окклюзией отверстий Монро (преимущественно левого) с формированием ассиметричной окклюзионной гидроцефалии (В). Признаки диффузного отека головного мозга

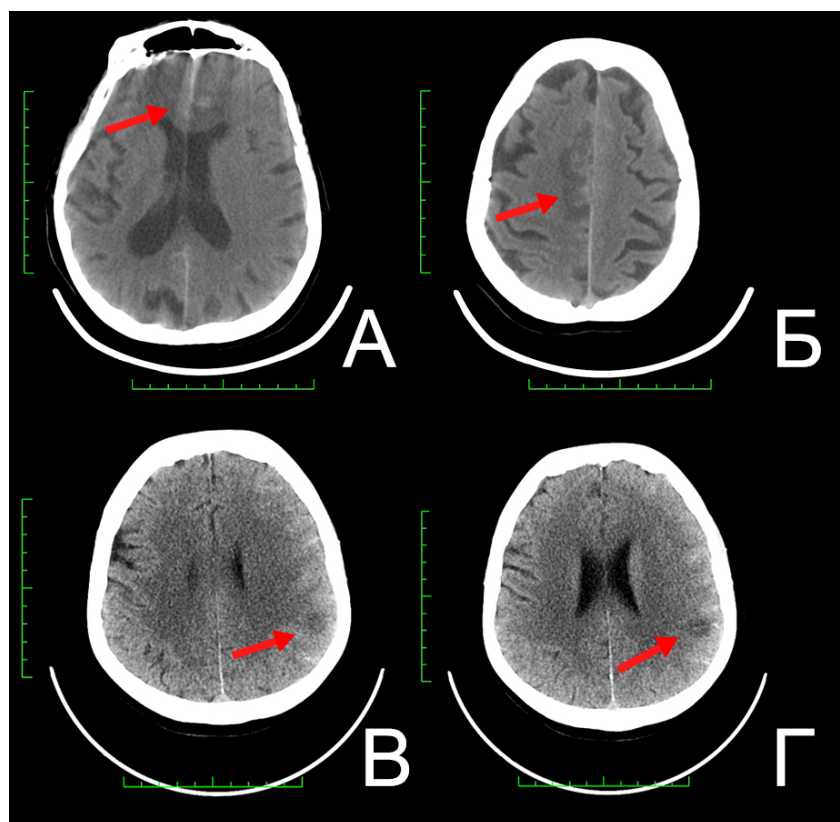


Рисунок 2.4 – Результаты нативных КТ-исследований головного мозга пациентов исследуемой группы при поступлении. А–Б: Пациентка Е., 6 сутки аСАК из аневризмы ПМА-ПСА справа. Отмечаются признаки формирования отсроченной церебральной ишемии в бассейне правой ПМА (отмечены стрелками). В–Г: Пациентка А., 10 сутки САК из аневризмы бифуркации СМА слева. Очаг ишемии в бассейне СМА слева (отмечен стрелками)

По вышеописанным признакам статистических различий в основной группе между пациентами с отсроченными осложнениями САК и без них выявлено не было. Результаты сравнения отражены в таблице 2.6

Таблица 2.6 – Характеристики данных КТ-исследований головного мозга пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=25) в основной группе на момент поступления в стационар

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Отек	Да	10 (40,0%)	3 (20,0%)	0,298
	Нет	15 (60,0%)	12 (80,0%)	
ВМГ	Да	9 (36,0%)	7 (46,7%)	0,527
	Нет	16 (64,0%)	8 (53,3%)	
Ср. объем внутримозговой гематомы, мл		10,0 [5,6, 18,8]	5,1 [4,8, 11,0]	0,223
ВЖК	Да	14 (56,0%)	6 (40,0%)	0,514
	Нет	11 (44,0%)	9 (60,0%)	
Окклюзионная гидроцефалия	Да	4 (16,0%)	2 (13,3%)	1,000
	Нет	21 (84,0%)	13 (86,7%)	
Ишемия общ.	Да	1 (4,0%)	2 (13,3%)	0,545
	Нет	24 (96,0%)	13 (86,7%)	
Отсроченная ишемия	Да	0 (0,0%)	2 (13,3%)	0,135
	Нет	25 (100%)	13 (86,7%)	

2.4 Данные ТКДГ

Всем пациентам перед началом инфузии была проведена ТКДГ с целью выявления признаков ЦВС. Для анализа использовались данные о систолической скорости кровотока в М1-сегменте средней мозговой артерии, поскольку набор данных этого скоростного показателя был самым полным в основной группе. Исследования были выполнены 39 пациентам: одной пациентке исследование не было проведено в связи с отсутствием акустических окон.

Результаты систолической ЛСК по М1-сегментам СМА до операции отражены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Показатели ЛСК по М1-сегментам СМА справа (D) и слева (S) у пациентов в основной группе до оперативного вмешательства на аневризме (n=39)

Признак		Основная группа (n=39)
Систолическая ЛСК по М1, см/сек ([Q1;Q3])	D	150,0 [116;199]
	S	150,0 [117,0;213,0]

При сравнении пациентов с отсроченными осложнениями САК и без них в основной подгруппе было выявлено преобладание скоростных показателей в М1-сегменте СМА справа и слева у пациентов с отсроченными осложнениями САК, что отражает закономерную динамику острого периода субарахноидального кровоизлияния. Результаты сравнения отражены в таблице 2.8.

Таблица 2.8 – Показатели ЛСК по М1-сегментам СМА справа (D) и слева (S) у пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=24) в основной группе до оперативного вмешательства на аневризме (n=39)

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=24)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Систолическая ЛСК по М1, см/сек ([Q1;Q3])	D	119,0 [99,5; 150,0]	210,0 [180,0; 263,5]	<0,001
	S	120,0 [111,5;145,5]	233,0 [177,3; 280,0]	<0,001

2.5 Хирургическое вмешательство

Всем пациентам аневризмы были клипированы из стандартного птерионального доступа. Левосторонняя краниотомия была выполнена 27 (67,5%) пациентам, правосторонняя – 13 (32,5%).

Интраоперационный разрыв аневризмы случился у 5 (12,5 %) пациентов: у 2 из них он сопровождался развитием отека мозга в процессе проведения операции (5%). У 14 пациентов в остром периоде кровоизлияния производился мониторинг ВЧД через установленный паренхиматозный датчик или посредством периодических измерений через наружный вентрикулярный дренаж (35,0%).

Проведение декомпрессивной трепанации черепа (ДТЧ) потребовалось 9 (22,5%) пациентам, 6 из них – первично, в момент операции клипирования аневризмы и 3 – отсроченно, в раннем послеоперационном периоде.

Микрохирургическое клипирование аневризмы сопровождалось санацией от сгустков крови базальных арахноидальных цистерн: помимо ипсилатеральной хиазмальной цистерны и начальных отделов сильвиевой щели 11 пациентам была вскрыта и санирована контралатеральная хиазмальная цистерна (27,5%), у 14 пациентов был вскрыт диэнцефальный листок мембраны Лилиеквиста (35,0%).

Для обеспечения оттока вводимого интрацистернально раствора в начале операции, всем пациентам был установлен наружный вентрикулярный дренаж в передний рог бокового желудочка, противоположного стороне оперативного доступа. Микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы сопровождалось обязательным вскрытием терминальной пластинки (*lamina terminalis*) для обеспечения сообщения базальных цистерн с желудочковой системой.

В конце операции в одну из цистерн устанавливался тонкий перфорированный силиконовый катетер (нами использовался катетер для люмбального дренирования), который затем выводился через контрапертуру на расстоянии 2–3 см от кожного разреза, подшивался к мягким тканям головы и подсоединялся к герметичной закрытой капельной системе.

Катетер для интрацистернальной инфузии устанавливался на усмотрение оперирующего хирурга в одну из базальных цистерн в область клипированной аневризмы или в область визуально наиболее спазмированных артерий. Таким образом, локализацией установки цистернального катетера стали:

- ипсилатеральная хиазмальная цистерна – у 26 пациентов (65,0%);
- контралатеральная хиазмальная цистерна – у 6 пациентов (15,0%),
- сильвиева щель – у 5 пациентов (12,5%);
- межполушарная щель – у 3 пациентов (7,5%).

В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) начиналась пролонгированная интрацистернальная инфузия блокатора кальциевых каналов,

длительность и режим которой на основании клинических и инструментальных данных о состоянии больного определялись коллегиальным решением команды нейрохирургов, неврологов и реаниматологов: в том числе, при наличии клинической необходимости, принималось решение о дополнительном интраартеальном введении верапамила для потенцирования его эффекта. Важнейшим условием проведения интрацистернальной инфузии являлась корректная работа наружного вентрикулярного дренажа. При анализе длительности проведения инфузии установлено, что интрацистернальная инфузия не превышала 5 суток с момента установки дренажа, что осуществлялось с целью профилактики инфекционных осложнений. Приготовление раствора для инфузии и смена капельной системы проводилась в асептических условиях. В данной серии у всех пациентов профилактика и лечение ЦВС и отсроченной ишемии методом пролонгированной интрацистернальной инфузии проводились с разрешения врачебной комиссии и этического комитета Центра препаратом верапамил в связи с осуществлявшейся на тот момент перерегистрацией препарата «Нимотоп» на территории РФ. На рисунке 2.5 представлены основные этапы проводимой процедуры.

Интрацистернальное введение верапамила производили в его минимальной концентрации (0,01–0,02%), титрация дозы производилась с учетом динамического мониторинга общего состояния пациента, неврологического статуса, показателей ВЧД (если пациенту производились его замеры), инструментальных показателей ЦВС и отсроченной церебральной ишемии, и наличия побочных эффектов препарата. Режим введения препарата, суточные и курсовые дозы и объемы инфузии подробно изложены в главе 3.

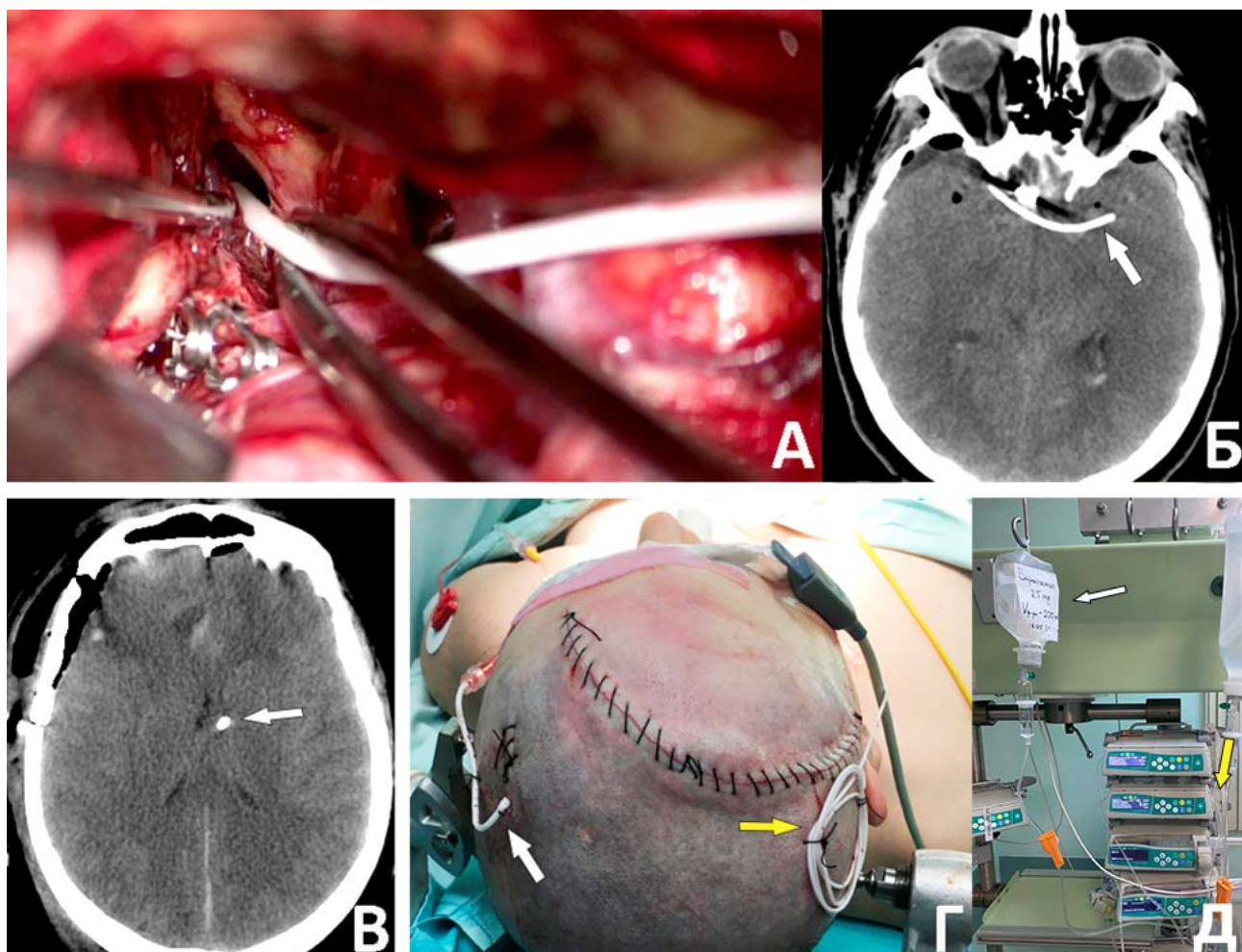


Рисунок 2.5 –Этапы установки цистернального катетера. А – Интраоперационная фотография процесса установки катетера в контралатеральную (левую) хиазмальную цистерну. Б – КТ-картина установленного катетера (обозначен стрелкой). В – вентрикулярный дренаж в переднем роге правого бокового желудочка (обозначен стрелкой). Г – Картина ушитой послеоперационной раны с выведенным через контрапертуру цистернальным дренажем (обозначен стрелкой). Д – Раствор блокатора кальциевых каналов с капельной системой (вверху, обозначен стрелкой) и его введение через инфузомат (справа, обозначен желтой стрелкой) у постели пациента

Во время проведения интрацистернальной инфузии не использовалась рутинная антибиотикопрофилактика: антибактериальные препараты назначались пациентам только при выявлении очагов инфекции (пневмония, уроинфекция, признаки инфекции кровотока и другие) или – эмпирически, при нарастании маркеров воспаления (изменения в лейкоцитарной формуле крови, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина и другие).

Динамику церебрального вазоспазма оценивали по результатам ТКДГ, а

также по данным ЦАГ, если пациенту было показано ее проведение. ТКДГ выполнялась большинству пациентов ежедневно сотрудниками лаборатории УЗИ или владеющими методикой исследования нейрохирургами. При выполнении ТКДГ у части пациентов имели место стандартные для этой методики ограничения в виде отсутствия акустических окон, послеоперационного отека мягких тканей, пневмоцефалии, что затрудняло проведение исследований и интерпретацию данных.

В анализ были взяты скоростные показатели, наиболее часто отраженные в протоколах ТКДГ: значения систолической скорости в М1-сегментах СМА. Пограничным значением для диагностики вазоспазма являлась систолическая скорость в М1-сегменте, равная 200 см/сек. Скоростные показатели в интервале от 200 до 250 см/сек оценивались как легкий спазм, от 250 до 300 см/сек – как умеренный спазм, и от 300 см/сек и выше – как выраженный спазм.

Решение о проведении ЦАГ принималось при наличии значимого прироста ЛСК в динамике: как правило, значимым считалось повышение ЛСК за сутки более, чем на 50 см/сек. Ангиографический спазм оценивался по каротидным и вертебральным ангиограммам, при их наличии, сделанным в прямой и боковой проекциях. Фиксировались признаки спазма супраклиноидного отдела ВСА, бассейнов СМА (М1 и М2), ПМА (А1 и А2), основной артерии (ОА) и позвоночной артерии (ПА). Измерение степени сужения сосуда производили в процентах относительно его стандартного диаметра: 4 мм для ВСА, 3,2 мм для СМА, 2,6 мм для наиболее крупной ПМА, 3 мм для ОА. Сужение участка артерии на 30% и менее оценивалось как легкий спазм, сужение от 30 до 70% как умеренный спазм, и сужение более 70% – как выраженный.

КТ-исследования проводилась в послеоперационном периоде с целью выявления возможных интракраниальных осложнений и отслеживания их динамики, обязательно на следующий день после операции, затем - в зависимости от клинического состояния и результатов других методов исследования, в частности ТКДГ или ЦАГ. Томограммы оценивались по стандартной методике: фиксировались геморрагические осложнения, выраженный отек мозга (диффузное

снижение градиента между серым и белым веществом, сдавление охватывающих и четверохолмной цистерны), появление ишемических очагов и признаки увеличения размеров желудочковой системы (прогрессивное расширение желудочковой системы с клиническими признаками нарастания гидроцефалии).

2.6 Группа контроля

Ретроспективная группа контроля была сформирована из медицинских данных пациентов, находившихся на лечении в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2011 по 2014 годы для последующего сравнения с группой пациентов, которым проводилась интрацистернальная инфузия блокаторов кальциевых каналов. Данный временной интервал был выбран в связи с тем, что данные КТ-исследований пациентов НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко хранятся в электронном архиве и доступны для оценки, начиная с записей от 2011 года. Также с 2014 года у большинства пациентов в остром периоде САК уже активно использовалось интраартериальное введение верапамила, что могло повлиять на тяжесть состояния пациентов, медицинские записи которых были отобраны в группу контроля.

Первичными критериями отбора в ретроспективную группу являлись:

- соответствие тяжести состояния пациентов в остром периоде САК на момент поступления в стационар III–V степени по шкале Hunt-Hess;
- соответствие выраженности субарахноидального кровоизлияния 2, 3 и 4 баллам по шкале Fisher;
- микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы, проведенное в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко не позднее 14 суток с момента аневризматического САК;
- отсутствие проведенного интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов.

За обозначенный период вышеупомянутым критериям отвечали 52 пациента, из которых дополнительно были исключены 4 пациента с гигантскими аневризмами. Таким образом, в группу контроля вошли 48 пациентов, из которых

в дальнейшем осуществлялся программный подбор группы для сравнения методом псевдорандомизации (англ. Propensity Score Matching, PSM) с основной группой пациентов (N=40). После подбора методом PSM сравниваемые группы насчитывали по 22 пациента в каждой. Описание группы контроля отражено в таблице 2.9.

Сравнение групп осуществлялось по наиболее важным конечным точкам исследования:

- частоте возникновения новых очагов отсроченной церебральной ишемии;
- функциональным исходам, оцененным по шкале исходов Глазго (ШИГ) на момент выписки (Приложение Е);
- частоте возникновения инфекционных осложнений ЦНС, интракраниальных геморрагических осложнений, эписиндрома и клинически выраженной постгеморрагической гидроцефалии.

Структура осложнений и результаты их сравнения подробно изложены в главе 3.

На основании оценки конечных точек исследования был сделан вывод о безопасности проводимой методики.

Таблица 2.9 – Характеристики ретроспективной группы пациентов (N=48)

Признак		Группа контроля (N=48)
Возраст пациентов, годы		49,0 ± 11,4 / 49
Пол	мужской	27 (56,3%)
	женский	21 (43,7%)
Срок САК, сутки (mean [Q1;Q3])		6 [3;9]
Hunt-Hess, степень	III	21 (43,8%)
	IV	15 (31,2%)
	V	12 (25%)
Fisher, баллы	2	0 (0,0%)
	3	20 (41,7%)
	4	28 (58,3%)
Локализация аневризмы	BCA	16 (33,3%)
	ПМА-ПСА	16 (33,3%)
	СМА	16 (33,3%)
Размер аневризмы	Большая	5 (10,4%)
	Средняя	28 (58,3%)
	Маленькая	3 (6,3%)
	Нет данных	12 (25%)
Сторона доступа	S	20 (41,7%)
	D	28 (58,3%)
Множественные аневризмы	Да	15 (31,3%)
	Нет	33 (68,7%)
ДТЧ	Не проведена	40 (83,3%)
	Проведена	8 (16,7%)
НВД	Да	8 (20,0%)
	Нет	40 (80,0%)
ШИГ при выписке	1	4 (8,3%)
	2	1 (2,1%)
	3	18 (37,5%)
	4	16 (33,3%)
	5	9 (18,8%)
Очаги отсроченной ишемии (всего)	Да	9 (18,8%)
	Нет	39 (81,2%)
Очаги отсроченной ишемии до операции	Да	2 (4,7%)
	Нет	46 (95,3%)

2.7 Оценка исходов лечения пациентов

Оценка исходов лечения пациентов в основной группе была произведена по модифицированной шкале Рэнкина (МШР) (Приложение Д) на момент выписки из стационара и в отдаленном периоде (в катамнезе). В дальнейшем в связи с тем, что в группе контроля в предыдущие годы применялась оценка исходов лечения по ШИГ, для возможности сравнения пациенты в основной группе (N=40) были дополнительно оценены по ШИГ.

Медиана срока выписки из стационара в общей группе пациентов равнялась 17 суткам после операции [14; 24 суток]. Катамнез собран у 100% пациентов из общей группы, медиана срока катамнеза у пациентов из общей группы составила 367 суток после операции [260,5; 521,5 суток]. Также на момент сбора катамнеза учитывалась динамика неврологического статуса и потребность в ликворшунтирующих операциях.

2.8 Статистический анализ данных

Для сбора, хранения и управления данными использовалось веб-приложение REDCap (англ. Research Electronic Data Capture). Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка статистического программирования R (www.r-project.org, версия 3.6.3) в интегрированной среде разработки RStudio Server (версия 1.3.1056). Сценарий статистического анализа был записан в виде программного кода для обеспечения автоматизации и воспроизводимости расчетов. Для проверки гипотез о различиях частоты возникновения очагов отсроченной церебральной ишемии, различиях в исходах по ШИГ и различиях частоты осложнений в группах с применением пролонгированной интрацистеральной инфузии и ретроспективной группой контроля применяли технологию «псевдорандомизации» (англ. Propensity Score Matching, PSM), т. е. подбор пациентов по индексу соответствия. Метод позволяет из двух групп подобрать равные по числу пациентов подгруппы таким образом, чтобы распределение их основных характеристик (потенциально влияющих на исход лечения) было примерно одинаковым. В результате в двух

«псевдорандомизированных» группах можно с большей надежностью проверять гипотезы о различиях: метод PSM является эффективным способом устранения конфаундинг-эффекта различных факторов, искажающих результаты при сравнении наблюдаемых групп в обсервационных исследованиях.

В нашем исследовании с помощью технологии PSM из общей группы пациентов с интрацистеральной инфузией БКК (верапамила) и ретроспективной группы пациентов, оперированных в остром периоде САК в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2011 по 2014 гг. были подобраны подгруппы по 22 пациента. Подбор проводили по половой принадлежности, сроку САК на момент операции, оценке по шкале Hunt-Hess и по локализации аневризм. В контрольную группу не вошли пациенты с гигантскими аневризмами ($n=4$) и при сравнительном анализе частоты формирования очагов отсроченной ишемии из обеих групп были исключены пациенты с уже сформировавшимися очагами отсроченной церебральной ишемии до поступления в стационар ($n=2$ для группы контроля и $n=2$ для основной группы). При сравнении частоты осложнений основная и контрольная группы до псевдорандомизации были проанализированы с учетом ранее исключенных пациентов с очагами отсроченной ишемии.

Задачи оценки статистической значимости различий в распределениях категориальных переменных решали с помощью критерия Хи-квадрат и точного теста Фишера. Для числовых показателей различия оценивали с помощью критерия Стьюдента (для нормально распределенных случайных величин) или критерия Манна-Уитни (при опровержении гипотезы о нормальном распределении).

В случае, если частотное распределение числовых величин какого-либо параметра было нормальным или близким к нормальному, оно описывалось при помощи среднего значения и стандартного отклонения. В случае асимметричного распределения использовались медиана и межквартильный размах. Результаты тестирования гипотез признавались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Глава 3 Результаты исследования

3.1 Характеристика режимов интрацистернальной инфузии

В качестве блокатора кальциевых каналов для интрацистернальной инфузии в основной группе у всех пациентов использовался верапамил.

Пролонгированная инфузия верапамила начиналась в раннем послеоперационном периоде, после перевода пациента в ОРИТ. Непосредственно сразу после перевода инфузию начинали 13 (32,5%) пациентам, в первые сутки после операции – 24 (60,0%). Таким образом, в 0 и 1 сутки после клипирования аневризмы инфузия была начата 92,5% пациентов. У остальных 3 (7,5%) пациентов инфузию начинали со вторых по трети послеоперационные сутки.

В основной группе, как правило, начало инфузии приходилось на 5 [3;7] сутки САК, что соответствовало периоду клинического проявления отсроченной церебральной ишемии и вазоспазма. У пациентов без отсроченных осложнений медиана срока начала инфузии после САК составила 3 суток [2;5], у пациентов с отсроченными осложнениями САК – 7 суток [5,5; 8]. Различия по данному параметру находились на грани статистической значимости ($p = 0,078$).

В основной группе пациентов были проанализированы длительность интрацистернальной инфузии, курсовая и суточная дозы верапамила, общий и суточный объемы интрацистернальной инфузии. Распределение характеристик интрацистернальной инфузии в основной группе пациентов отражено в таблице 3.1.

Средняя концентрация вводимого раствора составила 0,02% и колебалась от 0,01% (минимальное значение) до 0,03% (максимальное значение). Раствор верапамила вводился через инфузомат со скоростью 9,17 мл/ч (из расчета на 24 часа инфузии). Максимальное значение суточной дозы верапамила составило 75 мг, минимальное – 2 мг; максимальное значение объема интрацистернальной суточной инфузии – 420 мл, минимальное – 10 мл.

Режимы интрацистернальной инфузии у пациентов с признаками

отсроченных осложнений САК и у пациентов без них на момент клипирования аневризмы носили схожий характер и не имели статистически значимых различий. Данные сравнения режимов интрацестеральной инфузии приведены в Таблице 3.2.

Таблица 3.1 – Характеристики режимов интрацестеральной инфузии в общей группе пациентов (N=40)

Значение показателя (mean \pm SD / median)	Основная группа (N=40)
Длительность и/ц инфузии, сут.	3,7 \pm 1,1 / 4
Курсовая доза верапамила при и/ц инфузии, мг	152,2 \pm 61,1 / 150
Суточная доза верапамила при и/ц инфузии, мг	41,7 \pm 9,7 / 44,2
Общий объем и/ц инфузии, мл	806,3 \pm 294,8 / 880
Объем и/ц инфузии за сутки, мл	223,5 \pm 62,6 / 220

Таблица 3.2 – Данные сравнения режимов интрацестеральной инфузии у пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=25) в основной группе до оперативного вмешательства на аневризме (n=40)

Значение показателя (mean \pm SD / median)	Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	p-значение
Длительность и/ц инфузии, сут.	3,8 \pm 1,2 / 4	3,5 \pm 0,9 / 3	0,424
Курсовая доза верапамила при и/ц инфузии, мг	157,2 \pm 64,1 / 150	143,9 \pm 57 / 150	0,553
Суточная доза верапамила при и/ц инфузии, мг	42,1 \pm 9,9 / 45	41 \pm 9,8 / 43,3	0,747
Общий объем и/ц инфузии, мл	850,4 \pm 317,1 / 900	732,7 \pm 245,7 / 660	0,165
Объем и/ц инфузии за сутки, мл	230,5 \pm 70 / 220	211,8 \pm 47,6 / 220	0,68

У части пациентов интрацестеральная инфузия дополнялась интраартериальным введением верапамила для потенцирования эффекта проводимой терапии. Так, всего интраартериальное введение верапамила было проведено 24 (60,0%) пациентам, 12 из них – без отсроченных осложнений САК на момент оперативного вмешательства (доля пациентов с интраартериальным введением верапамила среди них составила 48,0%) и 12 - с отсроченными

осложнениями САК (доля пациентов с интраартериальным введением верапамила среди них составила 80,0%). При сравнении количества пациентов с дополнительным интраартериальным введением верапамила у этих двух категорий пациентов были выявлены различия, находящиеся на грани статистической значимости ($p=0,056$), что свидетельствует о тенденции более частого комбинированного введения верапамила пациентам, которым производилось оперативное вмешательство на фоне отсроченных осложнений САК.

Дополнительный анализ количества процедур интраартериального введения верапамила, общей дозы препарата и дозы за одну в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Характеристики режимов дополнительного интраартериального введения верапамила в основной группе пациентов ($n=24$)

Среднее значение показателя (mean \pm SD / median)	Основная группа ($n=24$)
Количество процедур и/а введения верапамила	2,8 \pm 1,5 / 2,5
Общая доза верапамила при и/а введении, мг	134,8 \pm 106,4 / 100
Разовая доза верапамила при и/а введении, мг	43,9 \pm 16,8 / 43,7

Минимальная доза верапамила, введенного интраартериально, за процедуру составила 15 мг, максимальная – 84 мг.

При сравнении вышеописанных показателей у пациентов, оперированных на фоне осложнений САК и пациентов, оперированных без них, статистически значимых различий выявлено не было ($p > 0,05$), что говорит о том, что подход к интраартериальному введению верапамила у пациентов в случае нарастания ЦВС был схожим.

Параметры интраартериального введения верапамила у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК и без них, отражены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Данные сравнения режимов интрацестеральной инфузии у пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и без них (n=25) в основной группе до оперативного вмешательства на аневризме (n=40)

Значение показателя (mean \pm SD / median)	Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=12)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=12)	p- значение
Количество процедур и/а введения верапамила	2,2 \pm 1,3	3,2 \pm 1,6	0,118
Общая доза верапамила при и/а введении, мг	103,3 \pm 74,8	166,2 \pm 126,2	0,225
Разовая доза верапамила при и/а введении, мг	42,4 \pm 15,8	45,4 \pm 18,3	0,794

Длительные перерывы в проведении инфузии (более 2 часов) возникали у 26 пациентов (65,0%). Среди пациентов, оперированных без признаков отсроченных осложнений САК, они встречались у 14 человек (52,0%), и у 14 пациентов, оперированных на фоне осложнений САК (86,7%). Перерывы, как правило, были связаны либо с необходимостью транспортировки пациентов на процедуры и исследования, например, церебральную ангиографию либо происходили ввиду необходимости прекращения инфузии. Так, эпизоды внутричерепной гипертензии при проведении интрацестеральной инфузии были отмечены у 5 пациентов (10,4%), что потребовало ее временного прекращения. Перерывы в инфузии встречались у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, чаще, чем у пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции (p=0,04), что может быть объяснено, в первую очередь, большим количеством процедур дополнительного интраартериального введения верапамила.

Таким образом, у 92,5% пациентов итрацестеральная инфузия верапамила начиналась в 0 и 1 сутки после операции. У пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции начало инфузии приходилось, как правило, на 3 сутки САК, в то время как у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, интрацестеральная инфузия верапамила начиналась на пике ЦВС – на 7 сутки. При проведении интрацестеральной инфузии ее характеристики, такие как дозировка верапамила или объем инфузии, не имели

статистически значимых различий у данных категорий пациентов, что свидетельствует об общем подходе к методике проведения интрацестеральной инфузии ($p > 0,05$). У пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, прибегали к дополнительному интраартериальному введению верапамила в 80,0% случаев, в то время как у пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции, потенцирование эффекта интрацестеральной инфузии требовалось только в 48,0% случаев. Различия по данному параметру находятся на грани статистической значимости ($p=0,056$). Также инфузия носила более пролонгированный характер у пациентов, оперированных без признаков отсроченных осложнений САК, поскольку реже прерывалась из-за необходимости транспортировки пациентов на процедуры, в частности, интраартериального введения верапамила ($p=0,04$).

3.2 Динамика неврологического статуса пациентов

Динамика неврологического статуса пациентов после микрохирургического клипирования аневризмы на фоне интрацестеральной инфузии верапамила в общем виде описывалась одним из следующих вариантов:

- стойкое ухудшение;
- транзиторное ухудшение;
- отсутствие изменений;
- улучшение;
- невозможность объективной оценки в связи с седацией, ограничением контакта с пациентом и т.д.

Динамика изменений угнетения сознания, очаговой симптоматики и нарушений ВПФ в общей группе пациентов отражена на рисунке 3.1.

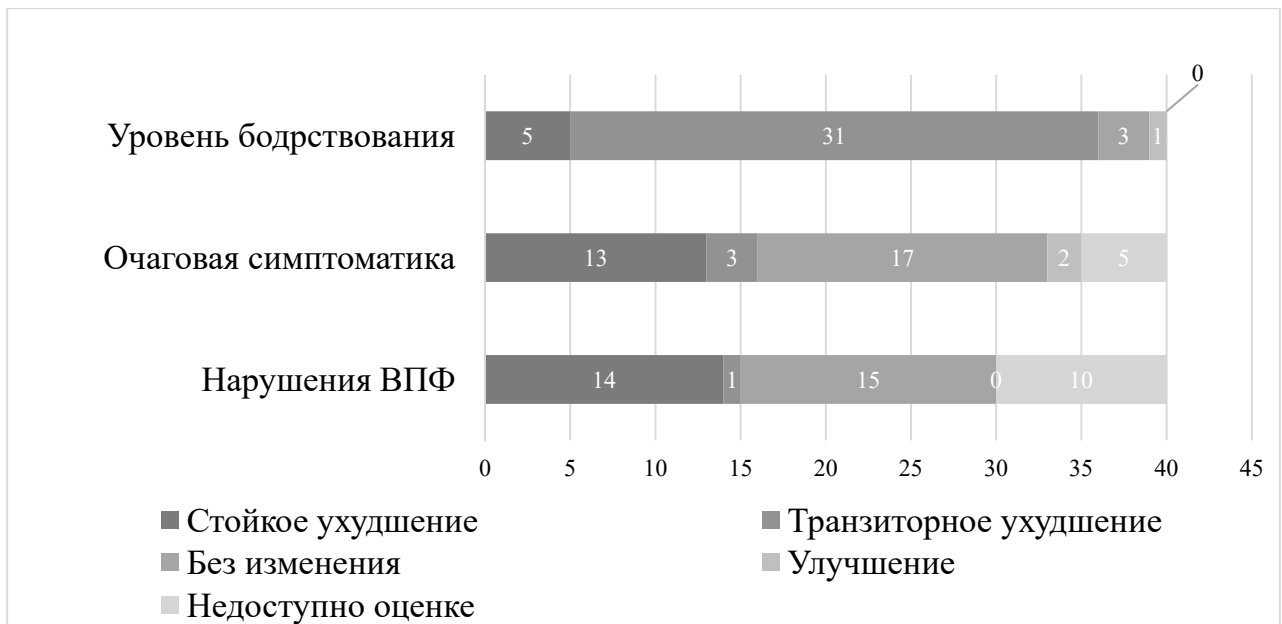


Рисунок 3.1 – Динамика изменений угнетения сознания, очаговой симптоматики и ВПФ в основной группе пациентов (N=40)

Наиболее часто ($n=31$, 77,5%) у пациентов в раннем послеоперационном периоде выявлялось транзиторное снижение уровня бодрствования. Данная симптоматика была характерна для 1–2 суток послеоперационного периода, и была связана как с реакцией на перенесенную микрохирургической операцией на аневризме на фоне острого САК, так и с нарастанием отсроченной церебральной ишемии. Таким образом, транзиторное снижение уровня бодрствования было отмечено у 12 пациентов с отсроченным неврологическим дефицитом в послеоперационном периоде (30,0%) и у 19 пациентов без него (47,5%). Более длительные эпизоды угнетения сознания отмечались у пациентов в связи с последствиями развития коматозного состояния до операции (Hunt-Hess V ст.), возникновением тяжелого ЦВС или результатами хирургических осложнений ($n=5$, 12,5%). К моменту выписки из стационара у всех пациентов данные нарушения регрессировали.

Нарастание очаговой симптоматики чаще всего носило стойкий характер и сохранялось к моменту выписки ($n=13$, 32,5%). У 8 (20,0%) пациентов развившийся стойкий неврологический дефицит был вызван появлением или нарастанием имевшегося ЦВС, и у 5 (12,5%) - был обусловлен хирургическими осложнениями.

Наиболее сложный параметр для объективного анализа представляли ВПФ:

так, они не подлежали детальной оценке за время госпитализации у 10 пациентов в связи с наличием трахеостомической, интубационной трубки или явлений медикаментозной седации (25,0%). Среди пациентов, у которых ВПФ были доступны оценке, отмечалась отрицательная динамика с развитием стойких расстройств ВПФ (35,0%), либо данные расстройства сохранялись на дооперационном уровне (37,5%).

Распределение динамики неврологической симптоматики в основной группе пациентов отражено в таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Динамика неврологического статуса в послеоперационном периоде у пациентов в основной группе (N=40)

Показатели неврологического статуса		Основная группа (N=40)
Угнетение сознания	Длительное (стойкое) ухудшение	5 (12,5%)
	Кратковременное (транзиторное) ухудшение	31 (77,5%)
	Без изменения	3 (7,5%)
	Улучшение	1 (2,5%)
Очаговая симптоматика	Стойкое ухудшение	13 (32,5%)
	Транзиторное ухудшение	3 (7,5%)
	Без изменения	17 (42,5%)
	Улучшение	2 (5,0%)
	Не доступна для оценки	5 (12,5%)
ВПФ	Стойкое ухудшение	14 (35,0%)
	Транзиторное ухудшение	1 (2,5%)
	Без изменения	15 (37,5%)
	Улучшение	0 (0,0%)
	Не доступны для оценки	10 (25,0%)

Сравнение динамики неврологического статуса пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции отражено в таблице 3.6

Таблица 3.6 – Данные сравнения динамики неврологического статуса у пациентов с отсроченными осложнениями САК на момент оперативного вмешательства на аневризме и начала интрацестеральной инфузии (n=15) и без них (n=25) в основной группе пациентов (n=40)

Показатели неврологического статуса		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Угнетение сознания	Длительное (стойкое) ухудшение	3 (12,0%)	2 (13,3%)	0,523
	Кратковременное (транзиторное) ухудшение	18 (72,0%)	13 (86,7%)	
	Без изменения	3 (12,0%)	0 (0,0%)	
	Улучшение	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
Очаговая симптоматика	Стойкое ухудшение	6 (24,0%)	7 (46,7%)	0,036
	Транзиторное ухудшение	1 (4,0%)	2 (13,3%)	
	Без изменения	14 (56,0%)	3 (20,0%)	
	Улучшение	0 (0,0%)	2 (13,3%)	
	Не доступна для оценки	4 (16,0%)	1 (6,7%)	
ВПФ	Стойкое ухудшение	6 (24,0%)	8 (53,3%)	0,352
	Транзиторное ухудшение	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
	Без изменения	10 (40,0%)	5 (12,5%)	
	Улучшение	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Недоступно оценке	8 (32,0%)	2 (13,3%)	

У пациентов, которым проводились клипирование аневризмы и интрацестеральная инфузия верапамила на фоне развившихся отсроченных осложнений САК, достоверно чаще отмечалось нарастание стойкого очагового неврологического дефицита, и очаговая неврологическая симптоматика реже оставалась на дооперационном уровне ($p=0,036$). Статистически значимых различий между подгруппами по выраженности угнетения сознания и нарушений

ВПФ отмечено не было ($p > 0,05$).

Нарастание неврологической симптоматики трактовалось как появление нового отсроченного неврологического дефицита, связанного с прогрессией ЦВС, у 5 пациентов (12,5%). Из них у 2 пациентов на момент оперативного вмешательства не было выявлено признаков отсроченных осложнений САК (5%), и 3 пациента были ранее прооперированы на фоне отсроченных осложнений САК (7,5%). Таким образом, общее количество пациентов с отсроченным неврологическим дефицитом в послеоперационном периоде равнялось 15 (37,5%). Общее количество пациентов с отсроченным неврологическим дефицитом, а также количество пациентов с новым отсроченным неврологическим дефицитом было достоверно больше среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p < 0,001$).

Таким образом, изменения неврологического статуса имели четкую связь с последствиями микрохирургической операции на аневризме в остром периоде САК, нарастанием ЦВС, отсроченной ишемией или с хирургическими осложнениями. Изменений неврологического статуса, которые можно было бы объяснить проявлениями токсического воздействия верапамила на ЦНС в используемых концентрациях, в основной группе пациентов не наблюдалось. При сравнении вариантов динамики неврологического статуса у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых на момент клипирования аневризмы и начала интрацестеральной инфузии не было выявлено отсроченных осложнений САК, было отмечено, что у первых чаще наблюдалось стойкое нарастание очаговой симптоматики ($p = 0,036$), и неврологический дефицит чаще носил характер отсроченного, т.е. связанного с ЦВС и отсроченной церебральной ишемией ($p < 0,001$).

3.3 Динамика по данным КТ-исследований головного мозга

Всего были проанализированы 156 нативных КТ-исследований головного мозга, выполненные 40 пациентам исследуемой группы в послеоперационном периоде за время госпитализации. Появление новых изменений в

послеоперационном периоде в основной группе пациентов отражено в таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Динамика изменений по данным КТ-исследований в послеоперационном периоде у пациентов в основной группе (N=40)

Признак		Общая группа (N=40)
Появление/ нарастание отека	Да	14 (35,0%)
	Нет	26 (65,0%)
Появление/ нарастание гематомы	Да	5 (12,5%)
	Нет	35 (87,5%)
Появление/ нарастание очагов ишемии	Да	13 (32,5%)
	Нет	27 (67,5%)
Появление/ нарастание гидроцефалии	Да	4 (10,0%)
	Нет	36 (90,0%)

Согласно полученным данным, появление или нарастание отека головного мозга встречалось в послеоперационном периоде наиболее часто. Отек мозга нарастал у пациентов преимущественно в ранние сроки после клипирования аневризмы: сразу после оперативного вмешательства новый отек был зарегистрирован на КТ-исследованиях у 6 пациентов (15,0%), в первые сутки после операции – у 5 пациентов (12,5%), и во вторые сутки после операции – у 7 пациентов (17,5%). Далее частота появления или нарастания отека мозга снижалась, и в случае возникновения сопутствовала, как правило, развитию геморрагических интракраниальных осложнений.

Динамика изменений по данным КТ-исследований в послеоперационном периоде у пациентов с признаками отсроченных осложнений САК на момент операции и пациентов, без признаков данных осложнений на момент операции и начала интракраниальной инфузии отражена в таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Динамика изменений по данным КТ-исследований в послеоперационном периоде у пациентов с отсроченными осложнениями САК на момент оперативного вмешательства на аневризме и начала интракостеральной инфузии (n=15) и без них (n=25) в основной группе пациентов (n=40)

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	p-значение
Появление/ нарастание отека	Да	11 (44,0%)	3 (20,0%)	0,177
	Нет	14 (56,0%)	12 (80,0%)	
Появление/ нарастание гематомы	Да	4 (16,0%)	1 (6,7%)	0,633
	Нет	21 (84,0%)	14 (93,3%)	
Появление/ нарастание очагов ишемии	Да	7 (28,0%)	6 (40,0%)	0,498
	Нет	18 (72,0%)	9 (60,0%)	
Появление/ нарастание гидроцефалии	Да	3 (12,0%)	1 (6,7%)	1,0
	Нет	22 (88,0%)	14 (93,3%)	

Статистически значимых различий вышеописанным показателям у данных категорий пациентов выявлено не было ($p > 0,05$).

Абсолютное количество пациентов с послеоперационными гематомами среди прооперированных без признаков отсроченных осложнений САК превышало таковое среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК (4 и 1 пациент соответственно), однако разница по данному показателю в подгруппах не являлась статистически значимой ($p = 0,633$). Наиболее часто послеоперационных гематомы регистрировались у пациентов в первые двое суток после клипирования аневризмы (3 пациента, 7,5%). У одного пациента гематома была выявлена на 4 послеоперационные сутки, и еще у одного носила отсроченный характер (14 сутки после операции).

Очаги ишемии возникали у пациентов в результате хирургических осложнений, нарастания или появления отсроченной ишемии, а также после перенесенной дислокации головного мозга. Всего нарастание ишемии в послеоперационном периоде было отмечено у 13 пациентов (32,5%). Статистически значимых различий между пациентами, оперированными на фоне

отсроченных осложнений САК и пациентами, у которых не было выявлено отсроченных осложнений САК на момент хирургического вмешательства по общей частоте регистрации ишемических очагов по КТ отмечено не было ($p=0,498$). У 8 пациентов (20,0%) ишемические осложнения были связаны с последствиями клипирования аневризм в остром периоде САК и представляли собой преимущественно нарушения кровоснабжения в мелких артериях с формированием ограниченных очагов ишемии

У 4 пациентов (10,0%) появление новых ишемических очагов трактовалось как отсроченная церебральная ишемия на фоне ЦВС. Распределение случаев отсроченной церебральной ишемии у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и у пациентов, которых на момент оперативного вмешательства и начала интрацистеральной инфузии не было выявлено признаков отсроченных осложнений САК, отражено на рисунке 3.2.

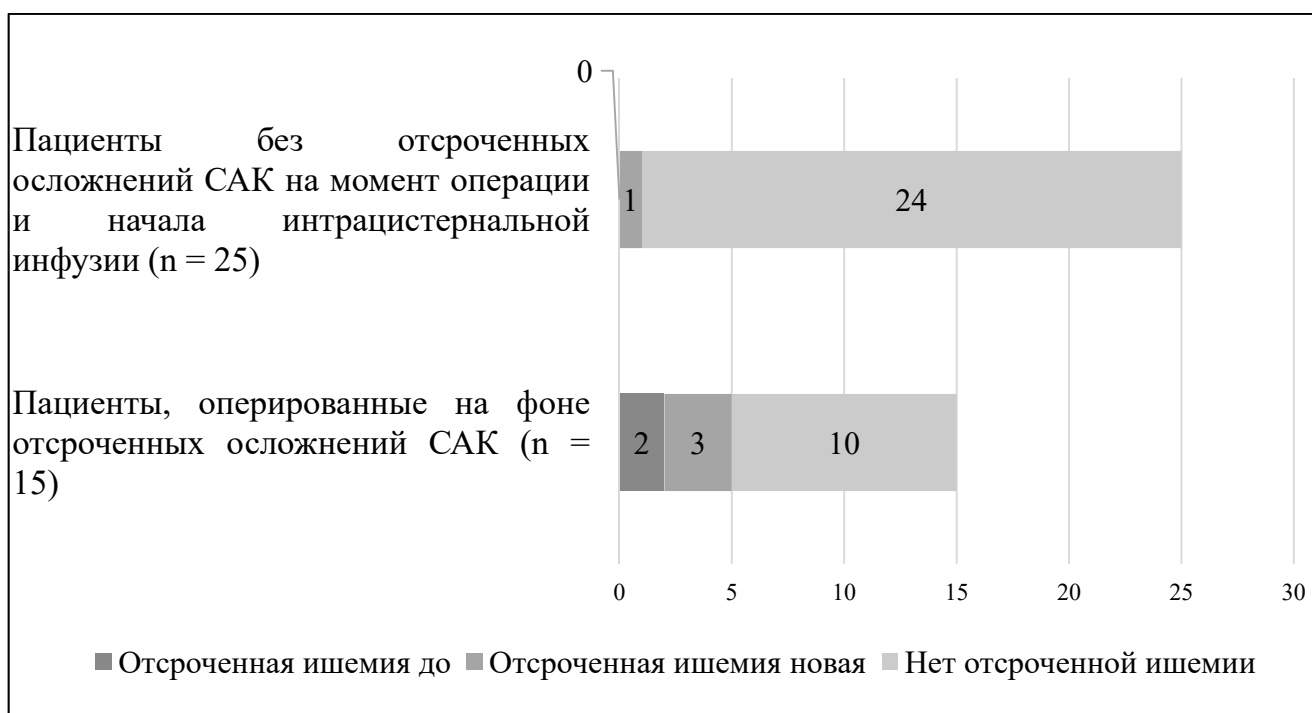


Рисунок 3.2 – Распределение количества пациентов с очагами отсроченной ишемии среди пациентов, оперированных на аневризме без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции ($n=25$), и пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($n=15$) в основной группе пациентов ($N=40$)

Таким образом, большинство пациентов с новыми очагами отсроченной ишемии ($n=3$, 7,5%), были оперированы на фоне отсроченных осложнений САК, что объясняется прогрессией данных осложнений. Среди пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции и начала интракостеральной инфузии был отмечен 1 случай возникновения очагов отсроченной ишемии (2,5%), которая развилась у пациента, находившегося в крайне тяжелом состоянии ввиду развития выраженной системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности.

При сравнении частоты возникновения новых очагов отсроченной ишемии у данных категорий пациентов (без учета выявленных очагов ишемии на дооперационном этапе) статистически значимых различий по данному параметру получено не было ($p>0,05$). При анализе общего количества случаев отсроченной ишемии, с учетом выявленных на дооперационном этапе ($n=6$, 15%), их число статистически значимо преобладало у пациентов, которым направили интракостеральную инфузию на фоне отсроченных осложнений САК ($p<0,05$).

Оценка нарастания гидроцефалии производилась пациентам после прекращения интракостеральной инфузии и вентрикулярного дренирования (как правило, на 5 послеоперационные сутки или позднее): всего признаки нарастания гидроцефалии были выявлены у 4 пациентов из общей группы (10,0%). Статистически значимых различий по данному параметру между пациентами, оперированными на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентами, у которых на момент операции на аневризме признаков отсроченных осложнений САК не отмечалось, выявлено не было ($p=1,0$).

Таким образом, изменения КТ-картины, соответствующие, в первую очередь, отеку головного мозга и интракраниальным гематомам, наблюдались преимущественно в раннем послеоперационном периоде (в первые двое суток после клипирования аневризмы) и были связаны с хирургическим вмешательством на аневризме в остром периоде САК. В дальнейшем частота данных осложнений по мере проведения интракостеральной инфузии не нарастала. Очаги церебральной ишемии имели связь с хирургическими осложнениями, отсроченной

церебральной ишемией или являлись результатом перенесенной дислокации и вклинения головного мозга. Общее количество очагов отсроченной ишемии чаще встречалось у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p < 0,05$), однако достоверного преобладания новых очагов отсроченной ишемии у данной категории пациентов отмечено не было ($p > 0,05$), что может быть объяснено малым количеством наблюдений. Признаки постгеморрагической гидроцефалии были выявлены у 10,0% пациентов после прекращения интрацистеральной инфузии и удаления НВД.

3.4 Динамика церебрального вазоспазма по данным ТКДГ и ЦАГ

В основной группе пациентов ($N=40$) были выделены 3 варианта мониторинга ЦВС в послеоперационном периоде на фоне проводимой интрацистеральной инфузии:

- мониторинг по данным ТКДГ ($n=12$, 30,0%);
- мониторинг по данным ЦАГ ($n=8$, 20,0%);
- комбинированный мониторинг по данным ТКДГ + ЦАГ ($n=20$, 50,0%).

Выбор типа мониторинга основывался на возможности объективной оценки неврологического статуса пациента и наличия акустических окон для анализа скоростных показателей церебрального кровотока, а также на тяжести течения острого периода САК и потребности в потенцировании эффекта интрацистеральной инфузии артериальным введением верапамила. На рисунке 3.3 отражено распределение различных типов мониторинга ЦВС у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых не было выявлено отсроченных осложнений САК на момент операции и начала интрацистеральной инфузии.

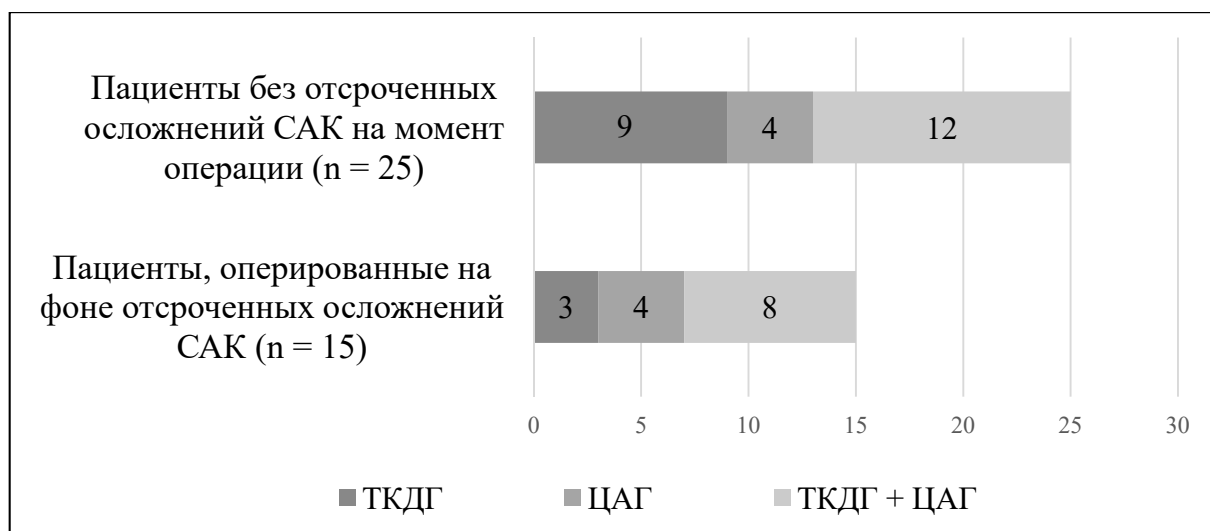


Рисунок 3.3 – Распределение вариантов мониторинга церебрального вазоспазма у пациентов с отсроченными осложнениями САК на момент оперативного вмешательства на аневризме и начала интрацестеральной инфузии (n=15) и без них (n=25) в основной группе пациентов (n=40)

Таким образом, мониторинг выраженности спазма по данным ТКДГ изолированно или в сочетании с ЦАГ выполнялся у 32 пациентов (80,0%), что в дальнейшем позволило провести анализ скоростных показателей и дополнительно оценить точность транскраниальной доплерографии при сравнении с данными ЦАГ.

Транскраниальная доплерография

В послеоперационном периоде на фоне проведения инфузии у пациентов отмечалась общая тенденция к повышению скоростных показателей церебрального кровотока, что соответствовало закономерному течению острого периода САК. В таблице 3.9 отражены максимальные значения ЛСК в основной группе пациентов.

Таблица 3.9 – Показатели максимальных значений систолической ЛСК (систЛСК) в М1-сегменте СМА справа (D) и слева (S) у пациентов основной группы в послеоперационном периоде

Признак		Общая группа
Максимальная систЛСК в М1, см/сек (mean [Q1;Q3])	D	230,0 [171,0;296,0]
	S	200,0 [156,3;270,0]

При сравнении значений систолической ЛСК в М1-сегменте СМА у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых на момент операции и начала интрааортальной инфузии данных осложнений не отмечалось, было выявлено статистически значимое преобладание значений в М1-сегменте справа ($p=0,002$), и данные различия находились на грани статистической значимости для левосторонних измерений ($p=0,065$). Результаты сравнения отражены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 – Показатели максимальных значений систолической ЛСК (систЛСК) в М1-сегменте СМА справа (D) и слева (S) у пациентов с отсроченными осложнениями САК и у пациентов без данных осложнений на момент операции в основной группе пациентов

Признак		Пациенты без отсроченных осложнений САК	Пациенты с отсроченными осложнениями САК	р-значение
Максимальная систЛСК в М1, см/сек (mean [Q1;Q3])	D	201,0 [148,5; 241,3]	312,5 [250,0; 187,8]	0,002
	S	189,0 [146,3;222,0]	245,0 [337,5; 297,5]	0,065

При сравнении максимальных значений скоростных показателей в основной группе пациентов до операции и в послеоперационном периоде на фоне интрааортальной инфузии также были выявлены значимые статистические различия, свидетельствующие о приросте ЛСК в динамике: р-значение для правосторонних изменений составило $<0,001$, для левосторонних измерений – $0,001$. Гистограммы со сравнением значений ЛСК в основной группе пациентов для результатов правосторонних и левосторонних измерений до операции и в послеоперационном периоде на фоне пролонгированной интрааортальной инфузии отражены на рисунке 3.4.

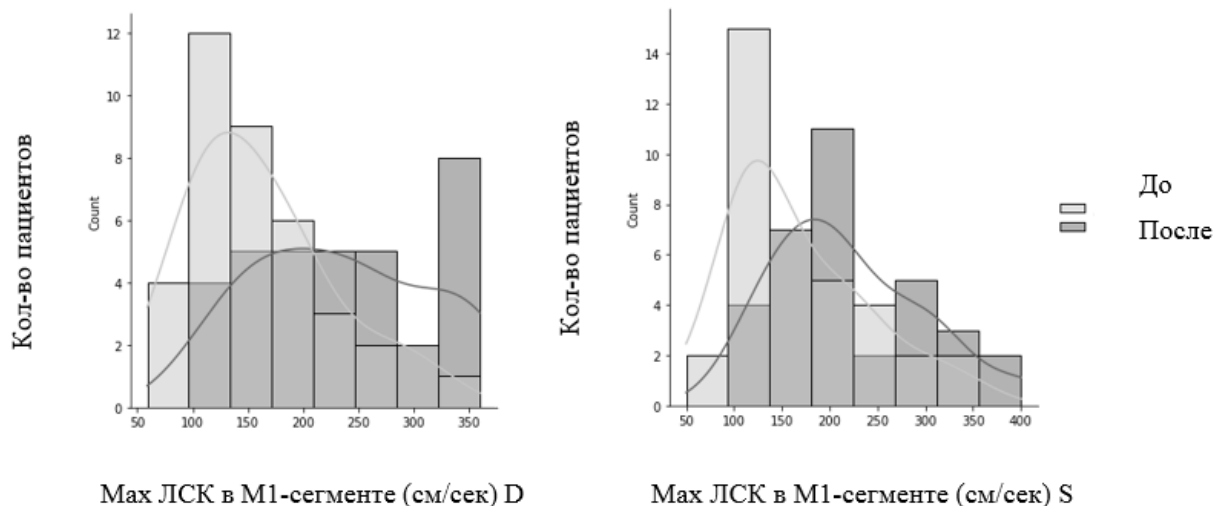


Рисунок 3.4 – Гистограммы для правосторонних (D) и левосторонних (S) измерений максимальной ЛСК в M1-сегменте СМА в основной группе пациентов до и после операции. Отмечается значительное повышение скоростных показателей после операции на фоне проводимой интрацистернальной инфузии, связанное с течением острого периода САК

Для пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции разница в дооперационных и послеоперационных значениях ЛСК была статистически значимой ($p < 0,001$ для правосторонних и $p < 0,001$ для левосторонних измерений), в то время как у пациентов, оперированных на фоне осложнений САК, статистически достоверная разница была получена только для правосторонних измерений ($p = 0,007$); значения левосторонних измерений не продемонстрировали статистически значимой разницы до и после операции ($p = 0,26$).

Помимо численного анализа значений ЛСК был произведен анализ категорий выраженности ЦВС по данным ТКДГ. Показатели ЛСК были сгруппированы по степени выраженности спазма согласно обозначенным ранее скоростным интервалам: значения ЛСК 200 см/сек и выше наблюдались у 22 пациентов (64,7%). Распределение выраженности спазма по данным ТКДГ в основной группе пациентов отражено в таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Распределение пациентов по выраженности церебрального вазоспазма по данным ТКДГ в основной группе пациентов в послеоперационном периоде

Степень спазма		Количество пациентов
Максимальная систЛСК в М1-сегменте СМА (D)	Нет (<200 см/сек)	13 (38,2%)
	Легкий (200–250 см/сек)	5 (14,7%)
	Умеренный (250–300 см/сек)	6 (17,6%)
	Выраженный (>300 см/сек)	10 (29,4%)
Максимальная систЛСК в М1-сегменте СМА (S)	Нет (<200 см/сек)	17 (50,0%)
	Легкий (200–250 см/сек)	6 (17,6%)
	Умеренный (250–300 см/сек)	4 (11,8%)
	Выраженный (>300 см/сек)	7 (20,6%)

Степень спазма была достоверно более выражена у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p=0,026$ для правосторонних измерений), что отражено в таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Выраженность церебрального вазоспазма по данным ТКДГ в М1-сегменте СМА справа (D) и слева (S) у пациентов с отсроченными осложнениями САК и у пациентов без данных осложнений на момент операции в основной группе пациентов

Степень спазма		Пациенты без отсроченных осложнений САК	Пациенты с отсроченными осложнениями САК	р-значение
Макс. систЛСК в М1-сегменте СМА (D)	Нет (<200 см/сек)	11 (50,0%)	2 (16,7%)	0,026
	Легкий (200–250 см/сек)	5 (22,8%)	0 (0,0%)	
	Умеренный (250–300 см/сек)	3 (13,6%)	3 (25,0%)	
	Выраженный (>300 см/сек)	3 (13,6%)	7 (58,3%)	
Макс. систЛСК в М1-сегменте СМА (S)	Нет (<200 см/сек)	12 (54,5%)	5 (41,7%)	0,346
	Легкий (200–250 см/сек)	5 (22,7%)	1 (8,3%)	
	Умеренный (250–300 см/сек)	1 (4,5%)	3 (25,0%)	
	Выраженный (>300 см/сек)	4 (18,3%)	3 (25,0%)	

Таким образом, скоростные показатели ТКДГ в динамике были проанализированы у 80,0% пациентов в основной группе. В послеоперационном периоде на фоне проводимой интракостеральной инфузии отмечался подъем значений ЛСК, при этом степень выраженности ЦВС по данным ТКДГ была меньше у пациентов, которым интракостеральная инфузия начиналась до развития отсроченных осложнений САК (разница в правосторонних измерениях была более информативна, $p=0,026$). Всего значения ЛСК, равные 200 см/сек и более наблюдались у 22 пациентов из 34 обследованных (64,7%).

Церебральная ангиография

ЦАГ в послеоперационном периоде была выполнена 28 пациентам (70,0%). При проведении ЦАГ оценивались наличие вазоспазма, его локализация, выраженность и распространенность. По локализации спазм был разделен на спазм супраклиноидного сегмента ВСА, спазм СМА и ПМА, включая дистальные ветви, и спазм ствола основной артерии.

Всего ангиографический ЦВС выявлялся у 23 пациентов из 28 обследованных (82,1%). Максимальная выраженность спазма оценивалась как «легкая» у 5 пациентов (17,9%), «умеренная» – у 12 пациентов (42,9%), и «выраженная» – у 6 пациентов (21,3%). Выраженность церебрального вазоспазма в основной группе пациентов отражена в таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Максимальная степень спазма по данным ЦАГ в основной группе пациентов (n=28)

Степень спазма		Основная группа (n=28)
Максимальная степень спазма по ЦАГ	Нет	5 (17,9%)
	Легкий	5 (17,9%)
	Умеренный	12 (42,9%)
	Выраженный	6 (21,3%)

Согласно представленным данным, умеренный и выраженный ЦВС достоверно преобладал среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, в то время как у пациентов, которым производилось оперативное

вмешательство и начало интрацестеральной инфузии до развития отсроченных осложнений САК, чаще встречался легкий спазм, или спазм отсутствовал вовсе ($p=0,006$).

ЦВС чаще встречался у молодых пациентов ($p=0,013$). Кроме того, выраженность ЦВС была неоднородна у пациентов разного возраста и имела тенденция снижения выраженности спазма с возрастом: средний возраст пациентов с выраженным спазмом составил $38,2 \pm 11$ лет, пациентов с умеренным спазмом – $49 \pm 10,7$ лет, с легким – $51,4 \pm 8,8$ лет.

ЦВС у пациентов в исследуемой группе был представлен во всех артериальных бассейнах, включая основную артерию. Наиболее часто он встречался в бассейнах СМА и ПМА. Распределение различных степеней спазма по локализации отражено на рисунке 3.5.

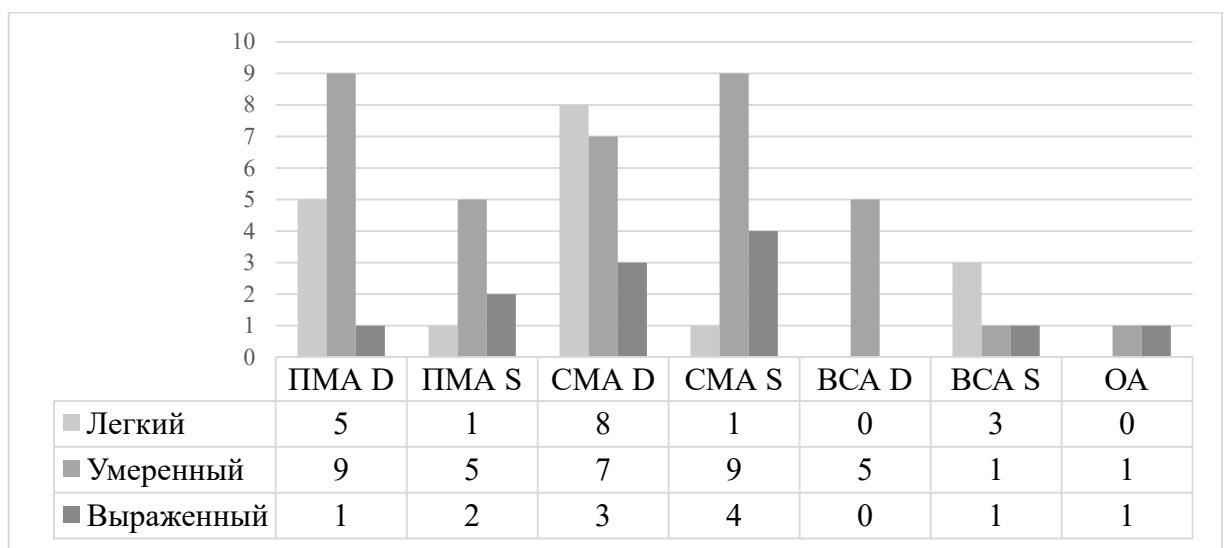


Рисунок 3.5 – Диаграмма, отражающая структуру церебрального вазоспазма по данным ЦАГ у пациентов в общей группе в зависимости от локализации ($n= 23$)

ЦВС наиболее часто встречался в нескольких артериальных сегментах: их медианное значение равнялось 3, наибольшее количество спазмированных артерий – 7, наименьшее – одной артерии. Количество спазмированных артериальных сегментов было достоверно больше при выраженном спазме ($p=0,006$). Односторонний спазм был выявлен у 10 пациентов (35,7% от ангиографически обследованных, 43,5% от пациентов с ангиографическим ЦВС), двусторонний – у

13 пациентов (46,4% и 56,6% соответственно). Двусторонний спазм не встречался при легкой тяжести спазма, только при умеренной или выраженной ($p=0,003$).

Корреляционный анализ методом Спирмена показал, что взаимосвязь количества интраоперационно санированных цистерн и выраженности спазма слабая и статистически не значимая (коэффициент корреляции составил $-0,134$, $p=0,379$).

У 9 пациентов было отмечено расширение проксимальных участков артерий при относительно более дистальном характере вазоспазма (32,1% от всех обследованных, 39,1% от пациентов с ангиографически подтвержденным ЦВС), что может быть объяснено локальной вазодилатацией в пределах цистерны при инфузии раствора верапамила. Приводим клиническое наблюдение на рисунке 3.6.

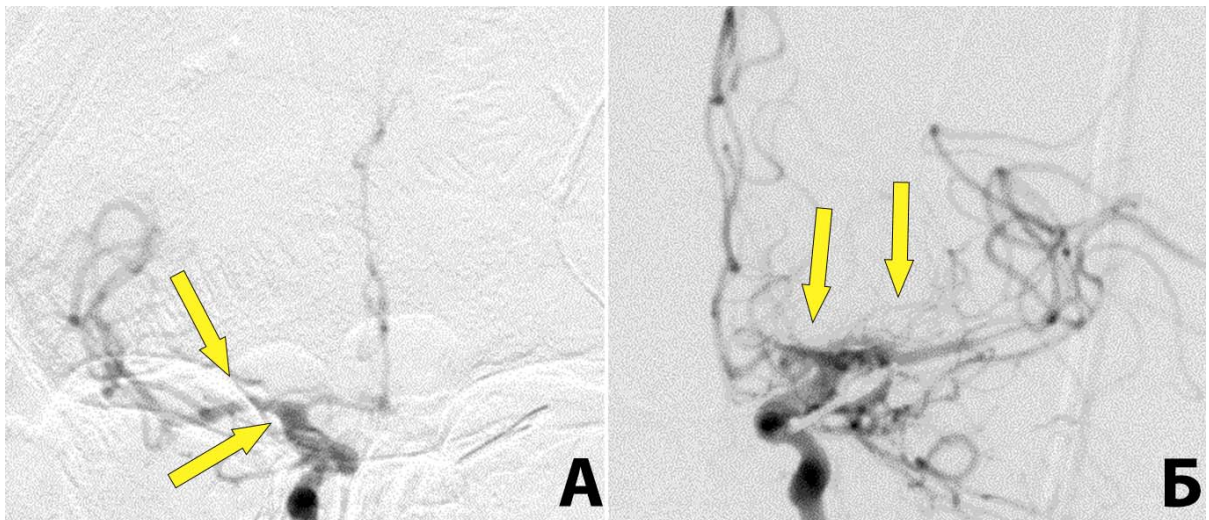


Рисунок 3.6 – Пациентка С., 61 год. При поступлении установлен диагноз «САК вследствие разрыва аневризмы супраклиноидного отдела левой ВСА», тяжесть состояния соответствовала III степени по Hunt-Hess. Аневризма клипирована на 5 сут. после аСАК: интраоперационно выявлен ЦВС (преимущественно А1-сегмента слева), в область хиазмальной цистерны установлен катетер для цистернального дренирования. Ангиограммы сделаны на 7 сут. после аСАК (2 сут. после операции, 2 сут. после проведения комбинированного введения верапамила): на левосторонней ангиограмме (Б) отмечается расширение артерий в области установки цистернального катетера (отмечено стрелками) при преимущественно дистальном характере сосудистого спазма, что может быть объяснено свободной циркуляцией раствора верапамила во вскрытых и санированных цистернах при затрудненном проникновении его в дистальные отделы сильвиевой щели, заполненные организовавшимися сгустками крови. На правосторонней ангиограмме (А) признаков церебрального вазоспазма не выявлено, проксимальные участки артерий не сужены (отмечено стрелками)

Всего признаки дистального сосудистого спазма были выявлены у 10 пациентов (35,7% от числа пациентов, которым была выполнена ЦАГ): у 3 пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции и начала интрацистеральной инфузии, и у 7 пациентов с отсроченными осложнениями САК на момент операции. Дистальный характер спазма отмечался только у пациентов с умеренной (5 пациентов) или выраженной (5 пациентов) степенью ЦВС. Среди 10 пациентов с дистальным вазоспазмом у 5 отмечалось формирование очагов отсроченной ишемии. Таким образом у 83,3% пациентов с отсроченной ишемией выявлялся дистальный ЦВС. При анализе была выявлена статистически значимая взаимосвязь между развитием дистального спазма и возникновением очагов отсроченной церебральной ишемии ($p < 0,05$).

Таким образом, охват ангиографической диагностикой в исследуемой группе составил 70,0%. Среди обследованных ангиографический ЦВС выявлялся в 82,1% случаев. ЦВС носил более выраженный характер у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p = 0,006$). Также наблюдалась тенденция к более тяжелому течению ЦВС у молодых пациентов ($p = 0,013$). По мере выраженности ЦВС нарастало количество спазмированных артерий ($p = 0,006$) и преобладал его билатеральный характер ($p = 0,003$). Дистальный характер ЦВС был достоверно связан с формированием очагов отсроченной ишемии ($p < 0,05$). Также у 32,1% пациентов отмечался феномен артериальной вазодилатации в области установки цистернального катетера.

Оценка точности проводимой доплерографической диагностики вазоспазма

В рамках проводимого анализа в группе комбинированного мониторинга была исследована точность доплерографической диагностики (ТКДГ + ЦАГ): максимальная ангиографическая степень спазма была сопоставлена с максимальными значениями ЛСК по данным ТКДГ в М1-сегменте СМА у пациентов в исследуемой группе согласно принятым критериям враженности ЦВС. Результаты сравнения отражены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Сравнение категорий церебрального вазоспазма по данным ТКДГ и ЦАГ в основной группе (n=20)

Показатель		Общая группа (n=20)	
ЛСК и ЦАГ по М1 (D)	Совпадение	9 (45,0%)	
	Несовпадение	Несовпадение (всего)	11 (55,0%)
		Гиподиагностика	2 (10,0%)
		Гипердиагностика	9 (45,0%)
ЛСК и ЦАГ по М1 (S)	Совпадение	7 (35,0%)	
	Несовпадение	Несовпадение (всего)	13 (65,0%)
		Гиподиагностика	6 (30,0%)
		Гипердиагностика	7 (35,0%)

Изолированное использование систолической скорости кровотока в М1-сегменте продемонстрировало совпадение только в 45% случаев для правосторонних измерений и 35% случаев для левосторонних измерений.

При выборе порога ЛСК в 200 см/сек чувствительность доплерографической диагностики составила 75%, специфичность – 43,8%.

С учетом полученных в результате анализа данных было пересчитано соответствие скоростных показателей при ТКДГ ангиографической степени спазма СМА. Расчеты изложены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 – Показатели ЛСК по М1-сегменту СМА, соответствующие различным степеням ангиографического спазма в исследуемой подгруппе (n=20).

* - Показатели легкого и выраженного ЦВС слева не приведены ввиду малого количества измерений (< 3)

Показатель		Общая группа	
		D	S
Ср. max систЛСК по М1, см/сек (mean [Q1;Q2])	Нет АГ спазма	180 [164;208,5]	201,5 [185;221,5]
	Легкий АГ спазм	230 [203,8;250,3]	*
	Умеренный АГ спазм	327 [298;342]	295 [225,3;321,3]
	Выраженный АГ спазм	350 [343;355]	*

Таким образом, при сопоставлении ангиографической картины и результатов измерений ЛСК, последние продемонстрировали существенную вариабельность в

зависимости от стороны измерения, и в случае умеренного и выраженного спазма показатели ЛСК превышали общепринятые скоростные интервалы. При выборе порога ЛСК в 200 см/сек чувствительность доплерографической диагностики составила 75,0%, специфичность – 43,8%

3.5 Исходы

Оценка функциональных исходов при выписке и в катамнезе

Средний срок выписки пациентов из стационара в основной группе составил $20,5 \pm 10$ суток. Функциональные исходы оценивались по модифицированной шкале Рэнкина (МШР), а также по шкале исходов Глазго (ШИГ). Оценка по ШИГ в дальнейшем использовалась для сравнения с контрольной группой пациентов. В таблице 3.16 отражены оценки по МШР и ШИГ у пациентов в основной группе на момент выписки из стационара.

Таблица 3.16 – Оценки исходов по МШР и ШИГ на момент выписки из стационара у пациентов в основной группе (N=40)

Значение при выписке		Основная группа пациентов (N=40)
Оценка по МШР (баллы)	0	0 (0,0%)
	1	5 (12,5%)
	2	15 (37,5%)
	3	9 (22,5%)
	4	7 (17,5%)
	5	3 (7,5%)
	6	1 (2,5%)
Средняя оценка по МШР		2,5 [2;4]
Оценка по ШИГ (баллы)	5	5 (12,5%)
	4	15 (37,5%)
	3	16 (40,0%)
	2	3 (7,5%)
	1	1 (2,5%)
Средняя оценка по ШИГ		3,5 [3;4]

Благоприятные исходы (0–2 балла по МШР) при выписке в основной группе наблюдались у 20 пациентов (50,0% от всех типов исходов), при этом ни у одного

пациента неврологические симптомы к моменту выписки не регрессировали полностью (оценка в 0 баллов по МШР не встречалась). Доля пациентов, нуждающихся в постоянном уходе (4–5 баллов по МШР) наблюдалась на момент выписки у 10 пациентов (25,0%). Среди них в вегетативном статусе (2 балла по ШИГ) на момент выписки находились 3 пациента (7,5%), и летальный исход случился у 1 пациента (2,5%). Статистически значимых различий в оценках по МШР и ШИГ при выписке у пациентов, оперированных на фоне развившихся отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых на момент оперативного вмешательства и начала интракостеральной инфузии не было выявлено признаков отсроченных осложнений САК, найдено не было ($p > 0,05$). Результаты сравнения отражены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 – Оценки исходов по МШР и ШИГ на момент выписки из стационара у пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и у пациентов без данных осложнений (n=25) на момент операции и начала инфузии в основной группе пациентов (N=40)

Показатель при выписке		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Оценка по МШР (баллы)	0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*
	1	3 (12,0%)	2 (13,3%)	
	2	8 (32,0%)	7 (46,7%)	
	3	6 (24,0%)	3 (20,0%)	
	4	5 (20,0%)	2 (13,3%)	
	5	2 (8,0%)	1 (6,7%)	
	6	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
Средняя оценка по МШР		3 [2;4]	2 [2;3]	0,369
Оценка по ШИГ (баллы)	5	3 (12,0%)	2 (13,3%)	*
	4	8 (35,0%)	7 (46,7%)	
	3	11 (44,0%)	5 (33,3%)	
	2	2 (8,0%)	1 (6,7%)	
	1	1 (4,0%)	0 (0,0%)	
Средняя оценка по ШИГ		3 [3;4]	4 [3;4]	0,38

Катамнез был собран у 100,0% пациентов. Медиана сбора катамнеза составила 365 [196,5; 517] суток. Минимальный срок катамнеза составил 75 суток, максимальный – 814 суток. В отдаленном периоде пациенты были повторно оценены по МШР и ШИГ, оценен их неврологический статус и произведена оценка возможных отдаленных осложнений. Результаты оценки по указанным шкалам отражены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Оценки исходов по МШР и ШИГ в катамнезе у пациентов в основной группе (N=39)

Показатель в катамнезе		Общая группа (N=39)
Оценка по МШР (баллы)	0	16 (41,0%)
	1	10 (25,6%)
	2	5 (12,8%)
	3	2 (5,2%)
	4	5 (12,8%)
	5	0 (0,0%)
	6	1 (2,6%)
Средняя оценка по МШР		1 [0;2]
Оценка по ШИГ (баллы)	5	26 (66,7%)
	4	5 (12,8%)
	3	7 (17,9%)
	2	0 (0,0%)
	1	1 (2,6%)
Средняя оценка по ШИГ		5 [4;5]

Согласно полученным данным, исходы 0–2 балла по МШР в катамнезе наблюдались уже у 31 пациента (79,4%): в это число вошли 16 пациентов, у которых неврологическая симптоматика регрессировала полностью (МШР 0 баллов). Доля пациентов, нуждающихся в постоянном уходе (4–5 баллов по МШР), составила 12,8% (n=5), при этом вегетативный статус не был диагностирован ни у одного пациента. Летальный исход был отмечен у 1 пациента, причиной которого

стал гангренозный холецистит.

Статистически значимых различий в оценках по МШР и ШИГ в катамнезе у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых на момент оперативного вмешательства и начала интрацистеральной инфузии не было выявлено признаков отсроченных осложнений САК, найдено не было ($p > 0,05$). Результаты сравнения отражены в таблице 3.18.

Таблица 3.18 – Оценки исходов по МШР и ШИГ в катамнезе у пациентов с отсроченными осложнениями САК (n=15) и у пациентов без данных осложнений (n=24) на момент операции и начала инфузии в основной группе пациентов (N=40)

Показатель в катамнезе		Пациенты без отсроченных осложнений САК (n=25)	Пациенты с отсроченными осложнениями САК (n=15)	р-значение
Оценка по МШР (баллы)	0	8 (33,3%)	8 (53,3%)	*
	1	7 (29,1%)	3 (20,0%)	
	2	4 (16,7%)	1 (6,7%)	
	3	1 (4,2%)	1 (6,7%)	
	4	3 (12,5%)	2 (13,3%)	
	5	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	6	1 (4,2%)	0 (0,0%)	
Средняя оценка по МШР		1 [0;2]	0 [0;1]	0,311
Оценка по ШИГ (баллы)	5	15 (62,5%)	11 (73,3%)	*
	4	4 (16,7%)	1 (6,7%)	
	3	4 (16,7%)	3 (20,0%)	
	2	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	1	1 (4,1%)	0 (0,0%)	
Средняя оценка по ШИГ		5 [4;5]	5 [4,5;5]	0,556

При сравнении исходов при выписке и в катамнезе в общей группе пациентов исходы по МШР и ШИГ статистически значимо отличались в сторону улучшения исходов в катамнезе ($p < 0,001$ в обоих случаях). Также улучшение исходов наблюдалось у пациентов без отсроченных осложнений САК на момент хирургического вмешательства и начала интрацистеральной инфузии (значимо снизилась оценка по МШР ($p = 0,001$) и ШИГ ($p = 0,001$)) и у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК (аналогичное улучшение

по МШР ($p= 0,005$) и ШИГ ($p= 0,01$)). Сравнение исходов по МШР и ШИГ в основной группе пациентов отражено на рисунке 3.7.

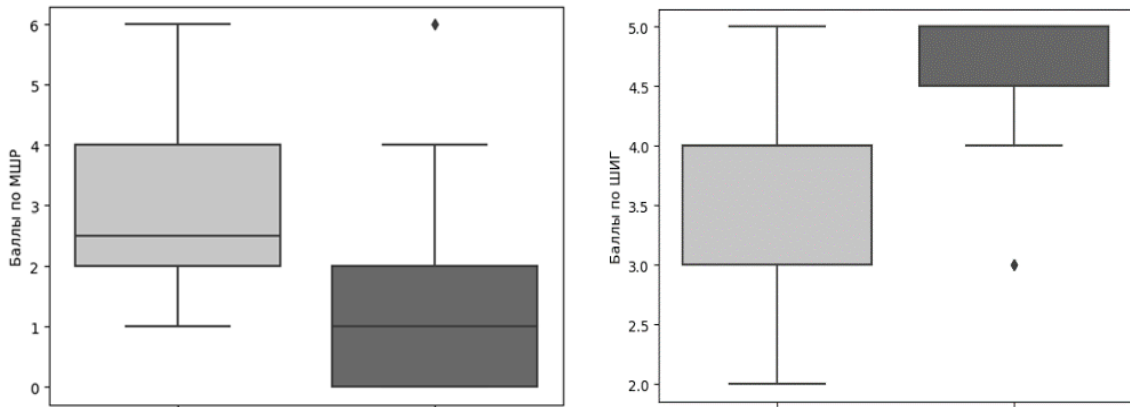


Рисунок 3.7 – Баллы по МШР (слева) и ШИГ (справа) в общей группе пациентов при выписке (N=40) и в катамнезе (N=39)

Особенности неврологического статуса при выписке и в катамнезе

Острое снижение уровня сознания (сопор, кома и пр.) не наблюдалось ни у одного пациента при выписке или в катамнезе.

Очаговая симптоматика при выписке наблюдалась у 16 пациентов (42,1%), и, благодаря реабилитационным мероприятиям, в катамнезе она сохранилась только у 11 пациентов (28,9%). При проведении теста МакНемара выявленные различия находились на грани статистической значимости ($p=0,074$), однако в данном случае можно говорить о тенденции к регрессу очаговых неврологических симптомов у данной категории пациентов. Количество пациентов с очаговым дефицитом среди пациентов, которым оперативное вмешательство и начало инфузии производилось без признаков отсроченных осложнений САК, на момент выписки и в катамнезе составило 8 (34,8%) и 7 (30,4%) соответственно. Статистически значимой разницы в количестве пациентов с очаговым дефицитом на момент выписки и в катамнезе у данной категории пациентов не было отмечено ($p=1,0$). Среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, на момент выписки очаговый дефицит наблюдался у 8 пациентов (53,3%), в катамнезе – у 4 (26,7%); статистически значимых различий по данному параметру при выписке и в катамнезе также выявлено не было ($p= 0,134$).

Доля пациентов с нарушениями ВПФ на момент выписки составила 67,5% (n=27): из них ранее оперативное вмешательство и начало интракостеральная инфузии производились без признаков отсроченных осложнений САК 16 пациентам (64,0% среди данной категории пациентов), и на фоне отсроченных осложнений САК – 11 пациентов (73,3% среди данной категории пациентов). В катамнезе доля таких пациентов снизилась до 45,0% (n=18), из которых к первой категории относились 12 пациентов (50,0% среди данной категории пациентов) и ко второй – 6 пациентов (40,0% среди данной категории пациентов). Значимых различий между ними на момент выписки ($p=1,0$) и в катамнезе ($p=0,493$) получено не было.

Таким образом, в общей группе пациентов наблюдалась тенденция к регрессу очаговой симптоматики и нарушений ВПФ в катамнезе. Статистически значимой разницы по данным показателям между пациентами, у которых на момент оперативного вмешательства и начала интракостеральной инфузии не было выявлено отсроченных осложнений САК и пациентами, у которых присутствовали данные осложнения, не наблюдалось.

Клинический разбор осложнений

В основной группе пациентов в послеоперационном периоде были проанализированы следующие виды осложнений:

- интракраниальные гематомы, потребовавшие ревизии;
- выраженный отек головного мозга;
- послеоперационный менингит и прочие интракраниальные инфекционные осложнения;
- артериальная гипотензия на фоне интракостеральной инфузии верапамила;
- развитие эписиндрома;
- ишемические осложнения (в том числе формирование отсроченной церебральной ишемии);
- гидроцефалия, потребовавшая имплантации вентрикулоперитонеального шунта.

Всего указанные осложнения возникли у 11 (27,5%) пациентов в основной группе.

Послеоперационные гематомы, потребовавшие ревизии, возникли у 4 пациентов (10,0%). У двух пациентов гематомы были эпидуральными, и еще у двух – внутримозговыми. Среди причин возникновения гематом преобладали осложнения хирургического вмешательства на аневризме (n=2), интратекальное введение фибринолитика в связи с массивным внутрижелудочковым компонентом кровоизлияния (n=1) и проведение терапии тромбоза глубоких вен нижних конечностей лечебными дозами НМГ (n=1). Гематом, связанных напрямую с проведением интрацистернальной инфузии, выявлено не было. Все гематомы были удалены пациентам в экстренном порядке.

Выраженный отек вещества мозга отмечался по результатам КТ-исследований в послеоперационном периоде у 14 пациентов (35,0%). У 5 из них на фоне проводимой интрацистернальной инфузии были выявлены признаки стойкой внутричерепной гипертензии (12,5%), которая требовала мероприятий по снижению ВЧД и временного или окончательного прекращения интрацистернальной инфузии. Трем пациентам была выполнена декомпрессивная трепанация черепа (7,5%): у данных пациентов нарастание ВЧД было обусловлено послеоперационной гематомой в сочетании с отеком мозга.

Подтвержденная бактериальная инфекция ЦНС (менингит) была выявлена у одной пациентки (2,5%). При поступлении в стационар (пациентка была переведена в Институт нейрохирургии из другого стационара на 5 сутки после кровоизлияния) ее состояние соответствовало IV степени тяжести по шкале Hunt-Hess, выраженность кровоизлияния – 3 баллам по шкале Fisher. Интрацистернальная инфузия раствора верапамила производилась пациентке в течение 3 суток. Диагноз менингита был установлен по совокупности клинических и лабораторных данных, а также подтвержден результатами микробиологического исследования (*Staphylococcus epidermidis*). На фоне антибиотикотерапии в короткие сроки была достигнута положительная динамика, и пациентка была выписана на 24 сутки после операции.

Артериальная гипотензия в послеоперационном периоде отмечалась у 2 пациентов (5,0%). У одного из них эпизод гипотензии возник в первые сутки после операции и послужил причиной прекращения интрацестеральной инфузии на двое суток. В дальнейшем при возобновлении инфузии эпизодов гипотензии у пациента не возникало; катетер был удален на 5 послеоперационные сутки. Еще у одной пациентки на фоне тяжелого САК (Hunt-Hess V ст.) развилась стрессовая кардиомиопатия, однако интрацестеральная инфузия верапамила у пациентки была проведена без осложнений, и суммарная длительность курса составила 4 суток.

Эпилептический синдром на фоне введения верапамила развился у двух пациенток (5,0%). Обеим пациенткам производилось комбинированное введение верапамила, у одной из них эпилептический приступ произошел на операционном столе во время интраартериальной инфузии верапамила и был, вероятно, связан с быстрым введением препарата. В дальнейшем у данных пациенток эпилептические приступы не переросли в симптоматическую эпилепсию, и, согласно данным катамнеза, более не повторялись.

Нарастание церебральной ишемии в послеоперационном периоде было отмечено у 13 пациентов (32,5%). У 8 пациентов ишемические осложнения были связаны с нарушением кровоснабжения в мелких артериях с формированием ограниченных очагов ишемии (20,0%). В частности, у 5 пациентов ишемические очаги наблюдались в области подкорковых ядер (12,5%). У 3 пациентов очаги ишемии выявлялись в медиальных отделах затылочных долей и были связаны с компрессией задней мозговой артерии (ЗМА) в результате перенесенной дислокации головного мозга (7,5%). Появление новых очагов отсроченной ишемии отмечалось у 4 пациентов (10,0%), при этом общее количество пациентов в очагами отсроченной ишемии составило 6 (15,0%) Отсроченная ишемия носила распространенный характер и проявлялась массивными сливными очагами ишемии у 2 пациентов (5,0%), у остальных пациентов она носила характер одиночных очагов.

Хроническая постгеморрагическая гидроцефалия развилась у 5 пациентов

(12,5%). Всем пациентам было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Медиана срока проведения ВПШ составила 78 суток.

Представлены клинические наблюдения пациентов с различными осложнениями.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Ш., прооперированный на разорвавшейся аневризме супраклиноидного сегмента ВСА справа в 1 сутки САК (Hunt-Hess III, Fisher 3). У пациента выявлена эпидуральная гематома в области оперативного вмешательства, выявляются признаки отека головного мозга (Рисунок 3.8 А-В).

В связи с выявленной эпидуральной гематомой пациенту в экстренном порядке была выполнена ревизия послеоперационной раны с удалением эпидуральной гематомы, декомпрессивной трепанацией черепа и имплантацией датчика ВЧД. Источником гематомы служила ветвь *a. meningea media*. После операции под контролем ВЧД начата интрацистернальная инфузия верапамила, продолжавшаяся 2 суток, которую прекратили в связи с диспозицией НВД и прекращением его оптимальной работы. Дозировки верапамила при инфузии составили 30 мг (200 мл) и 50 мг (220 мл) соответственно. В дальнейшем было выполнено 2 процедуры интраартериального введения верапамила (35 мг в правую ВСА + 25 мг в левую ВСА и 25 мг в правую ВСА + 15 мг в левую ВСА соответственно). По данным ТКДГ-мониторинга у пациента отмечался легкий спазм в обоих М1-сегментах СМА, однако при ЦАГ был подтвержден только легкий спазм М1-сегмента СМА справа (Рисунок 3.8 Г-Д). Данные КТ-исследований пациента на 12 сутки после операции клипирования аневризмы представлены на рисунке 3.8 Ж-И.

По завершении курса интрацистернальной инфузии новых геморрагических осложнений не выявляется. Визуализируются послеоперационные изменения, связанные с перенесенной декомпрессивной трепанацией черепа в виде субдурального ликворного скопления. Очагов отсроченной церебральной ишемии не отмечается. Пациент был выписан из стационара без двигательного дефицита, с

легкими мнестическими нарушениями на 19 сутки после клипирования аневризмы, функциональный исход на момент выписки был оценен в 2 балла по МШР. Через 3 месяца после выписки пациенту была выполнена краниопластика, и при контрольном визите через 1 год после оперативного вмешательства функциональный исход составил 0 баллов по МШР, пациент вернулся к труду.

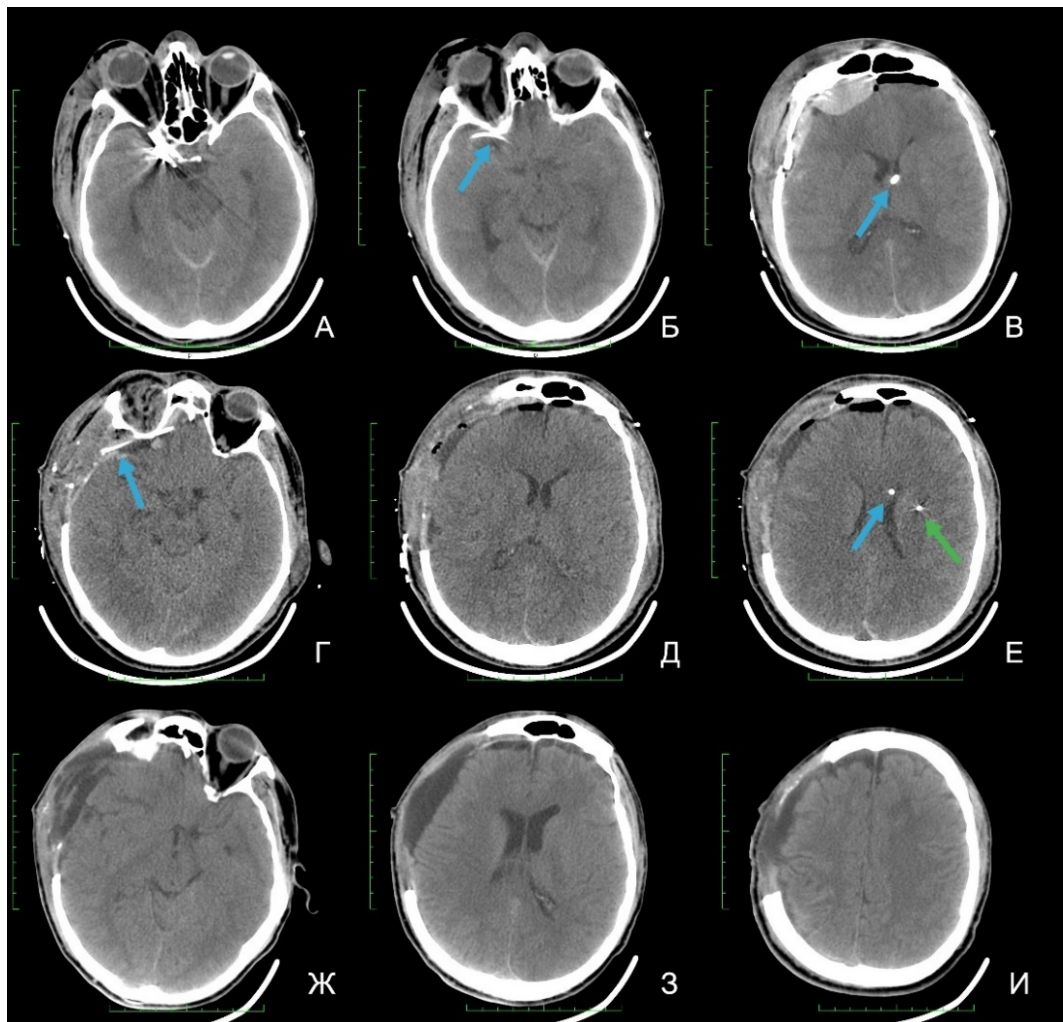


Рисунок 3.8 – А—В: Данные КТ-исследования, выполненного пациенту сразу после транспортировки в ОРИТ из операционного блока, до начала интрацистеральной инфузии (синей стрелкой отмечено: на изображении Б - фрагмент цистернального дренажа, который установлен в области правой хиазмальной цистерны; В: вентрикулярный дренаж, находящийся в левом боковом желудочке; Г—Д: Результаты контрольного КТ-исследования, выполненного на 2 сутки после оперативного вмешательства на аневризме, на фоне проводимой интрацистеральной инфузии верапамила: отсутствуют признаки компрессии мозга, новых геморрагических осложнений. Отмечена диспозиция цистернального дренажа в область передней черепной ямки (отмечен голубой стрелкой на изображении Г). На изображении Е голубой стрелкой помечен НВД, зеленой – паренхиматозный датчик ВЧД. Ж—И: данные КТ-исследований пациента на 12 сутки после операции клипирования аневризмы

Клиническое наблюдение 2

Пациент К., прооперирован на разорвавшейся аневризме супраклиноидного сегмента ВСА справа на 2 сутки САК (Hunt-Hess IV, Fisher 4) в объеме клипирования аневризмы, удаления внутримозговой гематомы и декомпрессивной трепанации черепа (Рисунок 3.9).

Интрацистернальную инфузию проводили пациенту на 3, 4 и 5 послеоперационные сутки: причина отсроченного начала интрацистернальной инфузии заключалась в дисфункции цистернального дренажа. Дозировка верапамила составили 50 мг (объем 220 мл) в сутки. По данным ТКДГ-мониторинга признаков церебрального спазма выявлено не было, по данным контрольной ЦАГ отмечен легкий спазм М1-сегмента правой СМА. Цистернальный катетер удален на 5 послеоперационные сутки, затем – наружный вентрикулярный дренаж. Далее пациент находился в ОРИТ, проводилась многокомпонентная терапия, однако в дальнейшем у пациента присоединился тромбоз глубоких вен нижних конечностей, что потребовало назначения лечебных дозировок низкомолекулярных гепаринов на 10 сутки после оперативного вмешательства. На 14 сутки после операции при клиническом ухудшении выполнено КТ-исследование, по результатам которого была выявлена эпидуральная гематома и гематома мягких тканей в области оперативного вмешательства Пациент был в экстренном порядке взят на ревизию, гематома удалена, установлен раневой дренаж в подпапоневротическое пространство.

На фоне проводимой терапии в дальнейшем было достигнуто улучшение состояния, и пациент был выписан из стационара на 27 сутки после операции, оценка по МШР составила 3 балла. В неврологическом статусе сохранился легкий левосторонний гемипарез, легкие когнитивно-мнестические нарушения.

На 68 сутки после клипирования аневризмы: при повторной госпитализации выполнена краниопластика, операцию перенес без осложнений, проведения ВПШ не потребовалось. На 117 сутки после операции при сборе катамнеза функциональный статус пациента составил 2 балла по МШР.

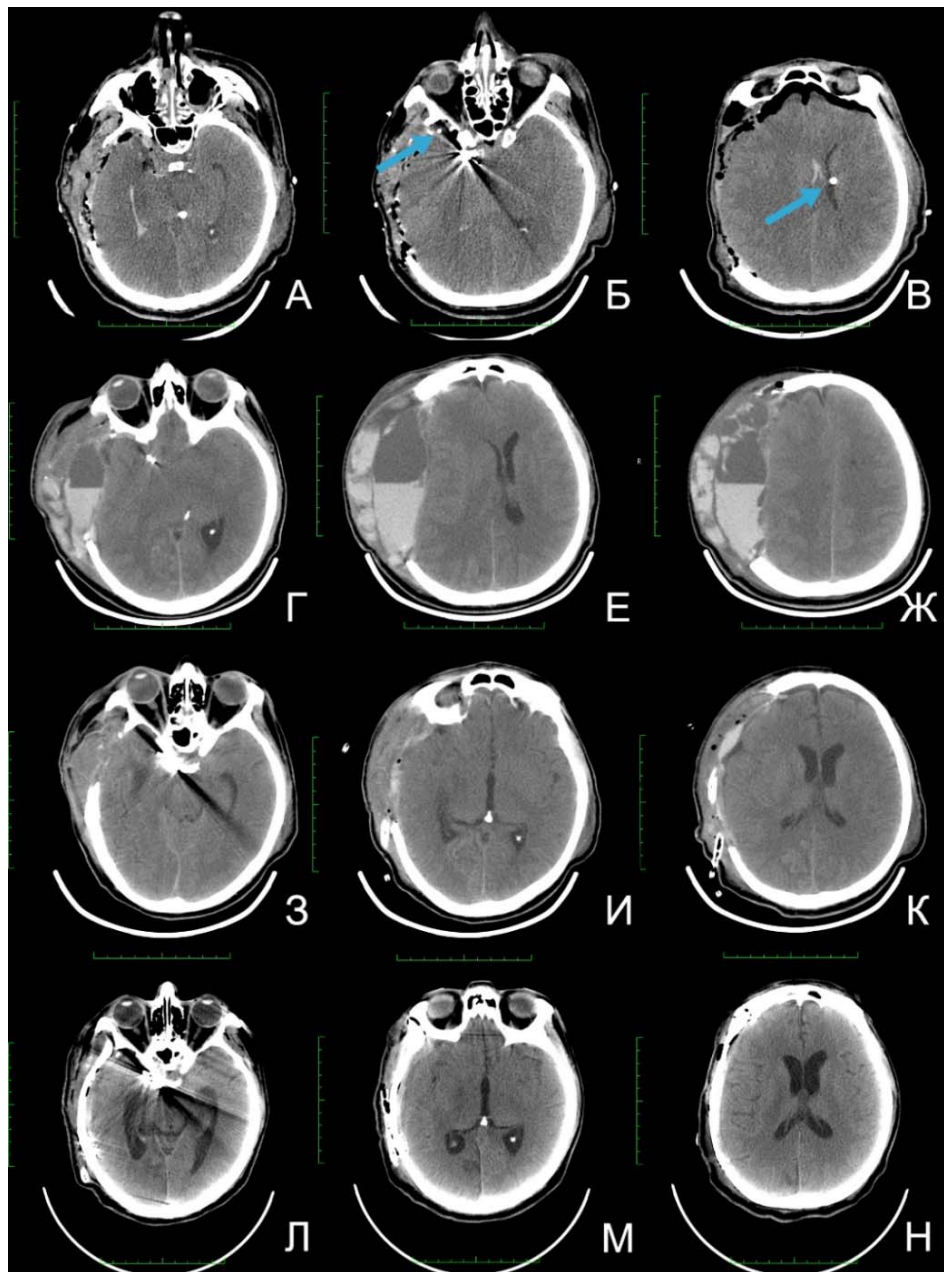


Рисунок 3.9 – А—В: результаты КТ-исследования, выполненные сразу после транспортировки в ОРИТ. Отмечаются признаки выраженного отека головного мозга, послеоперационные изменения. Стрелкой на изображении Б отмечен фрагмент цистернального дренажа, который был установлен в области правой хиазмальной цистерны. На изображении В стрелкой обозначен фрагмент НВД, установленный в левый боковой желудочек; Г—Ж: результаты КТ-исследований пациента К. на 14 послеоперационные сутки после клинического ухудшения на фоне назначения НМГ. Отмечается появление эпидуральной гематомы и гематомы мягких тканей в области оперативного вмешательства; З—К: результаты КТ-исследования, выполненного на следующие сутки после удаления гематомы. Гематома эффективно удалена, признаков компрессии вещества мозга не отмечается; Л—Н: Результаты КТ-исследования, выполненного пациенту на 68 сутки после клипирования аневризмы: при повторной госпитализации выполнена краниопластика, операцию перенес без осложнений, проведения ВПШ не потребовалось.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка В., прооперирована на разорвавшейся аневризме супраклиноидного сегмента ВСА слева на 6 сутки САК (Hunt-Hess III, Fisher 3) в объеме клипирования аневризмы (Рисунок 3.10 А—Е). Также при поступлении у пациентки отмечены ТКДГ-признаки легкого спазма М1-сегмента СМА слева. Пациентке выполнено клипирование аневризмы, после транспортировки в ОРИТ начата интрацистернальная инфузия верапамила. С учетом дальнейшего повышения ЛСК по данным ТКДГ (двусторонний выраженный спазм), появления признаков отсроченного неврологического дефицита в виде сенсорной афазии было принято решение дополнить интрацистернальную инфузию интраартериальным введением верапамила.

Всего пациентке проведена интрацистернальная инфузия верапамила длительностью 3 суток (дозировки верапамила составили 50 мг (220 мл), 25 мг (110 мл), 25 мг (110 мл) соответственно) в сочетании с интраартериальным введением верапамила в дозировке 25 мг в правую ВСА + 25 мг в левую ВСА, 30 мг в правую ВСА + 30 мг в левую ВСА и 30 мг в правую ВСА + 30 мг в левую ВСА соответственно. В интрацистернальной инфузии отмечались длительные перерывы в связи с необходимостью транспортировки пациентки в рентген-операционную и проведения интраартериального введения верапамила. Во время одной из процедур у пациентки был отмечен единичный кратковременный эпилептический приступ, который купировался самостоятельно, и был, наиболее вероятно, связан со скоростью интраартериальной инфузии верапамила. В дальнейшем эпилептические приступы у пациентки не повторялись.

На представленной ЦАГ, которая была выполнена пациентке на 9 сутки САК (2 сутки после оперативного вмешательства), представлена картина максимально выраженного ЦВС, который затронул бассейны СМА и ПМА (Рисунок 3.10 Ж – З). Обращает на себя внимание выраженный спазм М2-сегментов при относительном расширении М1-сегмента (область установки цистернального катетера), что может свидетельствовать о недостаточном распространении препарата к дистальным сегментам артерий. В результате течения ЦВС у пациентки сформировался очаг

отсроченной церебральной ишемии в бассейне левой СМА, клинически проявляющийся элементами легкой сенсорной афазии (Рисунок 3.10 И – Л).

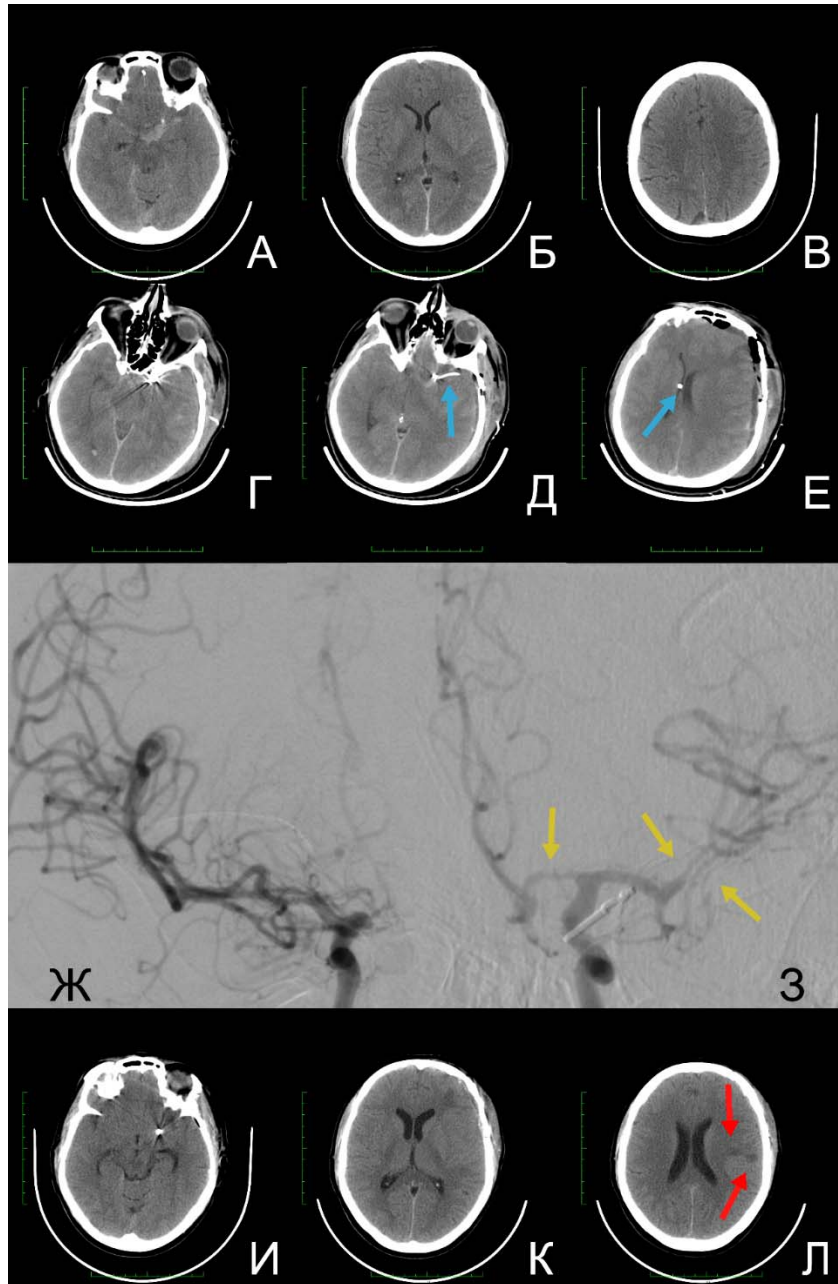


Рисунок 3.10 – А–В – результаты КТ-исследований пациентки В. при поступлении. Изображения Г–Е: Результаты послеоперационного КТ-исследования пациентки, выполненного на 2 послеоперационные сутки. Отмечаются признаки отека головного мозга, на изображении Д стрелкой отмечен фрагмент цистернального дренажа, установленного в области левой хиазмальной цистерны, на изображении Е стрелкой отмечен фрагмент НВД, установленного в левом боковом желудочке; Ж, З – данные ЦАГ пациентки на 2 сутки после оперативного вмешательства (9 сутки САК), отражающие максимальную выраженность ЦВС. Отмечается преобладание левостороннего ЦВС (изображение З), стрелками отмечены участки наиболее спазмированных артерий; И–Л – Результаты КТ-исследования, выполненного на 14 сутки после клипирования аневризмы (20 сутки после САК). Стрелками указаны очаги отсроченной ишемии.

Пациентка выписана из стационара на 15 послеоперационные сутки, функциональный статус пациентки оценивался в 2 балла по МШР. На 189 сутки после операции при сборе катамнеза на фоне реабилитационных мероприятий функциональный статус пациентки повысился до 1 балла по МШР, отмечен регресс афазии.

Клиническое наблюдение 4

Пациентка 3., прооперирована на разорвавшейся аневризме бифуркации СМА справа на 3 сутки САК (Hunt-Hess V, Fisher 4) в объеме клипирования аневризмы (Рисунок 3.11 А—В). По данным ТКДГ-мониторинга у пациентки было отмечено нарастание умеренного ЦВС М1-сегмента СМА справа. Интракостеральная инфузия верапамила проводилась на протяжении 4 суток в дозировке 50 мг (220 мл) в сутки, далее были удалены цистернальный дренаж, НВД. Инфузию пациентка перенесла без осложнений. В дальнейшем пациентка по стабилизации состояния была переведена в отделение, где проводилась плановая терапия, щадящая реабилитация и подготовка к краниопластике, которая была проведена на 70 сутки после клипирования аневризмы (Рисунок 3.11 Г—Е). По данным КТ очагов отсроченной ишемии по окончании острого периода САК выявлено не было. После восстановления целостности костей черепа у пациентки манифестировала резорбтивная постгеморрагическая гидроцефалия, в связи с чем пациентке была выполнена имплантация ВПШ среднего давления (Рисунок 3.11 Ж—И). По окончании раннего послеоперационного периода пациентка была выписана для продолжения лечения по месту жительства, функциональный статус оценивался в 4 балла по МШР за счет резидуальной стволовой симптоматики в виде тетрапареза, выраженных когнитивно-мнестических нарушений. При сборе катамнеза через 1 год после оперативного вмешательства функциональный статус пациентки оставался прежним.

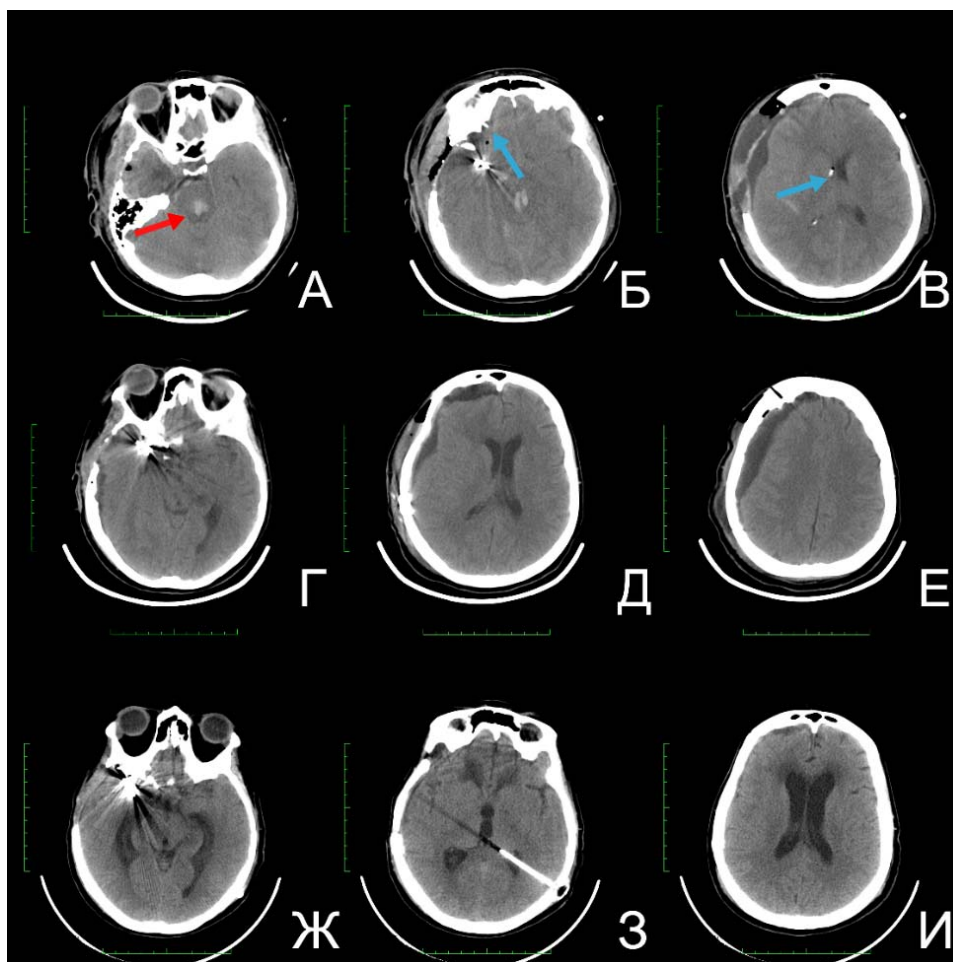


Рисунок 3.11 – А—В – результаты КТ-исследований пациентки, выполненного на 1 сутки после оперативного вмешательства. На изображении А стрелкой показана гематома ствола мозга, выявленная на дооперационном этапе. Стрелкой на изображении Б отмечен фрагмент цистернального дренажа, установленного в области правой хиазмальной цистерны. На изображении В стрелкой обозначен фрагмент НВД, установленного в левом боковом желудочке; Г –Е – результаты КТ-исследований, выполненных пациентке на 71 сутки после операции клипирования аневризмы, на 1 сутки после проведенной краниопластики. Отмечаются признаки субдуральной гигромы; Ж—И – результаты контрольного КТ-исследования после имплантации ВПШ слева.

При клиническом разборе осложнений были рассмотрены такие осложнения как интракраниальные гематомы, потребовавшие ревизии, выраженный отек головного мозга; послеоперационный менингит и прочие интракраниальные инфекционные осложнения, артериальная гипотензия на фоне интрацистернальной инфузии верапамила, развитие эписиндрома, ишемические осложнения (в т. ч. формирование отсроченной церебральной ишемии), гидроцефалия, потребовавшая имплантации вентрикулоперитонеального шунта. В частности,

продемонстрировано, в т.ч. и на клинических примерах, отсутствие прямой причинно-следственной связи развившихся интракраниальных гематом и проведения интрацистеральной инфузии. Статистическое сравнение частоты осложнений будет представлено в дальнейших разделах исследования.

3.6 Сравнение с ретроспективной группой

Для оценки безопасности методики пролонгированной интрацистеральной инфузии верапамила было произведено сравнение исходов у пациентов в исследуемой группе с исходами у пациентов из ретроспективной группы, а также произведено сравнение частоты развития осложнений и очагов отсроченной церебральной ишемии. Для сравнения частоты развития отсроченной ишемии по данным КТ из обеих групп при анализе были исключены пациенты, которые имели на момент поступления в стационар очаги отсроченной ишемии.

В таблице 3.19 представлены исследуемая и ретроспективная группы до проведения псевдорандомизации (PSM), сформированные без учета пациентов, у которых имелись очаги отсроченной ишемии по данным КТ на момент клипирования аневризмы.

До проведения PSM исследуемая и ретроспективная группы пациентов статистически значимо различались по таким параметрам как локализация аневризмы за счет увеличения количества пациентов с аневризмами ПМА-ПСА в исследуемой группе ($p=0,003$), размер аневризмы ($p<0,001$), наличие наружного вентрикулярного дренажа ($p<0,05$) и сторона хирургического доступа ($p=0,024$). На грани статистической значимости находились различия по сроку САК на момент клипирования аневризмы ($p=0,061$), что отражает ранее существовавшую тенденцию откладывать хирургическое вмешательство на аневризме при развившемся ЦВС.

Далее был произведен подбор в группах по половой принадлежности, сроку САК на момент операции, оценке по шкале Hunt-Hess и по локализации аневризмы. После проведения псевдорандомизации обе группы насчитывали по 22 пациента. Результаты сравнения групп после псевдорандомизации отражены в таблице 3.20.

Таблица 3.19 – Сравнительная таблица ретроспективной и основной групп пациентов до проведения псевдорандомизации (PSM). В графе «Отсроченная ишемия» указано количество пациентов с новыми очагами отсроченной ишемии

Признак		Ретроспективная группа (n=46)	Основная группа (n=38)	p-значение
Возраст пациентов, годы		48,8 ± 11,5	49,5 ± 11	0,779
Пол	мужской	26 (56,5%)	20 ± 52,6	0,892
	женский	20 (43,5%)	18 ± 47,4	
Срок САК, сутки (mean [Q1;Q3])		6 [3;8]	3,5 [2; 5,75]	0,061
Hunt-Hess	III	21 (45,7%)	17 (44,7%)	0,138
	IV	13 (28,3%)	17 (44,7%)	
	V	12 (26,1%)	4 (10,5%)	
Fisher	2	0 (0,0%)	1 (2,6%)	0,812
	3	20 (43,5%)	16 (42,1%)	
	4	26 (56,5%)	21 (55,3%)	
Локализация аневризмы	BCA	16 (34,8%)	9 (23,7%)	0,003
	ПМА-ПСА	14 (30,4%)	24 (63,2%)	
	СМА	16 (34,8%)	5 (13,2%)	
Размер аневризмы	Большая	5 (10,9%)	2 (5,3%)	<0,001
	Средняя	26 (56,5%)	24 (63,2%)	
	Маленькая	3 (6,5%)	12 (31,6%)	
	Нет данных	12 (26,1%)	0 (0%)	
Сторона доступа	S	19 (41,3%)	26 (68,4%)	0,024
	D	27 (58,7%)	12 (31,6%)	
Множественные аневризмы	Да	14 (30,4%)	7 (18,4%)	0,311
	Нет	32 (69,9%)	31 (81,6%)	
ДТЧ	Не проведена	39 (84,8%)	29 (76,3%)	0,481
	Проведена	7 (15,2%)	9 (23,7%)	
НВД	Да	7 (15,2%)	38 (100,0%)	<0,05
	Нет	39 (84,8%)	0 (0,0%)	
ШИГ при выписке (категории)	1	4 (8,7%)	1 (2,6%)	0,529
	2-3	19 (41,3%)	18 (47,4%)	
	4-5	23 (50,0%)	19 (50,0%)	
ШИГ при выписке	1	4 (8,7%)	1 (2,6%)	0,410
	2	1 (2,2%)	3 (7,9%)	
	3	18 (39,1%)	15 (39,5%)	
	4	14 (30,4%)	15 (39,5%)	
	5	9 (19,6%)	4 (10,5%)	
Очаги отсроченной ишемии	Да	7 (15,2%)	4 (7,9%)	0,747
	Нет	39 (84,8%)	34 (92,1%)	
Летальный исход	Да	4 (8,7%)	1 (2,6%)	0,480
	Нет	42 (91,3%)	37 (97,4%)	

Таблица 3.20 – Сравнительная таблица ретроспективной и общей групп пациентов после проведения псевдорандомизации (PSM)

Признак		Ретроспективная группа (n=22)	Общая группа (n=22)	р-значение
Возраст пациентов, годы		49,2 ± 13	45,6 ± 10,9	0,320
Пол	мужской	14 (63,6%)	9 (40,9%)	0,227
	женский	8 (36,4%)	13 (59,1%)	
Срок САК, сутки		4 [1,5;7]	5 [2,3;6]	0,741
Hunt-Hess	III	10 (45,5%)	9 (40,9%)	1,0
	IV	8 (36,4%)	9 (40,9%)	
	V	4 (18,2%)	4 (18,2%)	
Fisher	2	0 (0%)	1 (4,5%)	0,595
	3	9 (40,9%)	9 (40,9%)	
	4	13 (59,1%)	12 (54,5%)	
Локализация аневризмы	ВСА	8 (36,4%)	7 (31,8%)	1,0
	ПМА-ПСА	10 (45,5%)	11 (50%)	
	СМА	4 (18,2%)	4 (18,2%)	
Размер аневризмы	Большая	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,006
	Средняя	10 (45,5%)	16 (72,7%)	
	Маленькая	2 (9,1%)	5 (22,7%)	
	Нет данных	8 (36,4%)	0 (0%)	
Сторона доступа	S	6 (27,3%)	18 (81,8%)	0,001
	D	16 (72,7%)	4 (18,2%)	
Множественные аневризмы	Да	7 (31,8%)	5 (22,7%)	0,736
	Нет	15 (68,2%)	17 (77,3%)	
ДТЧ	Не проведена	18 (81,8%)	17 (77,3%)	1,0
	Проведена	4 (18,2%)	5 (22,7%)	
НВД	Да	6 (27,3%)	22 (100,0%)	<0,05
	Нет	16 (72,7%)	0 (0,0%)	
ШИГ при выписке (категории)	1	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,813
	2-3	8 (36,4%)	10 (45,5%)	
	4-5	12 (54,5%)	11 (50%)	
ШИГ при выписке	1	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,803
	2	0 (0%)	2 (9,1%)	
	3	8 (36,4%)	8 (36,4%)	
	4	9 (40,9%)	9 (40,9%)	
	5	3 (13,6%)	2 (9,1%)	
Очаги отсроченной ишемии	Да	3 (13,6%)	4 (13,6%)	0,706
	Нет	19 (86,4%)	18 (86,4%)	
Летальный исход	Да	2 (9,1%)	1 (4,5%)	1,0
	Нет	20 (90,9%)	21 (95,5%)	

После проведения псевдорандомизации статистически значимые различия в размерах аневризм ($p=0,006$), стороне хирургического доступа ($p=0,001$) и наличию НВД ($p<0,05$), однако значимой разницы в исходах, летальности и частоте формирования очагов отсроченной ишемии при сравнении групп получено не было.

Частота развития осложнений в ретроспективной и основной группах была оценена у всех пациентов, включая пациентов с очагами отсроченной ишемии. Сравнение частоты различных осложнений в указанных группах отражено в таблице 3.21.

Таблица 3.21 – Сравнительная таблица частоты осложнений в ретроспективной и общей группах пациентов до проведения псевдорандомизации (PSM)

Признак		Ретроспективная группа (N=48)	Общая группа (N=40)	p-значение
Факт осложнения	Да	6 (12,5%)	11 (27,5%)	0,105
	Нет	42 (87,5%)	29 (72,5%)	
Эпилептический синдром	Да	1 (2,0%)	2 (5,0%)	0,589
	Нет	47 (98,0%)	38 (95,0%)	
Послеоперационный менингит	Да	2 (4,2%)	1 (2,5%)	1,0
	Нет	46 (95,8%)	39 (97,5%)	
Гематома, требующая ревизии	Да	0 (0,0%)	4 (10,0%)	0,039
	Нет	48 (100,0%)	36 (90,0%)	
ВПШ	Да	4 (8,3%)	5 (12,5%)	0,726
	Нет	44 (91,7%)	35 (87,5%)	

До проведения псевдорандомизации группы статистически значимо различались количество послеоперационных гематом в сторону увеличения их числа в исследуемой группе ($p=0,039$). При сравнении частоты прочих типов осложнений в группах статистически достоверных различий получено не было.

Результаты сравнения частоты осложнений после проведения псевдорандомизации отражены в таблице 3.22.

Таблица 3.22 – Сравнительная таблица частоты осложнений в ретроспективной и основной группах пациентов после проведения псевдорандомизации (PSM)

Признак		Ретроспективная группа (n=22)	Основная группа (n=22)	р-значение
Факт осложнения	Да	2 (9,1%)	5 (22,7%)	0,412
	Нет	20 (90,9%)	17 (77,3%)	
Эпилептический синдром	Да	1 (4,5%)	2 (9,1%)	1,0
	Нет	21 (95,5%)	20 (90,9%)	
Послеоперационный менингит	Да	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*
	Нет	22 (100,0%)	22 (100,0%)	
Гематома, требующая ревизии	Да	0 (0,0%)	0 (0,0%)	*
	Нет	22 (100,0%)	22 (100,0%)	
ВПШ	Да	2 (9,1%)	4 (18,2%)	0,742
	Нет	20 (90,9%)	18 (81,8%)	

После проведения PSM статистически достоверных различий по частоте возникновения осложнений в исследуемой и ретроспективной группах пациентов получено не было.

Таким образом, после проведения сравнения исследуемой группы с ретроспективной группой методом PSM, в группе пациентов, у которых применялась методика пролонгированной интракостеральной инфузии верапамила, не было выявлено увеличения количества неблагоприятных исходов, в т.ч. летальности, частоты отсроченной ишемии, а также различных видов послеоперационных осложнений, что может служить подтверждением безопасности проводимой методики.

3.7 Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение 5

Пациентка К., 65 лет, поступила в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко на 2 сутки после САК из аневризмы бифуркации левой СМА. Также у пациентки при обследовании была выявлена аневризма бифуркации СМА справа без разрыва. Состояние пациентки на момент поступления в стационар соответствовало IV степени тяжести по шкале Hunt-Hess, выраженность кровоизлияния соответствовала 4 баллам по шкале Fisher (Рисунок 3.12).

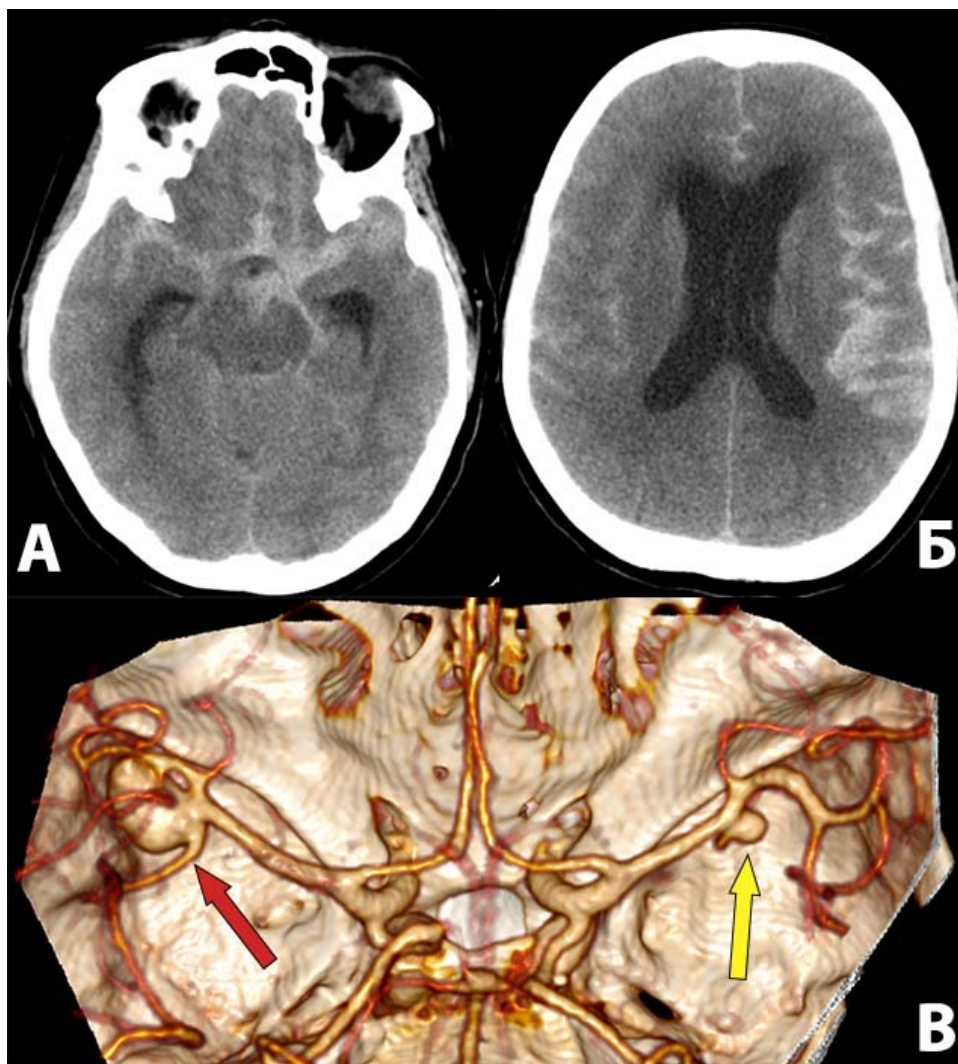


Рисунок 3.12 – Результаты нейровизуализации пациентки К. до операции. А, Б – результаты нативного КТ-исследования. Визуализируются выраженные признаки массивного базального САК с конвексительным компонентом. В – результат КТ-ангиографии церебральных артерий, по данным которой выявлена средних размеров аневризма бифуркации СМА слева (источник кровоизлияния, обозначена красной стрелкой) и аневризма М1-сегмента правой СМА вне стадии разрыва (обозначена желтой стрелкой)

Клипирование аневризмы было произведено на 2 сутки после САК в экстренном порядке после поступления в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. После клипирования обеих аневризм левосторонним доступом вскрыта терминальная пластинка, вскрыты и санированы хиазмальные цистерны с обеих сторон, а также диэнцефальный листок мембраны Лилиеквиста. Катетер для интрацистернальной инфузии установлен в область ипсилатеральной хиазмальной цистерны (Рисунок 3.13).

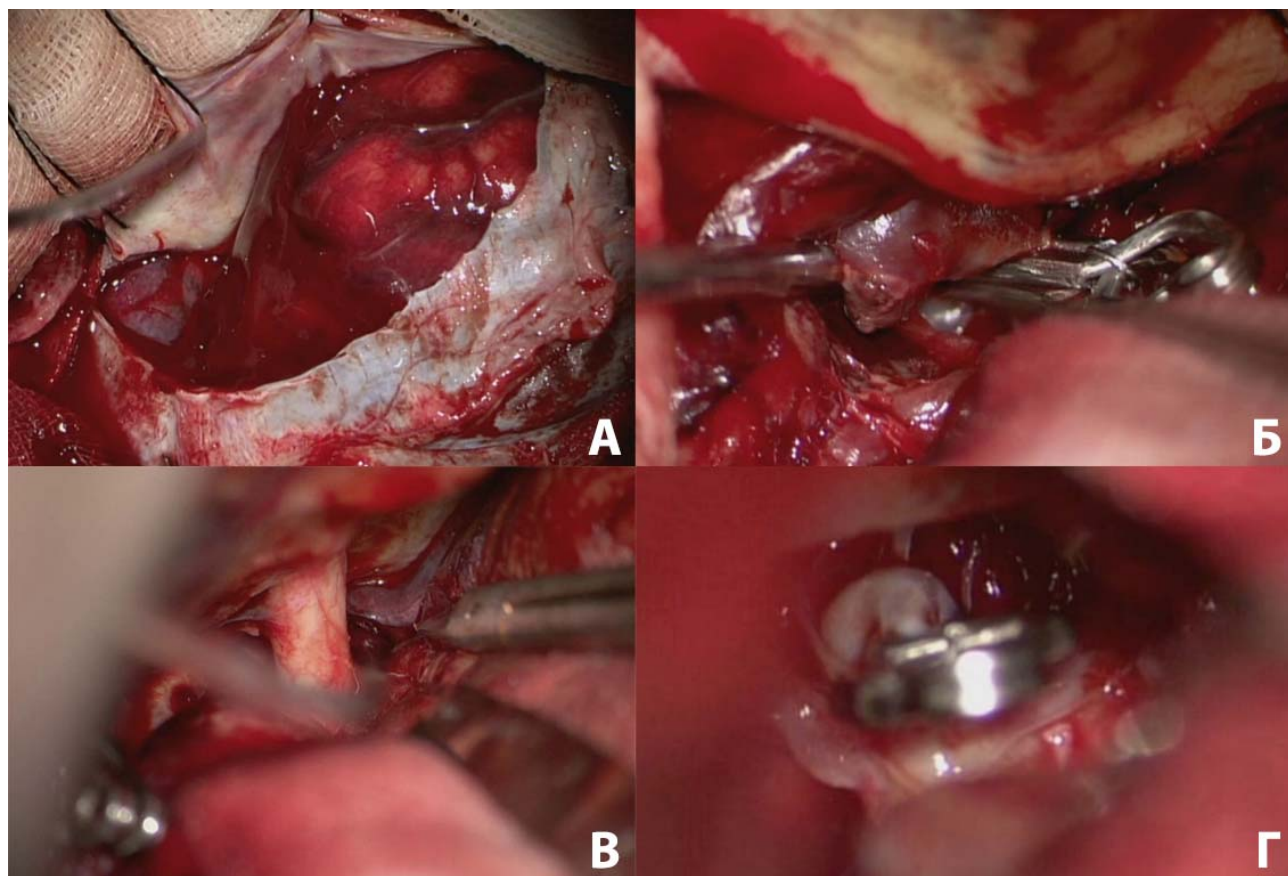


Рисунок 3.13 – Интраоперационные фотографии клипирования аневризмы бифуркации СМА слева и аневризмы М1-сегмента СМА справа пациентки К.

А – вид конвекситальной поверхности мозга на этапе хирургического доступа с выраженными признаками массивного САК. Б – процесс клипирования разорвавшейся аневризмы бифуркации СМА слева. В – процесс вскрытия и санации контралатеральной хиазмальной цистерны, заполненной сгустками крови. Г – процесс клипирования аневризмы М1-сегмента правой СМА из левостороннего доступа

Интрацистернальная инфузия верапамила проводилась пациентке с момента поступления в ОРИТ после операции в течение 4 суток. Суточные дозы верапамила

и объем инфузии составили 30 мг/400 мл, 50 мг/220 мл, 50 мг/220 мл, 50 мг/220 мл. Инфузия у пациентки прошла без осложнений.

Результаты контрольного КТ-исследования, выполненного пациентке в 1 сутки после клипирования аневризмы, отражены на рисунке 3.14.

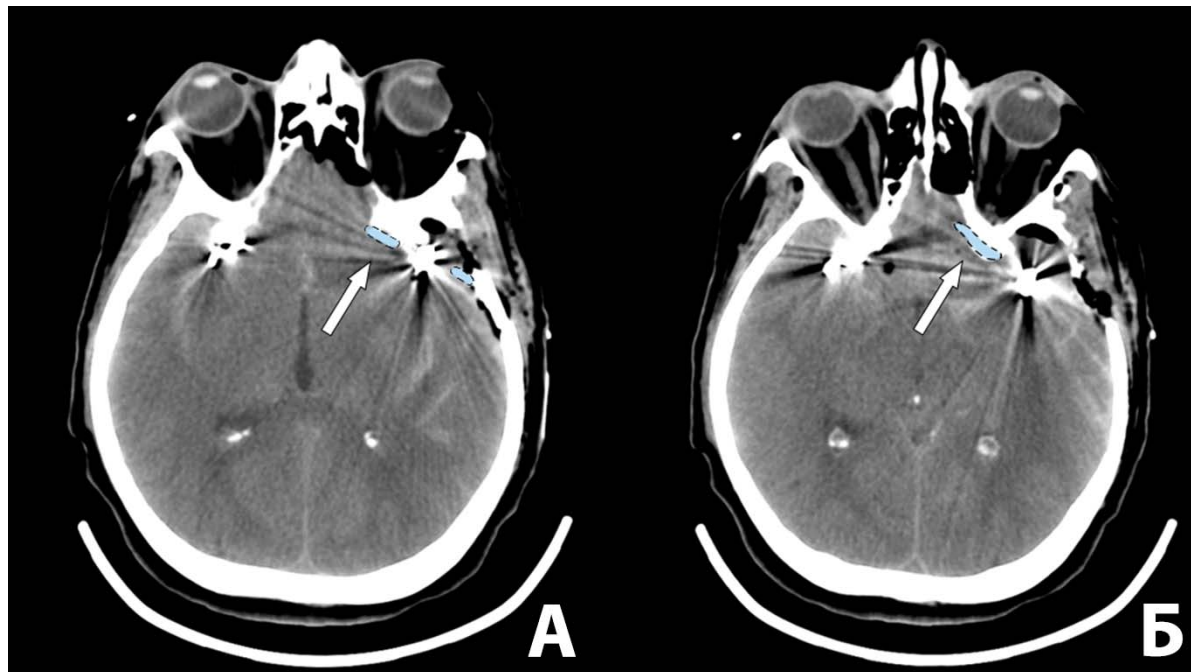


Рисунок 3.14 – А, Б – результаты нативного КТ-исследования, выполненного пациентке на 1 сутки после операции. На фоне артефактов от клипс в области хиазмальной цистерны слева визуализируется цистернальный катетер (выделен голубым цветом с пунктирной линией, обозначен белыми стрелками). НВД на данных снимках не попал в представленные срезы. Также по результатам представленного КТ-исследования отмечаются признаки уменьшения субарахноидальных пространств и снижение дифференцировки серого и белого вещества, что свидетельствует о признаках отека головного мозга в раннем послеоперационном периоде на фоне острого САК

Из-за слабо выраженных акустических окон проведение динамических ТКДГ-исследований у пациентки было затруднено. На 9 сутки после САК (7 сутки после операции) пациентке была выполнена церебральная ангиография, по результатам которой убедительных признаков церебрального вазоспазма выявлено не было (Рисунок 3.15).

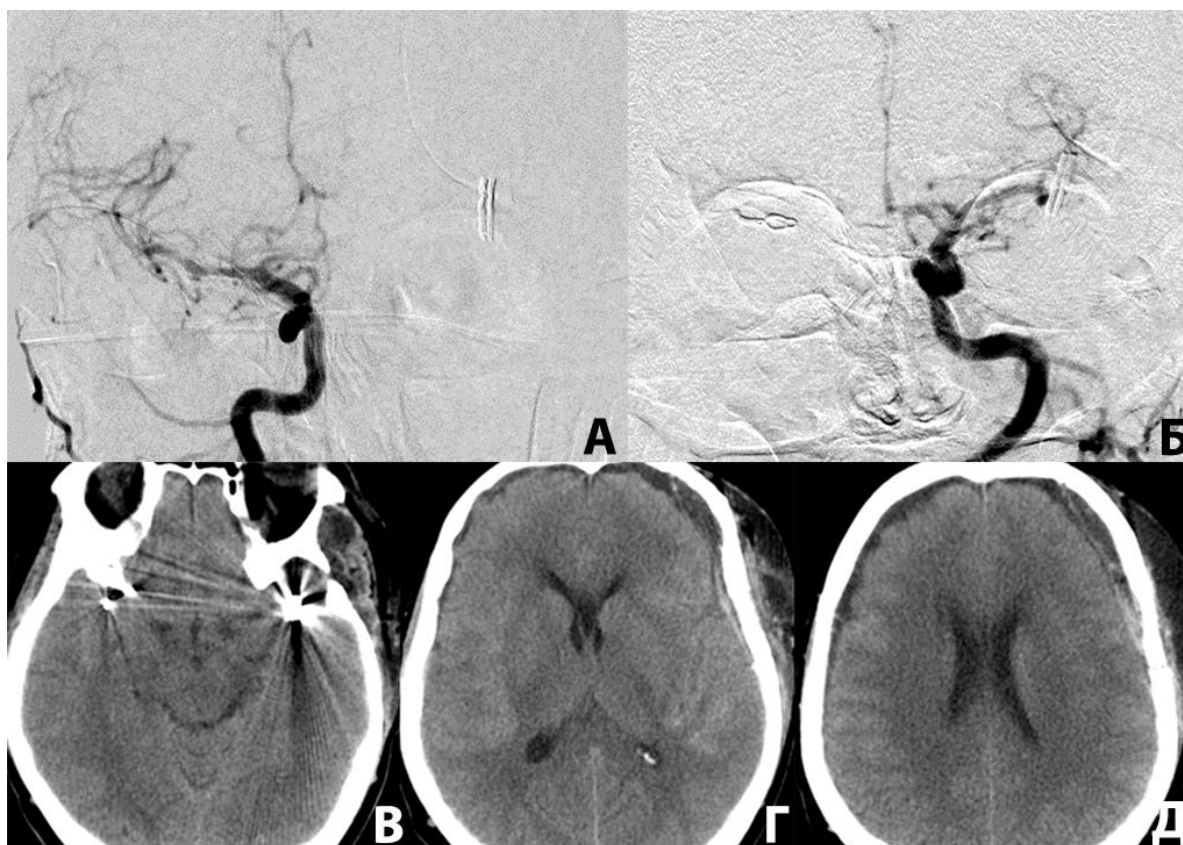


Рисунок 3.15 – Каротидная АГ, выполненная пациентке К. на 9 сутки после САК (7 сутки после операции). А, Б – на фоне артефактов от движения пациентки убедительных признаков вазоспазма нет. В, Г, Д – нативное КТ-исследование, выполненные пациентке К. после удаления вентрикулярного дренажа и цистернального катетера (9 сутки после САК, 7 сутки после операции), по данным которых очагов отсроченной ишемии и нарастания размеров желудочковой системы не выявляется, данных за хирургические интракраниальные осложнения нет

Пациентка выписалась на 15 сутки после операции в состоянии 2 балла по МШР (ШИГ 4), в ясном сознании без очагового неврологического дефицита. Через 11 месяцев оценка по МШР у пациентки составила 0 баллов (ШИГ 5). Фото пациентки накануне выписки из стационара и при посещении НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко в катамнезе представлены на рисунке 3.16.



Рисунок 3.16 – Фото пациентки К. в послеоперационном периоде. А – фото пациентки в коридоре отделения накануне выписки (15 сутки после операции). Б – фото пациентки при амбулаторном визите (11 месяцев после операции). Пациентка вернулась к привычному образу жизни

Клиническое наблюдение 6

Пациентка Б., 39 лет, поступила в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко на 2 сутки после аневризматического САК из аневризмы бифуркации левой СМА. Состояние пациентки на момент поступления было крайне тяжелым, уровень сознания оценивался как кома 1-2; тяжесть состояния соответствовала V степени по шкале Hunt-Hess. Выраженность кровоизлияния соответствовала 4 баллам по шкале Fisher: у пациентки отмечалась больших размеров гематома области левой сильвиевой щели (объемом около 71 мл), которая привела к дислокации срединных структур мозга (Рисунок 3.17).

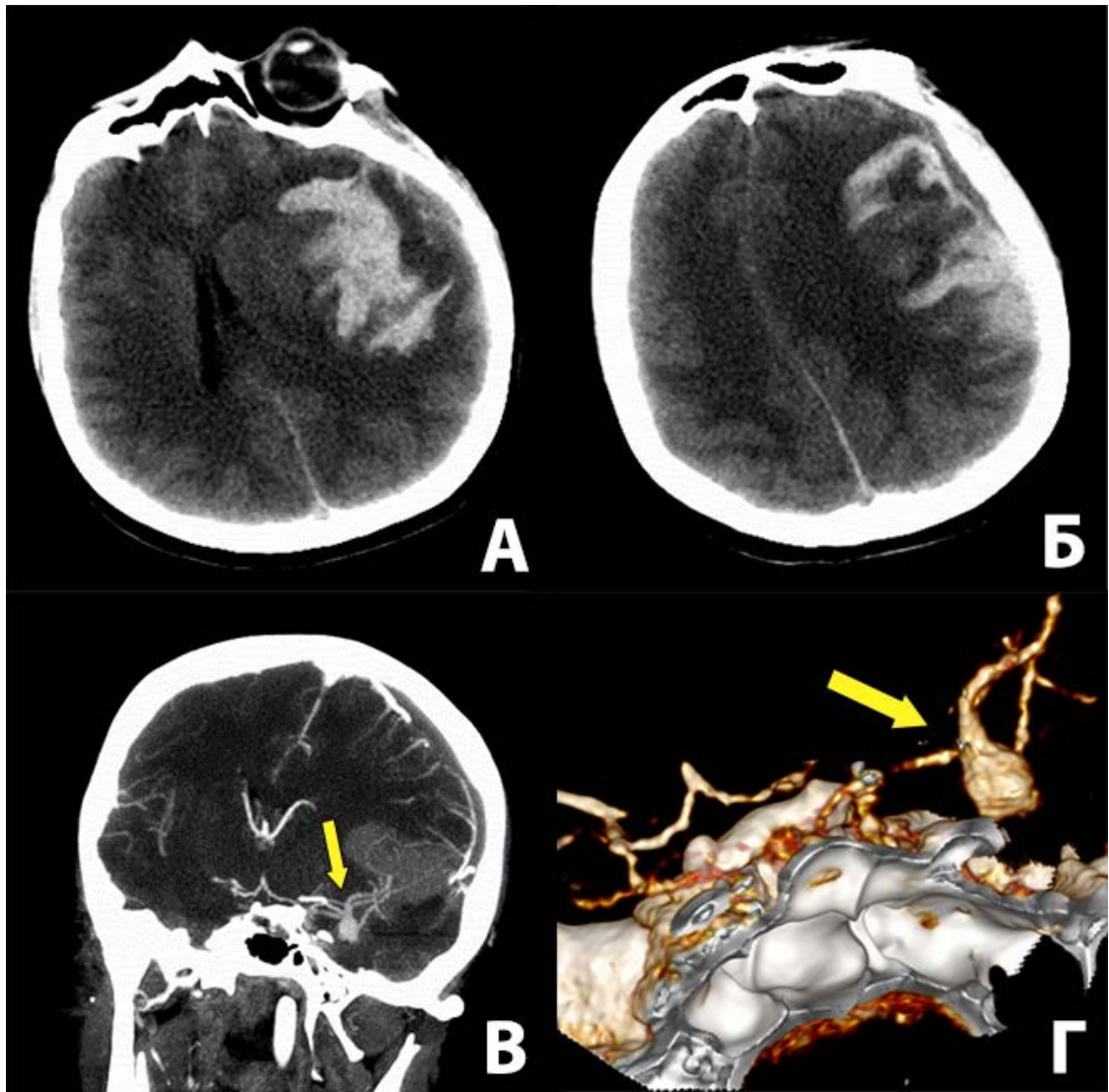


Рисунок 3.17 – Нативные КТ-исследования и церебральная КТ-ангиография пациентки Б. до операции. А, Б – КТ-признаки гематомы сильвиевой щели слева с дислокацией и смещением срединных структур мозга. В, Г – Ангиографическая картина аневризмы бифуркации левой СМА

Пациентка была оперирована на разорвавшейся аневризме в экстренном порядке. Клипирование аневризмы было дополнено удалением гематомы и первичной декомпрессивной трепанацией черепа. В процессе хирургического вмешательства были вскрыты терминальная пластинка, санированы ипсилатеральная хиазмальная цистерна, сильвиева щель; катетер для цистернальной инфузии по решению оперировавшего хирурга был установлен в область сильвиевой щели слева.

В 1 сутки после хирургического вмешательства пациентке было выполнено нативное КТ-исследование (Рисунок 3.18).

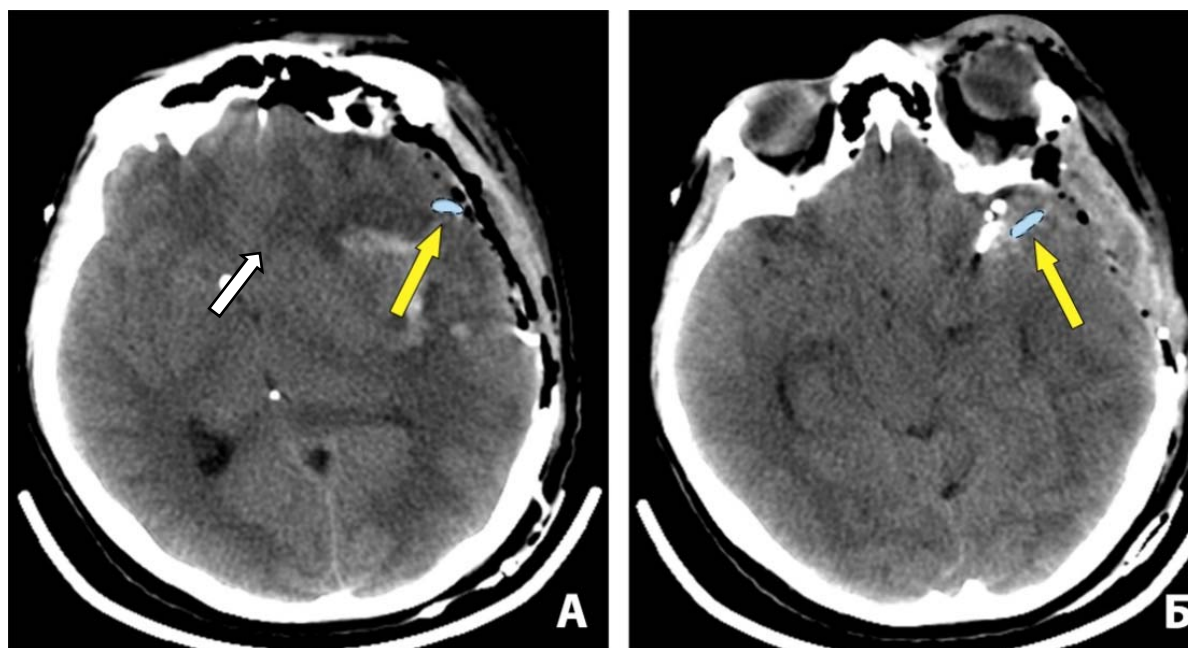


Рисунок 3.18 – Нативные КТ-изображения пациентки Б. на 1 сутки после операции. Цистернальный катетер в проекции левой сильвиевой щели выделен голубым цветом с пунктирной линией, обозначен желтыми стрелками. Белой стрелкой в проекции переднего рога правого бокового желудочка обозначен конец наружного вентрикулярного дренажа

Интрацистернальная инфузия верапамила проводилась пациентке с момента поступления в ОРИТ после операции в течение 4 суток. Суточные дозы верапамила в данном случае были подобраны с осторожностью, поскольку у пациентки развилась стрессовая кардиомиопатия как осложнение САК: дозы верапамила составили 12,5 мг (5 мл) + 50 мл 0,9% NaCl ежедневно на протяжении 4 суток. При проведении инфузии при ежедневных процедурах транскраниальной доплерографии отмечался максимальный подъем систолической ЛСК по М1-сегменту СМА до 275 см/сек слева и 240 см/сек справа. Суточный прирост ЛСК не превышал 40 см/сек.

По результатам КТ-исследования на 6 сутки после операции у пациентки отмечено появление постдислокационных ишемических очагов в бассейне ЗМА слева. Признаков очагов отсроченной церебральной ишемии выявлено не было (Рисунок 3.19).

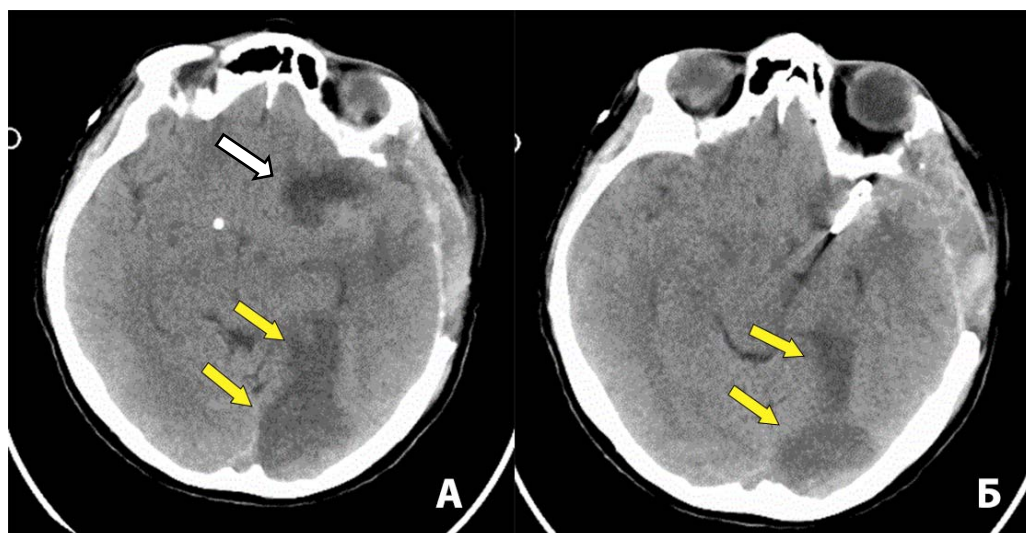


Рисунок 3.19 – Нативное КТ-исследование пациентки, выполненное на 5 сутки после операции (7 сутки после САК). Отмечается постдислокационный ишемический очаг в бассейне левой ЗМА (обозначен желтыми стрелками). Гиподенсивные изменения в области сильвиевой щели слева в ложе удаленной гематомы (обозначены белой стрелкой)

В неврологическом статусе после снижения уровня седации у пациентки отмечался правосторонний гемипарез до 3 баллов, оценить степень афазии и сохранности когнитивных функций не представлялось возможным из-за наложенной трахеостомы. Пациентка была переведена в реабилитационный центр на 27 сутки после операции. Функциональный исход на момент выписки оценивался в 5 баллов по МШР.

Через 3 месяца после выписки пациентке была выполнена краниопластика в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко. Функциональный статус пациентки на данном этапе лечения соответствовал уже 3 баллам по МШР, пациентка могла самостоятельно сидеть в постели, отмечался регресс правостороннего гемипареза, улучшение речевой функции. После проведения краниопластики пациентка была деканюлирована.

При осмотре через 13 месяцев после операции функциональный статус пациентки соответствовал уже 1 баллу по МШР, пациентка самостоятельно себя обслуживала в быту. Фотографии пациентки в условиях реабилитационного центра (6 месяцев после операции) и на этапе амбулаторного наблюдения (13 месяцев после операции) представлены на Рисунке 3.20.



Рисунок 3.20 – Фото пациентки Б. в условиях реабилитационного центра (слева) и спустя 13 месяцев после операции на аневризме на прогулке (справа)

Таким образом, приведенные клинические примеры иллюстрируют успешное применение методики интрацистернальной инфузии верапамила у двух пациенток, которая проводилась без потенцирования эффекта дополнительным интраартериальным введением препарата. В случае пациентки К., несмотря на массивное базальное САК и тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess, данные контрольной ангиографии не выявили признаков церебрального вазоспазма, как не было отмечено и появления очагов отсроченной ишемии или возникновения отсроченного неврологического дефицита. В дальнейшем пациентка смогла вернуться к прежнему образу жизни и приступить к труду.

В случае пациентки Б. интрацистернальная инфузия представляла собой единственную доступную альтернативу применения вазоактивных препаратов при нарастании ЦВС в условиях развившейся стрессовой кардиомиопатии, поскольку в данном клиническом случае инфузия не оказывала системного вазодилатирующего и кардиотропного действия, т.е. препарат действовал локально на спазмированные артерии.

Глава 4 Обсуждение результатов исследования

Результаты лечения пациентов, полученные в данной работе, отражают как динамику исходов у пациентов с церебральными аневризмами, прооперированных в остром периоде аСАК в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, так и динамику исходов у пациентов в остром периоде аСАК согласно данным мировой литературы.

Наиболее важными исследованиями, которые обобщили и проанализировали опыт НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко (Приложение Ж) были работы О.Б. Белоусовой (2009) и Ш.Ш. Элиава с соавт. (2019) [1, 8]. Данные работы последовательно анализируют результаты лечения пациентов с аСАК с 1995 по 2005 гг. (I период), с 2006 по 2014 гг. (II период) и с 2015 по 2018 гг. (III период), согласно изменению подходов к лечению данной категории пациентов.

Так, в I периоде операции на аневризмах в остром периоде аСАК, как правило, откладывались у наиболее тяжелой категории пациентов (Hunt-Hess III–V ст.) до регресса ЦВС и стабилизации состояния, что приводило к более высокой летальности из-за повторного разрыва аневризмы.

В дальнейшем такой подход к лечению был пересмотрен в пользу превентивного выключения аневризмы из кровотока у максимально возможного количества пациентов. Данный подход позволил снизить летальность в результате повторных аСАК, однако ожидаемо привел к более высокой послеоперационной летальности у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V ст., оперированных в 0–3 сутки после аСАК.

В III периоде, когда в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко стали применять вазоактивную терапию для профилактики и лечения ЦВС у пациентов в остром периоде аСАК, возможность ее использования, наравне с профилактикой повторного разрыва аневризмы, стало одной из причин раннего выключения аневризмы из кровотока у данной категории пациентов. Описанный подход позволил справиться с высокой летальностью в подгруппе пациентов Hunt-Hess

III–V ст., однако привел к увеличению количества пациентов с исходами в вегетативный статус. Сравнительные характеристики исходов по данным работ Белоусовой О.Б. и Элиава Ш.Ш. с соавт. отражены в Приложении Ж.

В настоящей работе общий уровень летальности у пациентов в состоянии III–V ст. по шкале Hunt-Hess на момент выписки из стационара составил 2,6%, среди пациентов без признаков отсроченных осложнений САК – 4,1%, среди пациентов с признаками отсроченных осложнений САК – 0,0%. Вегетативный статус наблюдался у 3 (7,5%) пациентов при выписке, однако у всех этих пациентов в катамнезе он регрессировал до минимального сознания или выхода из минимального сознания.

По таким показателям как частота нарастания или появления отека мозга (35,0%), появление или нарастание очагов ишемии (32,5%), частота симптоматической эпилепсии (0,0%) результаты данного исследования превосходят описанные в работе Белоусовой О. Б. результаты лечения пациентов в I периоде. Частота потребности в ликворопункцирующих операциях в настоящем исследовании (12,5%) сопоставима с частотой таких операций в I периоде (7,7%). Разница в доле таких пациентов может быть объяснена методологическими особенностями проведения исследования, в том числе размерами выборки.

Стойкая очаговая симптоматика сохранялась в катамнезе у пациентов в исследуемой группе в 28,9% случаев, нарушения ВПФ – в 45,0% случаев, что является положительным результатом на фоне аналогичных показателей I периода.

Благоприятные исходы (0—2 балла по МШР) в исследуемой группе пациентов (50,0% при выписке и 79,4% в катамнезе) также обращают на себя внимание в связи с тяжестью состояния пациентов по шкале Hunt-Hess на момент оперативного вмешательства.

Показатели летальности, неблагоприятных исходов и осложнений на основании опыта ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России отражают общемировые тенденции данных показателей у пациентов после клипирования церебральных аневризм в остром периоде аСАК.

В серии Tomatis с соавт. (2019) были отражены результаты лечения 104

пациентов в остром периоде САК, которым было выполнено микрохирургическое клипирование аневризм: тяжесть состояния 43 пациентов соответствовала III–V степени по Hunt-Hess. Среди этих пациентов благоприятные исходы по МШР (0–2) через 3 месяца после операции встречались в 18,61%, летальность составила 32,56%. В общей группе пациентов в остром периоде (n=104) осложнения встречались у 54,6% пациентов: геморрагические осложнения – у 1,9%, ишемия у 13,5%, гидроцефалия у 11,5%, ЦВС (зарегистрированный по УЗДГ или КТ-ангиографии) в 6,7% случаев [116].

В работе Van с соавт. (2019) были проанализированы факторы, влиявшие на исход лечения пациентов, которым были клипированы аневризмы в остром периоде САК. Среди общей группы (n = 527) состояние 274 пациентов на момент операции соответствовало III–V степени по шкале Hunt-Hess. Из них благоприятный исход (0–2 балла по МШР) спустя 1 год после операции наблюдался у 62,41% пациентов [14].

Также были проанализированы работы с изложением общей статистики по хирургии острого периода (безотносительно тяжести состояния пациентов на момент поступления). По данным Britz с соавт. (2004) выживаемость в течение 1 года после клипирования аневризм в остром периоде составила 82,1% [19].

Согласно работе Lafuente с соавт. (2003) хирургическая летальность после клипирования аневризм в остром периоде в течение 1 года равнялась 2,6% и у 89,5% пациентов исходы по ШИГ оценивались в 4 или 5 баллов. Из 190 пациентов у 29,5% встречались различные осложнения: инфекция в 2,11% случаев, гематомы – в 5,79%, эпилептический синдром – в 2,63%, церебральная ишемия или вазоспазм – в 11,58% [75].

В крупном мультицентровом исследовании, посвященном сравнению эффективности клипирования аневризм в остром периоде с эффективностью эндоваскулярной окклюзии, отражены результаты микрохирургического лечения 1229 пациентов [87]. Госпитальная смертность в этой группе составила 12%. Ишемические осложнения встречались у 27% пациентов, очаговая симптоматика после операции выросла у 9%. Гидроцефалия встречалась у 36% пациентов,

потребность в ликворшунтирующих операциях составила 12%.

Согласно исследованию ISAT, при клипировании аневризм в остром периоде смертность в течение 2 месяцев составила 8,3%, благоприятные исходы по МШР встречались в 63,6% случаев. Через 1 год смертность в группе составила 10,1% и процент благоприятных исходов (МШР 0–2) равнялся 69,4% [93].

Таким образом, в сравнении с литературными данными, в исследуемой серии у пациентов с тяжестью состояния III–V степени по шкале Hunt-Hess наблюдалась высокая частота благоприятных исходов по МШР на момент выписки из стационара (50,0%) с увеличением числа благоприятных исходов в отдаленном периоде до 79,4%. Показатели послеоперационной летальности и частоты развития послеоперационных осложнений в исследуемой группе были ниже, чем в представленных публикациях.

Проведение псевдорандомизации позволило статистически преобразовать группы по принципу наибольшего сходства и оценить частоту развития послеоперационных осложнений, очагов отсроченной ишемии и сравнить исходы исследуемой группы пациентов с исходами лечения пациентов предыдущих лет. При анализе достоверно не было выявлено увеличения числа осложнений, отсроченной церебральной ишемии и ухудшения неврологических исходов, что позволяет судить о безопасности применяемой методики.

Ввиду особенностей дизайна проведенного исследования, достоверно оценить эффективность применения методики (изолированно или в комбинации с интраартериальным введением верапамила) не представлялось возможным, однако полученные результаты могут служить основой для дальнейшего планирования проспективных исследований с решением вопроса о допустимости рандомизированного подхода, от которого было решено отказаться в данном случае. Тем не менее, об эффективности применения методики можно ограниченно судить по таким показателям как выраженность ЦВС, выраженность отсроченного неврологического дефицита, появление или нарастание очагов отсроченной ишемии и доля благоприятных исходов в ближайшем и отдаленном периодах. Статистически значимой разницы в исходах лечения пациентов, которым начинали

интрацестермальную инфузию до развития отсроченных осложнений САК и пациентов, которым инфузию начинали на фоне данных осложнений, в ближайшем и отдаленном периодах получено не было. Однако, у пациентов с признаками отсроченных осложнений САК на момент начала интрацестермальной инфузии показатели выраженности, распространенности ЦВС и частота стойкого очагового неврологического дефицита достоверно превышали таковые по сравнению с подгруппой пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент начала инфузии, что позволяет говорить о возможном профилактическом эффекте проведения интрацестермальной инфузии верапамила. Данное предположение отражает общие принципы раннего применения БКК у пациентов после аСАК и представляется перспективным для дальнейших исследований в области изучения эффективности исследуемой методики.

В данной работе приведен пример использования методики пролонгированной инфузии верапамила у пациентки с развившейся стрессовой кардиомиопатией. В данном случае удалось избежать системных негативных эффектов воздействия блокаторов медленных кальциевых каналов на сердечно-сосудистую систему. С учетом данного обстоятельства, в дальнейших исследованиях интрацестермальное применение БКК может быть рассмотрено в качестве опции у таких пациентов с целью нивелирования кардиальных осложнений при использовании данных препаратов для профилактики и лечения ЦВС.

Как было отмечено, настоящее исследование имеет ряд технических, статистических и методологических ограничений, которые не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности применяемой методики. К примеру, в рамках данного исследования ввиду того, что все пациенты проходили лечение в одном реанимационном отделении, которое работает по единому внутреннему протоколу лечения пациентов в остром периоде САК, не учитывались особенности интенсивной терапии таких пациентов, что, безусловно, имеет критически важное значение для исходов лечения данной категории пациентов, и способно повлиять на их результаты.

Проведение доплерографической диагностики представляет собой отдельную сложную диагностическую и организационную задачу в лечении пациентов в остром периоде САК: высокая чувствительность и низкая специфичность метода, помимо литературных данных, была показана и на примере настоящего исследования. Отказ от использования изолированной систолической скорости кровотока в пользу средней скорости кровотока в сочетании с измерением индекса Линдегаарда, минимизация погрешностей измерения за счет формирования единой методологии доплерографического исследования и интерпретация его результатов в совокупности с клинической картиной способны продемонстрировать более релевантные результаты оценки церебрального вазоспазма. Кроме того, не лишено смысла проведение дополнительных исследований, направленных на сопоставление ангиографических и доплерографических показателей ЦВС для определения локальных референсных значений для каждой из степеней ЦВС.

В данной работе в расчет принималась максимальная скорость кровотока за весь период госпитализации: данный подход был выбран ввиду возможности наиболее полной ретроспективной оценки данного параметра, однако при планировании будущих исследований методики интрацистернальной инфузии верапамила интересным представляется метод пролонгированного доплерографического мониторинга, который способен отразить динамику ЛСК на фоне проводимой интрацистернальной инфузии, а также продемонстрировать суточные колебания скоростных показателей в зависимости от режима введения препарата.

Оценка распределения препарата в ликворной системе головного мозга также представляется перспективной областью для дальнейших исследований. На основании полученных данных можно судить о том, что вазодилатирующее действие препарата наиболее сконцентрировано в пределах цистерны, в которой размещается катетер, и проникновение препарата к дистальным сегментам артерий затруднено, что не позволяет эффективно предотвращать развитие дистального ЦВС. Дистальный ЦВС по-прежнему представляет собой существенную проблему,

поскольку трудно поддается терапии вазоактивными препаратами и наиболее часто приводит к формированию очагов отсроченной церебральной ишемии, что было подтверждено в настоящей работе.

Кроме того, в данном исследовании не учитывался объем дренируемой спинномозговой жидкости, что также представляется интересным вопросом для изучения, особенно в отношении поиска корреляции с частотой развития постгеморрагической гидроцефалии и расчета предполагаемого объема интракраниальной инфузии.

Материалом для данного исследования послужили пациенты, состояние которых соответствовало III–V степени тяжести по шкале Hunt-Hess, и при формировании исследуемой группы предпочтение было отдано возможности сравнения пациентов, сопоставимых по тяжести состояния, что привело к невключению ряда пациентов. Наблюдаемые в рутинной клинической практике закономерности, которые не получили своего статистического подтверждения в данной работе, могут быть исследованы и подтверждены на большем клиническом материале.

Заключение

Церебральный вазоспазм, отсроченный неврологический дефицит и отсроченная церебральная ишемия – грозные осложнения острого периода субарахноидального кровоизлияния. Когда кровившая аневризма исключена из кровотока, данные осложнения являются основными причинами инвалидизации и смертности таких пациентов. Патофизиологические процессы, которые приводят к формированию этих осложнений, разнообразны и запускаются не в период их клинической манифестации, а непосредственно в момент кровоизлияния. Согласно этим представлениям, а настоящее время осложнения острого периода САК принято разделять на раннее повреждение мозга и отсроченные церебральную ишемию и вазоспазм.

Основные способы диагностики церебрального вазоспазма и отсроченной ишемии основываются на детальной неврологической оценке пациентов, с которыми возможен контакт, на динамических ТКДГ-исследованиях как скрининговом методе выявления нарастающего вазоспазма, церебральной ангиографии и других исследованиях, позволяющих оценить состояние сосудистого русла, а также на оценке ишемии по результатам КТ- или МР-нейровизуализационных исследований.

Краеугольным камнем терапии пациентов в остром периоде САК является поддержание адекватной энергетическим потребностям церебральной перфузии и комплексная терапия сопутствующих состояний и осложнений.

Традиционной группой лекарственных препаратов, которая используется у пациентов в остром периоде САК, являются блокаторы кальциевых каналов. Они широко применяются в мире в течение нескольких десятилетий у данной категории пациентов, и в настоящее время собрана большая доказательная база относительно их эффективности и безопасности. Скромный профилактический эффект этих препаратов при стандартном рекомендованном пероральном приеме послужил причиной для поиска новых альтернативных путей их введения, в том числе,

интрацистернального, описываемого в данной работе.

В мировой литературе представлен опыт интрацистернального или интратекального применения различных препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов. Наиболее широкое применение при таких путях введения нашли никардипин и нимодипин. Верапамил представлен ограниченным количеством наблюдений.

Нехватка в необходимом количестве оригинального препарата «Нимотоп» (нимодипин), которая сложилась в Российской Федерации на период его перерегистрации одновременно с полученными положительными результатами интраартериального применения верапамила у пациентов в остром периоде САК, послужили стимулом для поиска новых путей решения проблемы профилактики и лечения вазоспазма. Так, по жизненным показаниям и в соответствии с решением врачебной комиссии и этического комитета ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, пациентам, наиболее уязвимым по развитию выраженного церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, производилась пролонгированная интрацистернальная инфузия верапамила: первая процедура была проведена в мае 2017 года.

В данной работе были проанализированы результаты проведения пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила в остром периоде аневризматического САК у пациентов, которым было выполнено клипирование аневризмы церебральных артерий в срок до 14 суток после кровоизлияния, оценена безопасность проводимой методики в качестве профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии.

В анализ были включены 40 пациентов, тяжесть состояния которых соответствовала III—V степени по шкале Hunt-Hess, оценка по шкале Fisher равнялась 3–4 баллам кроме 1 пациента (выраженность кровоизлияния у него соответствовала 2 баллам). У данных пациентов была произведена оценка режимов интрацистернальной инфузии, динамика неврологического статуса, церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии, частота и структура послеоперационных осложнений, а также ближайшие и отдаленные

функциональные исходы по модифицированной шкале Рэнкина и шкале исходов Глазго. В ретроспективную контрольную группу вошли 48 пациентов, оперированных в НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко с 2011 по 2014 годы, отвечавшие критериям отбора. Сравнение основной и контрольной групп осуществлялось по частоте послеоперационных осложнений, функциональным исходам по шкале исходов Глазго и частоте возникновения очагов отсроченной церебральной ишемии с использованием метода псевдорандомизации (Propensity Score Matching).

Во время хирургического клипирования аневризмы всем пациентам основной группы (N=40) производились установка наружного вентрикулярного дренажа, санация арахноидальных цистерн от сгустков крови и вскрытие терминальной пластинки для создания искусственного сообщения желудочковой системы с цистернами основания мозга. Далее в одну из цистерн в области клипированной аневризмы устанавливался катетер, через который в послеоперационном периоде осуществлялась пролонгированная интрацистернальная инфузия блокатора кальциевых каналов (верапамила).

При анализе режимов интрацистернальной инфузии установлено, что 92,5% пациентам интрацистернальную инфузию начинали в 0 и 1 сутки после операции. Параметры интрацистернальной инфузии у пациентов, которым инфузию начинали на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентами без признаков данных осложнений на момент начала инфузии статистически значимо не различались ($p > 0,05$), что свидетельствует об общем подходе в отношении выбора дозировки препарата, объема инфузии и длительности ее проведения. Интрацистернальная инфузия верапамила позволила избежать дополнительного интраартериального введения верапамила у 40% пациентов, при этом 60% в связи с устойчивым нарастанием церебрального вазоспазма потребовалось интраартериальное введение верапамила. У пациентов с признаками отсроченных осложнений САК на момент начала инфузии прибегали к дополнительному интраартериальному введению верапамила в 80,0% случаев, в то время как пациентам без признаков данных осложнений на момент начала инфузии

потенцирование эффекта дополнительным интраартериальным введением верапамила требовалось только в 48,0% случаев; различия по данным параметрам находились на грани статистической значимости ($p=0,056$). Также у пациентов, которым инфузию начинали без признаков отсроченных осложнений САК, инфузия носила более пролонгированный характер, поскольку реже прерывалась из-за необходимости транспортировки пациентов на процедуры интраартериального введения верапамила ($p = 0,04$).

Средняя продолжительность курса интраагистеральной инфузии в исследуемой группе пациентов равнялась $3,7 \pm 1,1$ суток (медиана – 4 суток), суточная доза верапамила – $41,7 \pm 9,7$ мг (медиана 44,2 мг), средняя курсовая доза – $152,2 \pm 61,1$ мг (медиана 150 мг), суточный объем интраагистеральной инфузии – $223,5 \pm 62,6$ мл (медиана 220 мл), общий курсовой объем инфузии – $806,3 \pm 294,8$ мл (880 мл). Концентрация вводимого раствора в среднем составила 0,02% и колебалась от 0,01% до 0,03%.

Наиболее частым вариантом динамики уровня бодрствования в послеоперационном периоде у пациентов было транзиторное снижение (77,5%), что в 30,0% случаев объяснялось нарастанием ЦВС. Хирургические осложнения или тяжелый ЦВС с формированием очагов ишемии приводили у пациентов к длительным нарушениям сознания (12,5%).

Очаговый дефицит наиболее часто носил стойкий характер (32,5%): в 20,0% случаев он был вызван развитием церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии и в 12,5% случаев возникал в результате интраоперационных хирургических осложнений или в результате осложненного течения послеоперационного периода.

Детальная оценка высших психических функций (ВПФ) была затруднена по объективным причинам у 25,0% пациентов. Среди пациентов, у которых ВПФ были доступны оценке, отмечалась отрицательная динамика с развитием стойких расстройств ВПФ (35,0%), либо данные расстройства сохранялись на дооперационном уровне (37,5%). Атрибутировать нарушения ВПФ тому или иному варианту течения послеоперационного периода в рамках данного исследования

было затруднительно.

Нарастание нового отсроченного неврологического дефицита, связанного с прогрессией церебральным вазоспазмом, отмечалось у 12,5% пациентов, и общая доля пациентов с отсроченным неврологическим дефицитом в исследуемой группе составила 37,5%, среди которых у 5,0% пролонгированная интрацистернальная инфузия начиналась до развития отсроченных осложнений САК, и у 32,5% – на фоне развившихся осложнений ($p < 0,001$).

Согласно данным КТ-исследований, в раннем послеоперационном периоде наиболее часто выявлялись признаки отека мозга (35,0%), появление очагов церебральной ишемии (32,5%), возникновение интракраниальных гематом (12,5%), а также нарастание гидроцефалии после удаления наружного вентрикулярного дренажа (10,0%). У 20,0% пациентов с очагами церебральной ишемии их появление было связано с хирургическими осложнениями, и у 15,0% пациентов ишемические очаги трактовались как отсроченная церебральная ишемия, связанная с церебральным вазоспазмом. Новые очаги отсроченной церебральной ишемии были выявлены у 10,0% пациентов. Общее количество случаев выявления отсроченной церебральной ишемии было достоверно больше у пациентов, которым начинали интрацистернальную инфузию на фоне развившихся отсроченных осложнений САК ($p < 0,05$).

Мониторинг церебрального вазоспазма осуществлялся пациентам в следующих вариантах: мониторинг по данным ТКДГ (30,0%), мониторинг по ЦАГ (20,0%) и комбинированный мониторинг (50,0%). По данным ТКДГ в динамике, скоростные показатели в исследуемой группе пациентов продемонстрировали прирост в послеоперационном периоде, и частота развития церебрального вазоспазма (систолическая ЛСК в М1-сегменте СМА > 200 см/сек) в общей группе пациентов составила 61,8% для правосторонних измерений и 50,0% для левосторонних. При сравнении категориальных и численных характеристик ЛСК у пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент начала интрацистернальной инфузии и пациентов, которым инфузию начинали на фоне данных осложнений, тяжесть церебрального вазоспазма преобладала у второй

категории пациентов ($p=0,002$ для правосторонних измерений и $p=0,065$ для левосторонних измерений).

По данным церебральной ангиографии, среди обследованных пациентов частота выявления церебрального вазоспазма составила 82,1%, его выраженность и распространенность также статистически значимо преобладали у пациентов, которым начинали интракостеральную инфузию на фоне отсроченных осложнений САК ($p=0,006$). Кроме того, наблюдалась тенденция к тяжелому течению ЦВС у более молодых пациентов ($p=0,013$). Выраженность церебрального вазоспазма продемонстрировала связь с его распространенностью и количеством спазмированных артерий ($p=0,006$). Практически у трети пациентов, которым была выполнена ЦАГ (32,1%), отмечалось расширение проксимальных участков артерий при относительном дистальном характере вазоспазма, что можно объяснить локальным вазодилатирующим воздействием верапамила. Дистальный характер вазоспазма встречался только у пациентов с умеренным или выраженным спазмом (37,7%), и был достоверно связан с формированием очагов отсроченной ишемии ($p<0,05$).

Проведенная оценка точности доплерографической диагностики путем сравнения ангиографических и доплерографических результатов показала чувствительность транскраниальной доплерографии на уровне 75,0% и специфичность на уровне 43,8%. Данные показатели характеризуют указанный метод как высокочувствительный и низкоспецифичный, что требует решения вопроса о пересмотре методологии проведения транскраниальной доплерографии с использованием изолированного показателя систолической скорости кровотока у данной категории пациентов.

Функциональные исходы у пациентов в основной группе на момент выписки оценивались как благоприятные (0–2 балла по МШР) в 50,0% случаев, и на момент сбора катамнеза для пациентов с благоприятными функциональными исходами увеличилась до 79,4%, среди которых у 41,0% пациентов наблюдалось отсутствие симптомов заболевания (0 баллов по МШР). Доля пациентов, нуждающихся в постоянном уходе (4–5 баллов по МШР) составила на момент выписки 25,0%, и в

катамнезе снизилась до 12,5%. При этом 7,5% пациентов, находившихся на момент выписки в вегетативном статусе, на фоне реабилитационных мероприятий повысили свой неврологический статус, и в катамнезе в вегетативном состоянии не находился ни один пациент. В исследуемой группе один летальный исход наблюдался на момент выписки (2,5%) и еще один – в катамнезе. Факт улучшения функциональных исходов в катамнезе характеризовался высокой статистической значимостью ($p < 0,001$).

При сравнении основной группы с группой контроля методом PSM в основной группе статистически достоверно не было выявлено увеличения количества неблагоприятных исходов, в т.ч. летальности, частоты отсроченной ишемии, а также различных видов послеоперационных осложнений, что может служить подтверждением безопасности изучаемой методики ($p > 0,05$).

Таким образом, в диссертационной работе была разработана и описана оригинальная методика пролонгированной интрацистернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и вторичной отсроченной ишемии у пациентов после аневризматического САК. На основании клинической картины течения острого периода САК, динамических КТ-исследований, ЦАГ и УЗДГ, наблюдения пациентов в отдаленном периоде и сравнения с контрольной группой установлено, что количество осложнений и тяжесть состояния пациентов позволяют сделать вывод о безопасности проводимой методики. Достоверно меньшая распространенность и выраженность ЦВС, меньшая частота нового отсроченного неврологического дефицита у пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент начала инфузии говорит в пользу эффективности профилактического применения пролонгированной интрацистернальной инфузии с использованием верапамила. Снижение частоты развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов, которым пролонгированную интрацистернальную инфузию начинали до развития церебрального вазоспазма, в данной работе не продемонстрировало статистической значимости, что, тем не менее, не опровергает потенциальной эффективности методики в отношении

предотвращения формирования очагов отсроченной церебральной ишемии и требует подтверждения данной гипотезы на большей выборке пациентов.

При развившемся церебральном вазоспазме большинству пациентов потребовалось дополнительное интраартериальное введение верапамила, что говорит о необходимости дальнейшего изучения и совершенствования методики для возможности использования ее в качестве самостоятельного метода борьбы с развившимся церебральным вазоспазмом, в том числе, дистального характера.

Полученные показатели функциональных исходов и летальности являются достаточно низкими для пациентов, оперированных в состоянии Hunt-Hess III–V степени. Оценка непосредственного влияния методики на исходы у данной категории пациентов требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. Разработанная методика пролонгированной интрацистернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов показана пациентам в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга.

2. Несмотря на повышение скоростных показателей церебрального кровотока на фоне пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила ($p < 0,05$), наблюдалась тенденция снижения выраженности и распространенности церебрального вазоспазма, а также снижения частоты отсроченного неврологического дефицита в тех случаях, когда пролонгированную интрацистернальную инфузию начинали до развития церебрального вазоспазма ($p < 0,05$).

3. Отсроченная церебральная ишемия на фоне пролонгированной интрацистернальной инфузии верапамила была выявлена у 10% пациентов ($n=4$), при этом наиболее часто очаги отсроченной ишемии возникали у пациентов, которым начинали инфузию на фоне уже развившегося церебрального вазоспазма ($n=3$, 7,2%) по сравнению с пациентами, которым начинали инфузию до его появления ($n=1$, 2,5%). Эффективность методики в отношении профилактики отсроченной церебральной ишемии требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

4. Пролонгированная интрацистернальная инфузия позволила избежать дополнительного интраартериального введения верапамила у 40% ($n=16$) пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени. У 60% пациентов ($n=24$) потребовалось интраартериальное введение верапамила, в том числе, для лечения дистального вазоспазма. Использование данного метода в качестве самостоятельного (без потенцирования интраартериальным введением вазодилататоров) требует дальнейшего изучения.

5. Статистически достоверно не отмечено увеличения геморрагических,

инфекционных, ликвородинамических осложнений и симптоматической эпилепсии, а также неблагоприятных функциональных исходов по сравнению с группой контроля при применении методики пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга ($p>0,05$).

6. Отдаленные функциональные исходы у большинства пациентов ($n=31$, 79,4%) оценивались как благоприятные (0–2 балла по МШР). Летальность, связанная с церебральной ишемией, составила 2,5% ($n=1$), что является достаточно низким показателем для пациентов, оперированных в состоянии Hunt-Hess III–V степени.

Практические рекомендации

1. Пролонгированную интрацистермальную инфузию блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве лекарственного препарата рекомендуется начинать в максимально ранние сроки после клипирования аневризмы сосудов головного мозга, наиболее предпочтительно – до развития церебрального вазоспазма.

2. При проведении пролонгированной интрацистермальной инфузии верапамила средняя суточная доза препарата составляет $41,7 \pm 9,7$ мг, средний суточный объем инфузии – $223,5 \pm 62,6$ мл.

3. Продолжительность интрацистермальной инфузии не должна превышать 5 суток в связи с возможным риском инфекционных осложнений. В случае длительных перерывов в инфузии (>1 суток) рекомендовано удаление цистермального катетера.

4. Введение препарата предпочтительно осуществлять через инфузомат в связи с возможностью точного контроля скорости и объема вводимого раствора.

5. При подозрении на дисфункцию наружного вентрикулярного дренажа для исключения риска повышения внутричерепного давления на фоне проведения инфузии рекомендовано прекращение интрацистермальной инфузии до того момента, пока врач не убедится, что наружный вентрикулярный дренаж функционирует исправно и риск нарастания внутричерепного давления исключен.

6. Использование игл Туохи для подкожного туннелирования интрацистермального катетера позволяет избегать частого развития ликвореи из области контрапертуры.

7. При доплерографическом мониторинге церебрального вазоспазма рекомендуется ежесуточно анализировать динамику средней скорости кровотока в М1-сегментах СМА и индекс Линдегаарда вместо систолической линейной скорости кровотока.

8. В настоящее время методика пролонгированной интрацистермальной 123

инфузии верапамила не рекомендована для применения в клинической практике в качестве самостоятельного способа лечения церебрального вазоспазма. При суточном приросте ЛСК > 50 см/сек рекомендуется рассмотреть возможность интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов для потенцирования антиспазматического эффекта интрацестеральной инфузии.

Список сокращений

- ЕТ-1 – эндотелин-1
IL-1 β – интерлейкин-1 β
IL-6 – интерлейкин-6
PSM – propensity score matching
Q1-Q3 – 1-3 квартили
АГ – ангиография
аСАК – аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние
БКК – блокаторы кальциевых каналов
ВЖК – внутрижелудочковое кровоизлияние
ВПФ – высшие психические функции
ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование
ВСА – внутренняя сонная артерия
ВЧД – внутричерепное давление
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДТЧ – декомпрессивная трепанация черепа
ИЛ – индекс Линдегаарда
КТ – компьютерная томография
КТ-перфузия – компьютерно-томографическая перфузия
ЛД – люмбальное дренирование
ЛСК – линейная скорость кровотока
МШР – модифицированная шкала Рэнкина
НВД – наружное вентрикулярное дренирование
НМГ – низкомолекулярный гепарин
ОА – основная артерия
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМА – передняя мозговая артерия
ПСА – передняя соединительная артерия
САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМА – средняя мозговая артерия

СМЖ – спинномозговая жидкость

ТКДГ – транскраниальная доплерография

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦАГ – церебральная ангиография

ЦВС – церебральный вазоспазм

ШИГ – шкала исходов Глазго

ЭИКМА – экстра-интракраниальный анастомоз

Список использованной литературы

1. Белоусова О.Б. Обоснование дифференцированной тактики ведения больных с артериальными аневризмами в острой стадии кровоизлияния с учетом ближайших и отдаленных результатов хирургического лечения: дис. докт. мед. наук: 14.00.28 / О. Б. Белоусова – 2009.

2. Коновалов А.Н. Клинические рекомендации лечения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов, Ш. Ш. Элиава, В. В. Ткачев, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов, Г. И. Антонов – 2013. – 1–24с.

3. Крылов В.В. Применение экстра-интракраниального микроанастомоза в лечении ишемии головного мозга у больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием / В. В. Крылов, В. Г. Дашьян, В. А. Лукьянчиков, А. С. Токарев, Н. А. Полунина, А. В. Сытник, А. А. Солодов, Е. В. Григорьева, Н. Е. Кудряшова, Г. К. Гусейнова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2016. – Т. 2016 – № 3 – 4–9с.

4. Крылов В.В. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние: диагностика и лечение / В. В. Крылов, А. В. Природов, С. С. Петриков // Болезни сердца и сосудов – 2008. – Т. 3 – № 1 – 14–18с.

5. Микеладзе К.Г. Интраартериальное введение верапамила для профилактики и лечения церебрального ангиоспазма после САК вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / К. Г. Микеладзе, Д. Н. Окишев, О. Б. Белоусова, А. Н. Коновалов, Ю. В. Пилипенко, А. С. Хейреддин, И. С. Агеев, О. Д. Шехтман, Н. В. Курдюмова, Т. Ф. Табасаранский, Е. А. Окишева, Ш. Ш. Элиава, С. Б. Яковлев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко” – 2018. – Т. 82 – № 4 – 23–31с.

6. Пилипенко Ю.В. Интрацистернальное введение верапамила для профилактики и лечения вазоспазма у больных после микрохирургического лечения аневризм сосудов головного мозга в остром периоде кровоизлияния / Ю.

В. Пилипенко, М. Д. Варюхина, Ш. Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, И. А. Савин, Д. Н. Окишев, К. Г. Микеладзе, О. Д. Шехтман, А. С. Хейреддин, А. Н. Коновалов, В. А. Горожанин, А. М. Спиру, Н. В. Курдюмова, Т. Ф. Табасаранский, А. И. Баранич, Е. В. Виноградов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2019. – Т. 83 – № 4 – 18–32с.

7. Природов А.В. Хирургическая профилактика сосудистого спазма и ишемии головного мозга у больных с разрывом церебральных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния: дис. докт. мед. наук: 14.01.18 / А. В. Природов – 2019.

8. Элиава Ш.Ш. Хирургическое лечение больных с аневризмами сосудов головного мозга в острой стадии разрыва: динамика результатов за 2006 — 2018 гг. / Ш. Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, Ю. В. Пилипенко, А. С. Хейреддин, Д. Н. Окишев, О. Д. Шехтман, К. Г. Микеладзе, А. Н. Коновалов, А. А. Абрамян, М. Д. Варюхина, Н. В. Курдюмова, Т. Ф. Табасаранский, А. И. Баранич, С. Б. Яковлев – 2019. – № 5 – 5–13с.

9. Akkaya E. Effects of intrathecal verapamil on cerebral vasospasm in experimental rat study / E. Akkaya, Ş. Evran, F. Çalış, S. Çevik, H. Hanımoğlu, M. H. Seyithanoğlu, S. Katar, E. Karataş, A. Koçyiğit, M. Y. Sağlam, M. A. Hatiboğlu, M. Y. Kaynar // World Neurosurg. – 2019. – Т. 127 – e1104–e1111с.

10. Al-Mufti F. Emerging Markers of Early Brain Injury and Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage // World Neurosurg. – 2017. – Т. 107. – 148–159с.

11. Al-Tamimi Y.Z. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective, randomized, controlled trial (LUMAS) / Y. Z. Al-Tamimi, D. Bhargava, R. G. Feltbower, G. Hall, A. J. P. Goddard, A. C. Quinn, S. A. Ross // Stroke – 2012. – Т. 43 – № 3 – 677–682с.

12. Albanese E. Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience / E. Albanese, A. Russo, M. Quiroga, R. n. Willis Jr., R. A. Mericle, A. J. Ulm // J. Neurosurg. – 2010. – Т. 113 – № October – 913–922с.

13. Bano D. Neuroscience Letters Beyond the critical point: An overview of excitotoxicity, calcium overload and the downstream consequences / D. Bano, M. Ankarcrona // *Neurosci. Lett.* – 2018. – T. 663 – № August 2017 – 79–85c.
14. Benarroch E.E. Neuronal voltage-gated calcium channels: Brief overview of their function and clinical implications in neurology / E. E. Benarroch // *Neurology* – 2010. – T. 74 – № 16 – 1310–1315c.
15. Braet K. Calcium signal communication in the central nervous system // *Biol. Cell.* – 2004. – T. 96. – № 1. – 79–91c.
16. Britz G.W. Time-dependent alterations in functional and pharmacological arteriolar reactivity after subarachnoid hemorrhage / G. W. Britz, J. R. Meno, I. S. Park, T. J. Abel, A. Chowdhary, T. S. K. Nguyen, H. R. Winn, A. C. Ngai // *Stroke* – 2007. – T. 38 – № 4 – 1329–1335c.
17. Bulters D. Haemoglobin scavenging in intracranial bleeding: biology and clinical implications / D. Bulters, B. Gaastra, A. Zolnourian, S. Alexander, D. Ren, S. L. Blackburn, M. Borsody, S. Dor, J. Galea, K. Iihara, P. Nyquist, I. Galea – 2018.
18. Claassen J. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The fisher scale revisited / J. Claassen, G. L. Bernardini, K. Kreiter, J. Bates, Y. E. Du, D. Copeland, E. S. Connolly, S. A. Mayer // *Stroke* – 2001. – T. 32 – № 9 – 2012–2020c.
19. Clyde B.L. The relationship of blood velocity as measured by transcranial doppler ultrasonography to cerebral blood flow as determined by stable xenon computed tomographic studies after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / B. L. Clyde, D. K. Resnik, H. Yonas, H. A. Smith, A. M. Kaufmann // *Neurosurgery* – 2018. – T. 38 – № 5 – 896–905c.
20. Commichau C. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage / C. Commichau, E. S. Connolly, S. A. Mayer, N. Departments, J. Huang, S. C. Johnston, S. Selvin, D. R. Gress // *Neurology* – 1998. – T. 50 – № 5 – 1413–1418c.
21. Connolly E.S. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American heart

association/american stroke association // *Stroke*. – 2012.

22. Dankbaar J.W. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / J. W. Dankbaar, M. Rijdsdijk, I. C. Van Der Schaaf, B. K. Velthuis, M. J. H. Wermer, G. J. E. Rinkel // *Neuroradiology* – 2009. – T. 51 – № 12 – 813–819c.

23. Dankbaar J.W. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A systematic review / J. W. Dankbaar, A. J. C. Slooter, G. J. E. Rinkel, I. C. V. D. Schaaf // *Crit. Care* – 2010. – T. 14 – № 1 – 1–10c.

24. Dhar R. Relationship Between Angiographic Vasospasm and Regional Hypoperfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / R. Dhar, M. T. Scalfani, S. Blackburn, A. R. Zazulia, T. Videen, M. Diringer – 2012. – 1788–1794c.

25. Dietrich H.H. Molecular Keys to the Problems of Cerebral Vasospasm / H. H. Dietrich, D. Ph, R. G. Dacey – 2018. – № May – 517–530c.

26. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture / N. Dorsch // *Acta Neurochir. Suppl.* – 2011. – № 100 – 5–6c.

27. Dorsch N.W.C. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part I: Incidence and effects / N. W. C. Dorsch, M. T. King // *J. Clin. Neurosci.* – 1994. – T. 1 – № 1 – 19–26c.

28. Duman E. Higher dose intra-arterial milrinone and intra-arterial combined milrinone-nimodipine infusion as a rescue therapy for refractory cerebral vasospasm / E. Duman, F. Karakoç, H. U. Pinar, R. Dogan, A. Fırat, E. Yıldırım // *Interv. Neuroradiol.* – 2017. – T. 23 – № 6 – 636–643c.

29. Ecker A. Arteriographic Demonstration of Spasm of the Intracranial Arteries with Special Reference to Saccular Arterial Aneurisms / A. Ecker, P. A. Riemenschneider // October – 1951.

30. Ehtisham A. Use of intrathecal nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm / A. Ehtisham, S. Taylor, L. Bayless, O. B. Samuels, M. W. Klein, J. M. Janzen // *South. Med. J.* – 2009. – T. 102 – № 2 – 150–153c.

31. Etminan N. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis / N. Etminan, H. S. Chang, K. Hackenberg, N. K. De Rooij, M. D. I. Vergouwen, G. J. E. Rinkel, A. Algra // *JAMA Neurol.* – 2019. – T. 76 – № 5 – 588–597c.

32. Farrar J.K. Effects of profound hypotension on cerebral blood flow during surgery for intracranial aneurysms / J. K. Farrar, F. W. Gamache, G. G. Ferguson, J. Barker, G. P. Varkey, C. G. Drake // *J. Neurosurg.* – 1981. – T. 55 – № 6 – 857–864c.

33. Feiler S. Contribution of matrix metalloproteinase-9 to cerebral edema and functional outcome following experimental subarachnoid hemorrhage / S. Feiler, N. Plesnila, S. C. Thal, S. Zausinger, K. Schöller // *Cerebrovasc. Dis.* – 2011. – T. 32 – № 3 – 289–295c.

34. Feng L. Intraarterially administered verapamil as adjunct therapy for cerebral vasospasm: Safety and 2-year experience / L. Feng, B. F. Fitzsimmons, W. L. Young, M. F. Berman, E. Lin, B. D. L. Aagaard, H. Duong, J. Pile-Spellman // *Am. J. Neuroradiol.* – 2002. – T. 23 – № 8 – 1284–1290c.

35. Fisher C.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning / C. M. Fisher, J. P. Kistler, J. M. Davis // *Neurosurgery* – 1980. – T. 6 – № 1 – 1–8c.

36. Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia / B. Foreman – , 2016. – 174–182c.

37. Francoeur C.L. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage // *Crit. Care.* – 2016. – T. 20. – № 1.

38. Frontera J.A. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage / J. A. Frontera, J. J. Provencio, F. A. Sehba, T. M. McIntyre, A. S. Nowacki, E. Gordon, J. M. Weimer, L. Aledort // *Neurocrit. Care* – 2017. – T. 26 – № 1 – 48–57c.

39. Fujii M. Early Brain Injury, an Evolving Frontier in Subarachnoid Hemorrhage Research // *Transl. Stroke Res.* – 2013. – T. 4. – № 4. – 432–446c.

40. Fujiwara K. Continuous intrathecal administration of nicardipine using a

portable infusion pump system for management of vasospasm after subarachnoid hemorrhage / K. Fujiwara, S. Mikawa, T. Ebina // *No Shinkei Geka* – 2001. – T. 29 – № 1 – 23–30c.

41. Fukuizumi T. Spinally delivered N-, P/Q- and L-type Ca²⁺-channel blockers potentiate morphine analgesia in mice / T. Fukuizumi, T. Ohkubo, K. Kitamura // *Life Sci.* – 2003. – T. 73 – № 22 – 2873–2881c.

42. Galea J. The intrathecal CD163-haptoglobin-hemoglobin scavenging system in subarachnoid hemorrhage / J. Galea, G. Cruickshank, J. L. Teeling, D. Boche, P. Garland, V. H. Perry, I. Galea // *J. Neurochem.* – 2012. – T. 121 – № 5 – 785–792c.

43. Gijn J. Van Subarachnoid haemorrhage: Diagnosis, causes and management / J. Van Gijn, G. J. E. Rinkel // *Brain* – 2001. – T. 124 – № 2 – 249–278c.

44. Gioia A.E. Evaluation of the efficacy of intrathecal nimodipine in canine models of chronic cerebral vasospasm / A. E. Gioia, R. P. White, B. Bakhtian, J. T. Robertson // *J. Neurosurg.* – 1985. – T. 62 – № 5 – 721–728c.

45. Goodson K. Intraventricular nicardipine for refractory cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / K. Goodson, M. Lapointe, T. Monroe, J. A. Chalela // *Neurocrit. Care* – 2008. – T. 8 – № 2 – 247–252c.

46. Grasso G. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives / G. Grasso, C. Alafaci, R. MacDonald // *Surg. Neurol. Int.* – 2017. – T. 8 – № 1.

47. Handa Y. The effect of timing of clot removal on chronic vasospasm in a primate model / Y. Handa, B. K. A. Weir, M. Nosko, R. Mosewich, T. Tsuji, M. Grace // *J. Neurosurg.* – 1987. – T. 67 – № 4 – 558–564c.

48. Hänggi D. Feasibility and safety of intrathecal nimodipine on posthaemorrhagic cerebral vasospasm refractory to medical and endovascular therapy / D. Hänggi, K. Beseoglu, B. Turowski, H. J. Steiger // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2008. – T. 110 – № 8 – 784–790c.

49. Hänggi D. Clinical Trial Protocol: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group, Efficacy, and Safety Study Comparing EG-1962 to Standard of Care Oral Nimodipine in Adults with Aneurysmal Subarachnoid

Hemorrhage [NEWTON-2 (Nimo / D. Hänggi, N. Etminan, S. A. Mayer, E. F. Aldrich, M. N. Diringer, E. Schmutzhard, H. J. Faleck, D. Ng, B. R. Saville, R. L. Macdonald // *Neurocrit. Care* – 2019. – T. 30 – № 1 – 88–97c.

50. Hansen-Schwartz J. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction / J. Hansen-Schwartz, P. Vajkoczy, R. L. Macdonald, R. M. Pluta, J. H. Zhang // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2007. – T. 28 – № 6 – 252–256c.

51. Hara K. Antinociceptive effects of intrathecal L-type calcium channel blockers on visceral and somatic stimuli in the rat / K. Hara, Y. Saito, Y. Kirihara, S. Sakura, Y. Kosaka // *Anesth. Analg.* – 1998. – T. 87 – № 2 – 382–387c.

52. Hirashima Y. Duration of cerebrospinal fluid drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage for prevention of symptomatic vasospasm and late hydrocephalus / Y. Hirashima, M. Kurimoto, N. Hayashi, K. Umemura, E. Hori, H. Origasa, S. Endo // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2005. – T. 45 – № 4 – 177–182c.

53. Huang J. The probability of sudden death from rupture of intracranial aneurysms: A meta-analysis / J. Huang, J. M. Van Gelder, S. J. Haines, O. A. Harris, G. K. Steinberg, N. F. Kassell, M. M. Chow, A. Dumont, R. A. Solomon // *Neurosurgery* – 2002. – T. 51 – № 5 – 1101–1107c.

54. Inagawa T. Effect of clot removal on cerebral vasospasm / T. Inagawa, K. Kamiya, Y. Matsuda, M. Yamamoto, K. Kamiya // *J. Neurosurg.* – 1990. – T. 72 – № 2 – 224–230c.

55. Jacqueline Hunter A. Calcium antagonists: their role in neuroprotection / A. Jacqueline Hunter // *Int. Rev. Neurobiol.* – 1996. – № 40 – 95–108c.

56. Jaipersad T.S. Perioperative Transorbital Doppler Flow Imaging Offers an Alternative to Transcranial Doppler Monitoring in Those Patients Without a Temporal Bone Acoustic Window / T. S. Jaipersad, M. Saedon, C. Tiivas, C. Marshall, D. J. Higman, C. H. E. Imray // *Ultrasound Med. Biol.* – 2011. – T. 37 – № 5 – 719–722c.

57. Jun P. Endovascular Treatment of Medically Refractory Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / P. Jun, N. U. Ko, J. D. English, C. F. Dowd, V. V. Halbach, R. T. Higashida, M. T. Lawton, S. W. Hetts // *Am. J. Neuroradiol.* – 2010. – № 31 – 1911–1916c.

58. Kajita Y. Effects of oxyhemoglobin on local and propagated vasodilatory responses induced by adenosine, adenosine diphosphate, and adenosine triphosphate in rat cerebral arterioles / Y. Kajita, H. H. Dietrich, R. G. Dacey // *J. Neurosurg.* – 1996. – T. 85 – № 5 – 908–916c.
59. Kass G.E.N. Calcium Signaling and Cytotoxicity / G. E. N. Kass, S. Orrenius // *Environ. Health Perspect.* – 1999. – T. 107 – № Supplement 1 – 25–35c.
60. Kassell N.F. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results // *J. Neurosurg.* – 1990. – T. 73. – № 1. – 18–36c.
61. Kasuya H. The effect of continuous drainage of cerebrospinal fluid in patients with subarachnoid hemorrhage / H. Kasuya, T. Shimizu, M. Kagawa // *Neurosurgery* – 1991. – T. 28 – 56–59c.
62. Katusic Z.S. Endothelium-dependent contractions to oxygen-derived free radicals in the canine basilar artery / Z. S. Katusic, J. Schugel, F. Cosentino, P. M. Vanhoutte // *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* – 1993. – T. 264 – № 3 – 859–864c.
63. Kikuchi T. Cytokine production in cerebrospinal fluid after subarachnoid haemorrhage / T. Kikuchi, Y. Okuda, N. Kaito, T. Abe // *Neurol. Res.* – 1995. – T. 17 – № 2 – 106–108c.
64. Kirsch J.D. Advances in transcranial doppler US: Imaging ahead / J. D. Kirsch, M. Mathur, M. H. Johnson, G. Gunabushanam, L. M. Scoutt // *Radiographics* – 2013. – T. 33 – № 1 – 1–15c.
65. Klimo P.J. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / P. J. Klimo, J. R. W. Kestle, J. D. MacDonald, R. H. Schmidt // *J. Neurosurg.* – 2004. – T. 100 – № 2 – 215–224c.
66. Ko S.B. Acute effects of intraventricular nicardipine on cerebral hemodynamics: A preliminary finding / S. B. Ko, H. A. Choi, R. Helbok, P. Kurtz, J. M. Schmidt, N. Badjatia, J. Claassen, E. S. Connolly, S. A. Mayer, K. Lee // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2016. – T. 144 – № March – 48–52c.
67. Koide M. Chronological changes of the contractile mechanism in prolonged vasospasm after subarachnoid hemorrhage: From protein kinase C to protein tyrosine

kinase / M. Koide, S. Nishizawa, S. Ohta, T. Yokoyama, H. Namba, R. Loch Macdonald, R. L. Dodd, G. K. Steinberg, W. R. Selman, R. J. Dempsey // *Neurosurgery* – 2002. – T. 51 – № 6 – 1468–1476c.

68. Kramer D.R. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions / D. R. Kramer, T. Fujii, I. Ohiorhenuan, C. Y. Liu // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – T. 24 – 22–27c.

69. Kramer D.R. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions / D. R. Kramer, T. Fujii, I. Ohiorhenuan, C. Y. Liu // *J. Clin. Neurosci.* – 2016. – T. 24 – 22–27c.

70. Krischek B. Nicardipine prolonged-release implants for preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Effect and outcome in the first 100 patients / B. Krischek, H. Kasuya, H. Onda, T. Hori // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2007. – T. 47 – № 9 – 389–394c.

71. Kumar G. Vasospasm surveillance with transcranial Doppler sonography in subarachnoid hemorrhage / G. Kumar, A. V. Alexandrov // *J. Ultrasound Med.* – 2015. – T. 34 – № 8 – 1345–1350c.

72. Kumar G. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis / G. Kumar, R. B. Shahripour, M. R. Harrigan // *J. Neurosurg.* – 2016. – T. 124 – № 5 – 1257–1264c.

73. Lawton M.T. Subarachnoid hemorrhage / M. T. Lawton, G. E. Vates // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – T. 377 – № 3 – 257–266c.

74. Leng L.Z. Spreading depolarization: A possible new culprit in the delayed cerebral ischemia of subarachnoid hemorrhage // *Arch. Neurol.* – 2011. – T. 68. – № 1. – 31–36c.

75. Lennihan L. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial / L. Lennihan, S. A. Mayer, M. E. Fink, A. Beckford, M. C. Paik, H. Zhang, Y. C. Wu, L. M. Klebanoff, E. C. Raps, R. A. Solomon // *Stroke* – 2000. – T. 31 – № 2 – 383–391c.

76. Lindegaard K.F. Cerebral vasospasm diagnosis by means of angiography and

blood velocity measurements / K. F. Lindegaard, H. Nornes, S. J. Bakke, W. Sorteberg, P. Nakstad // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1989. – T. 100 – № 1–2 – 12–24c.

77. Link T.W. Intra-arterial neuroprotective therapy as an adjunct to endovascular intervention in acute ischemic stroke: A review of the literature and future directions // *Interv. Neuroradiol.* – 2020.

78. Liu Y. Verapamil protects dopaminergic neuron damage through a novel anti-inflammatory mechanism by inhibition of microglial activation / Y. Liu, Y. C. Lo, L. Qian, F. T. Crews, B. Wilson, H. L. Chen, H. M. Wu, S. H. Chen, K. Wei, R. B. Lu, S. Ali, J. S. Hong // *Neuropharmacology* – 2011.

79. Lu N. Intraventricular nicardipine for aneurysmal subarachnoid hemorrhage related vasospasm: Assessment of 90 days outcome / N. Lu, D. Jackson, S. Luke, E. Festic, R. A. Hanel, W. D. Freeman // *Neurocrit. Care* – 2012. – T. 16 – № 3 – 368–375c.

80. Lucke-Wold B.P. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: A comprehensive review / B. P. Lucke-Wold, A. F. Logsdon, B. Manoranjan, R. C. Turner, E. McConnell, G. E. Vates, J. D. Huber, C. L. Rosen, J. M. Simard // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – T. 17 – № 4 – 1–17c.

81. Macdonald R.L. NEWTON-2 cisternal (Nimodipine microparticles to enhance recovery while reducing toxicity after subarachnoid hemorrhage): A phase 2, multicenter, randomized, open-label safety study of intracisternal EG-1962 in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / R. L. Macdonald, D. Hänggi, N. U. Ko, T. E. Darsaut, A. P. Carlson, G. K. Wong, N. Etminan, S. A. Mayer, E. F. Aldrich, M. N. Diringer, D. Ng, P. Strange, T. Bleck, R. Grubb, J. I. Suarez // *Neurosurgery* – 2021. – T. 88 – № 1 – E13–E26c.

82. MacDonald R.L. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial / R. L. MacDonald, N. F. Kassell, S. Mayer, D. Ruefenacht, P. Schmiedek, S. Weidauer, A. Frey, S. Roux, A. Pasqualin // *Stroke* – 2008. – T. 39 – № 11 – 3015–3021c.

83. Maniskas M.E. Stroke neuroprotection revisited: Intra-arterial verapamil is profoundly neuroprotective in experimental acute ischemic stroke / M. E. Maniskas, J.

M. Roberts, I. Aron, J. F. Fraser, G. J. Bix // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2015.

84. Manoel A.L. de O. Neuroinflammation as a target for intervention in subarachnoid hemorrhage / A. L. de O. Manoel, R. Loch Macdonald // *Front. Neurol.* – 2018. – T. 9.

85. Mastantuono J.M. Transcranial doppler in the diagnosis of cerebral vasospasm: An updated meta-analysis / J. M. Mastantuono, C. Combescure, N. Elia, M. R. Tramèr, C. Lysakowski // *Crit. Care Med.* – 2018. – T. 46 – № 10 – 1665–1672c.

86. Mazumdar A. Effect of intraarterial verapamil on the diameter of vasospastic intracranial arteries in patients with cerebral vasospasm / A. Mazumdar, D. J. Rivet, C. P. Derdeyn, D. T. Cross, C. J. Moran, D. T. Cross III, C. J. Moran // *J. Neurosurg.* – 2006. – T. 21 – № 3 – 1–5c.

87. Mees D.S.M. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – № 3. – 53c.

88. Mees S.M.D. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. M. D. Mees, G. J. E. Rinkel, V. L. Feigin, A. Algra, W. M. Van Den Bergh, M. Vermeulen, J. Van Gijn // *Stroke* – 2008. – T. 39 – № 2 – 514–515c.

89. Minhas P.S. Positron Emission Tomographic Cerebral Perfusion Disturbances and Transcranial Doppler Findings among Patients with Neurological Deterioration after Subarachnoid Hemorrhage / P. S. Minhas, P. Smielewski, D. Ph, J. C. Clark, D. Sc, E. T. Al – 2018. – T. 52 – № 5 – 1017–1024c.

90. Mizukami M. Prevention of Vasospasm by Early Operation with Removal of Subarachnoid Blood / M. Mizukami, T. Kawase, T. Usami, T. Tazawa // *Neurosurgery* – 1982. – T. 10 – № 3 – 301–307c.

91. Mo J. AVE 0991 attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis via Mas/PKA/CREB/UCP-2 pathway after subarachnoid hemorrhage in rats / J. Mo, B. Enkhjargal, Z. D. Travis, K. Zhou, P. Wu, G. Zhang, Q. Zhu, T. Zhang, J. Peng, W. Xu, U. Ocak, Y. Chen, J. Tang, J. Zhang, J. H. Zhang // *Redox Biol.* – 2019. – T. 20 – 75–86c.

92. Molyneux A. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured

intracranial aneurysms: A randomized trial / A. Molyneux, R. Kerr // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2002. – T. 11 – № 6 – 304–314c.

93. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage / S. Muehlschlegel // *Neurocrit. Care* – 2018. – T. 24 – № 6 – 1623–1657c.

94. Naidech A.M. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage / A. M. Naidech, N. Janjua, K. T. Kreiter, N. D. Ostapkovich, B. F. Fitzsimmons, A. Parra, C. Commichau, E. S. Connolly, S. A. Mayer // *Arch. Neurol.* – 2015. – T. 62 – № 3 – 410–416c.

95. Naraoka M. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH / M. Naraoka, N. Matsuda, N. Shimamura, K. Asano, H. Ohkuma // *Biomed Res. Int.* – 2014. – T. 2014.

96. Natarajan S.K. Outcomes of ruptured intracranial aneurysms treated by microsurgical clipping and endovascular coiling in a high-volume center / S. K. Natarajan, L. N. Sekhar, B. Ghodke, G. W. Britz, D. Bhagawati, N. Temkin // *Am. J. Neuroradiol.* – 2008. – T. 29 – № 4 – 753–759c.

97. Ogasawara K. Prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by intraoperative cisternal fibrinolysis using tissue-type plasminogen activator combined with continuous cisternal drainage / K. Ogasawara, H. Kinouchi, K. Ogasawara, H. Shimizu, K. Mizoi, T. Yoshimoto, I. A. Awad, N. W. C. Dorsch, Y.-K. Tu // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)*. – 2004. – T. 44 – № 11 – 576–577c.

98. Ohta H. Extensive evacuation of subarachnoid clot for prevention of vasospasm-Effective or not? / H. Ohta, Z. Ito, N. Yasui, A. Suzuki // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1982. – T. 63 – № 1–4 – 111–116c.

99. Omote K. Potentiation of antinociceptive effects of morphine by calcium-channel blockers at the level of the spinal cord / K. Omote, H. Sonoda, M. Kawamata, H. Iwasaki, A. Namiki // *Anesthesiology* – 1993. – T. 79 – № 4 – 746–752c.

100. Pickard J.D. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial / J. D. Pickard, G. D. Murray, R. Illingworth, M. Shaw, G. M. Teasdale, P. M. Foy, P. R. D. Humphrey, A. Lang, R. Nelson, P. Richards, J. Sinar, S. Bailey, A. Skene, M. Regional // *Br. Med. J.* –

1989. – T. 298 – 636–642c.

101. Pluta R.M. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: Review, new hypothesis, and proposed treatment // *Pharmacol. Ther.* – 2005. – T. 105. – № 1. – 23–56c.

102. Pradilla G. Inflammation and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage / G. Pradilla, K. L. Chaichana, S. Hoang, J. Huang, R. J. Tamargo // *Neurosurg. Clin. N. Am.* – 2010. – T. 21 – № 2 – 365–379c.

103. Rass V. Early Brain Injury After Poor-Grade Subarachnoid Hemorrhage / V. Rass, R. Helbok // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* – 2019. – T. 19 – № 10 – 78c.

104. Sabri M. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage / M. Sabri, J. Ai, K. Lakovic, J. D'abbondanza, D. Ilodigwe, R. L. MacDonald // *Neuroscience* – 2012. – T. 224 – 26–37c.

105. Sabri M. Early brain injury: A common mechanism in subarachnoid hemorrhage and global cerebral ischemia / M. Sabri, E. Lass, R. L. MacDonald // *Stroke Res. Treat.* – 2013.

106. Sasaki T. Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A study of urokinase concentration and the fibrinolytic system / T. Sasaki, N. Kodama, M. Kawakami, M. Sato, J. Asari, Y. Sakurai, K. Watanabe, T. Onuma, T. Matsuda // *Stroke* – 2000. – T. 31 – № 6 – 1256–1262c.

107. Schacht H. Transluminal balloon angioplasty for cerebral vasospasm after spontaneous subarachnoid hemorrhage: A single-center experience / H. Schacht, J. Küchler, T. Boppel, J. Leppert, C. Ditz, P. Schramm, A. Neumann // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 2020. – T. 188.

108. Sehba F.A. Brain injury after transient global cerebral ischemia and subarachnoid hemorrhage / F. A. Sehba, R. M. Pluta, R. L. Macdonald // *Stroke Res. Treat.* – 2013.

109. Seifert V. Prevention of delayed ischaemic deficits after aneurysmal subarachnoid haemorrhage by intrathecal bolus injection of tissue plasminogen activator (rTPA) - A prospective study / V. Seifert, D. Stolke, M. Zimmermann, A. Feldges // *Acta*

Neurochir. (Wien). – 1994. – T. 128 – № 1–4 – 137–143c.

110. Shibuya M. Effects of prophylactic intrathecal administrations of nicardipine on vasospasm in patients with severe aneurysmal subarachnoid haemorrhage / M. Shibuya, Y. Suzuki, H. Enomoto, T. Okada, K. Ogura, K. Sugita // *Acta Neurochir. (Wien)*. – 1994. – T. 131 – № 1–2 – 19–25c.

111. Simms B.A. Neuronal voltage-gated calcium channels: Structure, function, and dysfunction / B. A. Simms, G. W. Zamponi // *Neuron* – 2014. – T. 82 – № 1 – 24–45c.

112. Suwatcharangkoon S. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury / S. Suwatcharangkoon, E. Meyers, C. Falo, J. M. Schmidt, S. Agarwal, J. Claassen, S. A. Mayer // *JAMA Neurol.* – 2016. – T. 73 – № 1 – 28–35c.

113. Suzuki M. Intrathecal administration of nicardipine hydrochloride to prevent vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage / M. Suzuki, M. Doi, Y. Otawara, K. Ogasawara, A. Ogawa // *Neurosurg. Rev.* – 2001. – T. 24 – № 4 – 180–184c.

114. Takano K. Three-dimensional spin-echo-based black-blood MRA in the detection of vasospasm following subarachnoid hemorrhage / K. Takano, K. Hida, M. Iwaasa, T. Inoue, K. Yoshimitsu // *J. Magn. Reson. Imaging* – 2019. – T. 49 – № 3 – 800–807c.

115. Taneda M. Effect of early operation for ruptured aneurysms on prevention of delayed ischemic symptoms / M. Taneda // *J. Neurosurg.* – 1982. – T. 57 – № 5 – 622–628c.

116. Vergouwen M.D.I. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An additional explanation for delayed cerebral ischemia / M. D. I. Vergouwen, M. Vermeulen, B. A. Coert, E. S. G. Stoes, Y. B. W. E. M. Roos // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2008. – T. 28 – № 11 – 1761–1770c.

117. Vikman P. Gene expression and molecular changes in cerebral arteries following subarachnoid hemorrhage in the rat / P. Vikman, S. Beg, T. Khurana, J. Hansen-Schwartz, L. Edvinsson // *J. Neurosurg.* – 2006. – T. 105 – № 3 – 438–444c.

118. Wakabayashi T. Removal of subarachnoid blood clots after subarachnoid

hemorrhage / T. Wakabayashi, S. Fujita // *Surg. Neurol.* – 1984. – T. 21 – № 6 – 553–556c.

119. Webb A. The effect of intraventricular administration of nicardipine on mean cerebral blood flow velocity measured by transcranial doppler in the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Webb, J. Kolenda, K. Martin, W. Wright, O. Samuels // *Neurocrit. Care* – 2010. – T. 12 – № 2 – 159–164c.

120. Weir B. Time course of vasospasm in man / B. Weir, M. Grace, D. Ph, J. Hansen, M. S, C. Rothberg – 1978. – T. 48 – 173–178c.

121. Wintermark M. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management / M. Wintermark, N. U. Ko, W. S. Smith, S. Liu, R. T. Higashida, W. P. Dillon // *Am. J. Neuroradiol.* – 2006. – T. 27 – № 1 – 26–34c.

122. Yuan J. Neuroprotective strategies targeting apoptotic and necrotic cell death for stroke // *Apoptosis.* – 2009. – T. 14. – № 4. – 469–477c.

123. Zabramski J. Chronic Cerebral Vasospasm: Effect of Calcium Antagonists / J. Zabramski, F. R. Spetzler, C. Bonstelle // *Neurosurgery* – 1986. – T. 18 – № 2 – 129–135c.

124. Zhang Y.P. Intrathecal treatment of cerebral vasospasm / Y. P. Zhang, L. B. E. Shields, T. L. Yao, S. R. Dashti, C. B. Shields // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – T. 22 – № 8 – 1201–1211c.

125. Zornow M.H. Neuroprotective properties of calcium-channel blockers / M. H. Zornow, D. S. Prough // *New Horiz.* – 1996. – T. 4 – № 1 – 107–114c.

Оценка тяжести состояния пациентов по шкале Hunt-Hess*

Степень	Описание
I	Без симптомов или слабая головная боль и легкая ригидность мышц затылка
II	Умеренная или сильная головная боль, ригидность мышц затылка, парез черепных нервов (III пара)
III	Спутанность. Умеренный неврологический дефицит
IV	Глубокое оглушение, умеренный или выраженный гемипарез, ранняя децеребрационная ригидность
V	Кома, децеребрационная ригидность, внешний вид умирающего

*Примечание: при наличии серьезного общего заболевания (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, тяжелый атеросклероз, хроническое обструктивное заболевание легких) или выраженного ангиоспазма оценку тяжести состояния больных увеличивают на одну степень.

Hunt W. E., Hess R. M. Surgical risk as related to time of in intervention in the repair of intracranial aneurysms // J. Neurosurg. - 1968. - Vol. 28. - P. 14-20.

КТ-шкала базальных субарахноидальных кровоизлияний по С.М.Fisher

Степень	Количество крови по КТ
1	Кровь в субарахноидальном пространстве не определяется
2	Диффузная кровь с толщиной <1 мм
3	Локальный сгусток и/или диффузная кровь с толщиной > 1 мм
4	Внутри мозговое или внутрижелудочковое САК или без него

Fisher C.M., Kistler J.P., Davis J.M. The correlation of cerebral vasospasm and amount of subarachnoidal blood detected by computerized cranial tomography after aneurism rupture // Cerebral arterial spasm – Baltimore, 1980. — P. 397—408.

Основные работы, посвященные интратекальному и интрацистернальному применению никардипина для профилактики и лечения ЦВС

Авторы, год	N пациентов	Режим и длительность	Результат
Shibuya и соавт., 1994 [110]	50	Цистернальное введение. Доза: 2 мг каждые 8 час. на протяжении 10 сут.	Снижение симптоматического ЦВС на 26%, ангиографического ЦВС – на 20%, увеличение числа благоприятных исходов в течение 1 мес. на 15%
Suzuki и соавт., 2001 [113]	177	Цистернальное введение. Доза: 4 мг + 10 мл NaCl 0,9% каждые 12 час. с 3 по 14 сут. п/о	Ангиографический ЦВС развился у 11,3% пациентов, у 5,7% – симптоматический ЦВС. Общее число благоприятных исходов через 6 мес. – 89,2%. Потребность в вентрикулоперитонеальном шунтировании возникла у 18,6% пациентов, инфекция ЦНС - у 6,21%
Fujiwara и соавт., 2001 [40]	5	Цистернальное введение. Доза: 8 мг в течение 14 сут. п/о	У 3 пациентов, которым проводилась ЦАГ, ЦВС не был выявлен. Симптоматический ЦВС был у 1 пациентки. 1 случай менингита.
Krischek и соавт., 2007 [70]	100	Доза: от 2 до 12 гранул с никардипином (4 мг каждая) во время клипирования аневризмы	Отсроченный неврологический дефицит развился у 7 пациентов, у 5 – очаги отсроченной ишемии. Ангиографического ЦВС не было выявлено ни в одной артерии, в область которой были уложены гранулы с никардипином
Goodson и соавт., 2008 [45]	8	Введение в наружный вентрикулярный дренаж: 4 мг никардипина каждые 12 час. у пациентов с рефрактерным ЦВС; продолжительность от 5 до 17 сут.	1 пациент погиб в реанимации. У 7 пациентов медиана оценки исходов по модифицированной шкале Рэнкина на момент выписки составила 2 балла

Ehtisham и соавт., 2009 [30]	6	С 6 суток при ЦВС по 4 мг в наружный вентрикулярный дренаж дважды в сутки в течение 7 сут. или до улучшения неврологического статуса	После введения никардипина в течение 8 часов наблюдалось снижение ЛСК в СМА на $43,1 \pm 31,0$ см/сек по данным ТКДГ
Webb и соавт., 2009 [119]	64	Доза: 4 мг в наружный вентрикулярный дренаж каждые 8–12 час. В среднем, на каждого пациента приходилось 6,7 доз	Введение никардипина было связано со снижением ЛСК в СМА, в среднем на 26,3 см/сек, в передней мозговой артерии – на 7,4 см/сек. Снижение сохранялось на протяжении 24 часов в период введения препарата
Lu и соавт., 2012 [79]	14	Медианная доза: 4 мг в наружный вентрикулярный дренаж, медианное количество доз – 7	Средняя ЛСК снижалась после введения препарата. Значимых отличий в клинических исходах в течение 30 и 90 дней после САК между наблюдаемой группой и группой контроля выявлено не было
Ko и соавт., 2016 [66]	11	Доза: 4 мг каждые 8–12 час. в наружный вентрикулярный дренаж	После введения препарата наблюдались транзиторные повышение ВЧД и снижение церебрального перфузионного давления. Парциальное давление кислорода в ткани головного мозга изменялось незначительно

Шкала комы FOUR (Full Outline of UnResponsiveness)

Действие	Баллы
Глазные реакции (E)	
Глаза открыты, слежение и мигание по команде	4
Глаза открыты, но нет слежения	3
Глаза закрыты, открываются на громкий звук, но слежения нет	2
Глаза закрыты, открываются на боль, но слежения нет	1
Глаза остаются закрытыми в ответ на боль	0
Двигательные реакции (M)	
Выполняет команды (знак «отлично», кулак, «знак мира»)	4
Локализует боль	3
Сгибательный ответ на боль	2
Разгибательная поза на боль	1
Нет ответа на боль или генерализованный миоклонический эпистатус	0
Стволовые рефлексы (B)	
Зрачковый и корнеальный рефлексы сохранены	4
Один зрачок расширен и не реагирует на свет	3
Зрачковый или роговичный рефлексы отсутствуют	2
Зрачковый и роговичный рефлексы отсутствуют	1
Отсутствуют зрачковый, роговичный и кашлевой рефлексы	0
Дыхательный паттерн (R)	
Не интубирован, регулярное дыхание	4
Не интубирован, дыхание Чейн–Стокса	3
Не интубирован, нерегулярное дыхание	2
Сопrotивляется аппарату ИВЛ	1
Полностью синхронен с аппаратом ИВЛ или апноэ	0

Wijdicks, Eelco FM, et al. "Validation of a new coma scale: the FOUR score." // Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society 58.4, 2005. P.585 – 593.

Модифицированная шкала Рэнкина

Балл	Значение
0	Нет симптомов
1	Отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности: наличие симптомов болезни; способен выполнять обычные повседневные обязанности с прежней интенсивностью
2	Легкое ограничение жизнедеятельности: неспособен выполнять некоторые прежние обязанности, но справляется с собственными делами без посторонней помощи
3	Умеренное ограничение жизнедеятельности: потребность в некоторой помощи
4	Выраженное ограничение жизнедеятельности; справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи
5	Грубое ограничение жизнедеятельности; прикован к постели, потребность в постоянной помощи медицинского персонала, сиделки или родственников
6	Смерть

Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Van Gijn J. "Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients." // Stroke 19.5, 1988. P. 604-607.

Шкала исходов Глазго

Балл	Значение
5	Хорошее восстановление – возвращение к нормальной жизни при минимальных нарушениях (один показатель «возвращение к работе» не является достаточным)
4	Умеренная инвалидизация (инвалид, но независим) – пользуется общественным транспортом, может работать в специальных условиях (превышает простую способность справляться с «ежедневными обычными функциями»)
3	Тяжелая инвалидизация (пациент в сознании, но не может выполнять обычных функций) – требует постоянной помощи (может находиться в специализированном учреждении, но это не является достаточным критерием)
2	Стойкое вегетативное состояние – не реагирует и не говорит; через 2–3 недели возможно открывание глаз и восстановление ритма сна и бодрствования
1	Смерть

Jennett B., Bond M. R. Assessment of outcome after severe brain damage. A practical scale // Lancet. — 1975. — Vol. 1., P. 480-484.

Результаты лечения пациентов в остром периоде аСАК на примере опыта ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Авторы, год	Пациенты, год	Результаты
Белоусова О.Б., 2009 [1]	<p>454 пациента, прооперированных на аневризме в остром периоде аСАК с 1995 по 2005 гг. (I период).</p> <p>Подход к лечению: выжидательная тактика по отношению к операциям в остром периоде на аневризме у пациентов Hunt-Hess III–V ст.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Летальность у неоперированных пациентов Hunt-Hess III–V ст. – 73,0%, причина – повторный разрыв; • Ближайшие исходы у пациентов Hunt-Hess III–V ст. (1 месяц после операции): ШИГ от 5 до 3 баллов – 33,2% ШИГ 2 балла – 4,5% ШИГ 1 балл – 16,4%; • Для подавляющего большинства пациентов Hunt-Hess III–V ст. характерно необратимое нарастание общемозговой и очаговой симптоматики, сохраняющееся в катамнезе у 43,6% пациентов; • Нарастание ЦВС у 100% пациентов Hunt-Hess III–V ст.; • Причина смерти у прооперированных пациентов Hunt-Hess III–V ст. – ишемия, отек и дислокация мозга на фоне предшествующего ЦВС. У пациентов НН V – тяжелые повреждения мозга в результате аСАК; • Отек мозга после операции (все пациенты) – 85,2%; • Очаги ишемии после операции (все пациенты) – 57,4%, распространенные очаги ишемии – 19,5%; • Симптоматическая эпилепсия в катамнезе (все пациенты) – 4,5%; • Потребность в ВПШ в катамнезе (все пациенты) – 7,7%; • Стойкие неврологические симптомы в катамнезе (все пациенты) – 43,6%; • Нарушения памяти и эмоциональной сферы в катамнезе (все пациенты) – 56,6%.

Авторы, год	Пациенты, год	Результаты
Элиава Ш.Ш. с соавт., 2019 [8]	<p>343 пациента, оперированных на аневризме в остром периоде аСАК с 2006 по 2014 гг. (II период).</p> <p>Подход к лечению: клипирование аневризмы в остром периоде у пациентов Hunt-Hess III-V ст. для профилактики повторного аСАК.</p>	<p>Послеоперационная летальность во II периоде: 6,8%, вегетативный статус (ШИГ 2) у 0,3% пациентов.</p> <p>Летальность в подгруппе пациентов Hunt-Hess III–V ст., оперированных на аневризме в 0—3 сутки после аСАК – 20%, пациенты с ШИГ 2–1%.</p>
	<p>356 пациентов, оперированных на аневризме в остром периоде аСАК с 2015 по 2018 гг. (III период).</p> <p>Подход к лечению: клипирование аневризмы в остром периоде у пациентов Hunt-Hess III-V ст. для профилактики повторного аСАК и возможности использования вазоактивной терапии в отношении ЦВС.</p>	<p>Послеоперационная летальность в III периоде: 3,2%, вегетативный статус (ШИГ 2) у 5% пациентов.</p> <p>Летальность в подгруппе пациентов Hunt-Hess III–V ст., оперированных на аневризме в 0—3 сутки после аСАК – 8%, пациенты с ШИГ 2–12%.</p>