

А.А. Скороход¹, П.Г. Генов²

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЗАЩИТА МОЗГА ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ. Сообщение 1

*Белорусский государственный медицинский университет¹,
Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского,
Москва, Россия²*

Проблема хирургического лечения внутричерепных
аневризм, несмотря на значительные успехи в

этой области, в последние годы продолжает оставаться
актуальной как для хирургов, так и для анестезиологов-

реаниматологов. Наибольшую сложность представляет собой вопрос выбора тактики и стратегии лечения больных в остром периоде САК.

В клинической картине острого периода САК вследствие разрыва АА головного мозга различают 2 периода.

Первый период – острейший, длительностью до 3 дней с момента кровотечения. Он характеризуется внезапностью начала при различной степени выраженности патологических проявлений в виде общемозговой и очаговой симптоматики. Отличительной чертой этого периода является отсутствие сосудистого спазма. Тяжесть состояния больного, глубина нарушения сознания зависят от близости очага кровоизлияния к стволовым структурам мозга, от интенсивности и распространенности кровоизлияния по основанию мозга и его желудочкам (гематомпады), или от окклюзии кровяным сгустком ликворопроводящих путей, от наличия, величины и локализации внутримозговой гематомы.

Второй период – острый, развивается в сроки от 4 дней до 3 недель после САК. Характеризуется возникновением мозговых и внемозговых осложнений (развитие и нарастание сосудистого спазма, вегетативных нарушений, внутричерепной гипертензии). Вследствие развития сосудистого спазма возникают ишемические процессы в мозговой ткани, которые в зависимости от их локализации обуславливают и поддерживают очаговую симптоматику или вегетативные нарушения. В этот период заболевания возможно возникновение и нарастание гидроцефалии, присоединение нарушений в сердечно-сосудистой и дыхательной системах [7].

В таблице приведены основные осложнения острого периода и причины летальности и инвалидизации после аневризматических САК [20].

Большинство исследователей в настоящее время пришли к заключению, что среди причин, отягощающих течение САК при разрыве аневризмы головного мозга, сосудистый спазм является одной из наиболее частых и тяжелых. Он может развиваться как в дооперационном периоде, так и в послеоперационном, и является основной причиной ухудшения состояния больных и летального исхода [5]. Точные причины развития СС остаются неясными. Гемоглобин и продукты его распада рассматриваются как основная причина, хотя и другие агенты, такие, как супероксидные свободные радикалы, липоперекиси, серотонин, простагландины, а также ингибирование эндотелин-релаксирующего фактора, могут иметь значение. Риск развития СС коррелирует с количеством крови в базальном субарахноидальном пространстве виллизиева круга [16]. Диагноз СС устанавливают с помощью транскраниальной доплерографии и ангиографически. При этом спазм выявляют у 30-70% пациентов между 4 и 14 днями после САК [24]. Даже при наличии спазма, но в отсутствие очаговой неврологической симптоматики и грубых ЭЭГ-нарушений операцию следует проводить сразу после обследования больного и установления локализации аневризмы. Основным показанием к операции у таких больных является выключение аневризмы из кровотока с целью предотвращения повторных кровотечений. При развитии ЦИ, обусловленной СС и сопровождающейся более глубоким угнетением сознания, появлением очаговой симптоматики, нарастанием грубых изменений биопотенциалов по данным ЭЭГ, проводить операцию нецелесообразно. Таким больным необходимо консервативное лечение. Хирургическое вмешательство на

Таблица

Причины инвалидизации и смертей у пациентов с субарахноидальными кровоизлияниями (NF Kassel, JC Torner, EC Jr Haley, HP Adams, 1990)

Причины	Летальные исходы, %	Инвалидизация, %	Всего, %
Сосудистый спазм	7,2	6,3	13,5
Прямое воздействие крови	7	3,6	10,6
Повторное кровоизлияние	6,7	0,8	7,5
Хирургические осложнения	1,7	2,3	4
Острая гидроцефалия	0,3	1,4	1,7
Осложнения консервативной терапии	0,7	0,1	0,8
Другие осложнения	1,3	1	2,3

АА следует предпринимать только после регресса общемозговой симптоматики, восстановления сознания, стойкого регресса очаговых выпадений, отчетливых признаков обратного развития зон ишемии по данным КТ и улучшения биоэлектрической активности головного мозга [5].

Риск повторного САК без хирургического лечения составляет 30-50% в первые две недели и сопровождается летальностью, превышающей 50% [20]. В момент первого САК кровь имеет возможность свободного распространения по субарахноидальному пространству. При последующих же кровоизлияниях сгустки крови и адгезивный процесс в оболочках препятствуют такому распределению крови, что делает риск образования внутримозговой гематомы (ВМГ) более вероятным. Пик риска рецидива САК приходится на первые 24-48 часов и снижается со скоростью 3% в день в течение последующих 3 месяцев. Риск повторного кровоизлияния из клипированной аневризмы тоже есть, но он составляет менее 1% в год. Следовательно, все больные с церебральными аневризмами должны обязательно подвергаться оперативному лечению, даже если с момента первого кровоизлияния прошли месяцы и годы [20].

Гидроцефалия развивается после САК у 20% больных [17]. Субарахноидальные сгустки крови могут непосредственно блокировать ток ликвора или нарушать его дренирование через арахноидальные грануляции. Гидроцефалия может быть причиной раннего или отсроченного неврологического дефицита. Частота этого осложнения может быть уменьшена при вмешательствах, выполняемых в раннем периоде САК и при удалении сгустков крови из субарахноидального пространства [17].

Во время операции также имеют место факторы риска развития ЦИ. Во-первых, до момента окончательного клипирования шейки аневризмы часто возникает необходимость в наложении временного клипса на несущий аневризму магистральный церебральный сосуд, что подвергает риску ишемии церебральные структуры, расположенные в зоне кровоснабжения данного сосуда [2,7]. Во-вторых, операционный доступ к аневризме подразумевает использование самоудерживающихся ретракторов, которые представляют собой реальную опасность в отношении развития ретракционной травмы мозга, следствием чего может быть формирование ишемического очага в зонах мозга, подвергнутых сдавливанию [8]. В-третьих, интраоперационные разрывы аневризм существенно ухудшают результаты операций [21]. И, наконец, церебральная гипоперфузия может развиваться как следствие гипотонии на фоне острой кровопотери или управляемой гипотензии, гипервентиляции, если целесообразность применения этих мер диктуется интраоперационной ситуацией.

Нейрональный метаболизм и патофизиология церебральной ишемии

Ввиду того, что мозг содержит минимальные запасы гликогена и низкие концентрации АТФ, любое снижение поступления кислорода приводит к структурным и электрофизиологическим изменениям в нейроне [22]. Сначала поражается Na-K АТФ-зависимая помпа, которая в норме создает трансмембранный градиент [4,22]. Нарушение распределения ионов приводит к пресинаптической деполаризации, что становится причиной массового выброса возбуждающих нейромедиаторов глутамата и аспартата во внеклеточное пространство [18]. Глутамат и аспартат активизируют постсинаптические рецепторы, в результате чего открываются ионные каналы для Na^+ , K^+ и Ca^{++} [4,17,18]. Увеличение концентрации внеклеточного K^+ приводит к дальнейшему нарастанию деполаризации, что позже становится причиной снижения возбудимости нейронов. А повышение внутриклеточного содержания Na^+ способствует переходу воды внутрь клетки и ее набуханию. Вследствие открытия Са-каналов увеличивается количество внутриклеточного Ca^{++} , что приводит к активизации каскада биохимических реакций, ведущих к необратимому повреждению нейронов [15,17,22,23,32,33]. В норме ионы Ca^{++} , как известно, участвуют в регуляции активности ряда энзимов, таких как митохондриальные дегидрогеназы, липазы, протеазы, киназы, фосфатазы и эндонуклеазы. В условиях ишемии увеличение уровня внутриклеточного Ca^{++} :

- заметно увеличивает активность NO-синтаз и образование окиси азота (NO), которая обладает прямым цитотоксическим действием [4,32], вследствие угнетения активности ферментов, занятых в тканевом дыхании в митохондриях, синтезе ДНК. Кроме того, NO усиливает разрушительное действие глутамата, снижая его поглощение и поддерживая открытыми NMDA-рецепторы. NO является слабым свободным радикалом и его воздействие, как и других свободных радикалов приводят к образованию пероксинитратов – мощных нейротоксических факторов [17];

- активация внутриклеточных фосфолипаз (А и С) приводит к гидролизу фосфолипидов в плазме и мембранах, повышая, таким образом, содержание в клетке свободных жирных кислот, таких как арахидоновая, что нарушает проницаемость мембран [22]. Метаболизм арахидоновой кислоты, проходящий по циклооксигеназному и липоксигеназному пути, приводит к появлению соответственно простогландинов и лейкотриенов. Эти вещества способствуют возникновению СС и дальнейшему повреждению клеток [4];

- активация перекисного окисления липидов и протеаз приводит к фрагментации и нарушению репарации ДНК и повреждению клеточного остова [23];

- события, запускаемые повышением внутриклеточного Ca^{++} , могут в короткое время привести к активизации генов, таких как C-fos. Запуск и активация последних способствует увеличению образования фактора некроза опухолей (ФНО) и интерлейкинов, что позже приводит к активизации апоптоза (программируемой гибели клеток) [17].

Ацидоз, возникающий как результат гипоксии/ишемии, провоцирует возникновение отека мозга, нарушает гомеостаз ионов кальция в нервной системе и усиливает образование свободных радикалов [4]. Свободные радикалы также блокируют активность Na-K АТФ-зависимой помпы, усугубляя нарушения в распределении ионов.

Окисляя протеины и липиды, радикалы разрушают клеточные мембраны. При этом образуются перекисные соединения, нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [15,33], в результате чего развивается отек мозга и СС [19,26,28,29,30,31]. Несбалансированная активация перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран митохондрий, угнетению окислительного фосфорилирования и снижению образования АТФ [10,15,33].

В мозге содержатся такие ферменты как супероксид-дисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, которые наряду с антиоксидантами альфа-токоферол, аскорбат и глутатион противодействуют образованию свободных радикалов [15,33]. Однако, эндогенный уровень антиоксидантов недостаточен для противодействия тому количеству свободных радикалов, которое образуется в результате ЦИ [33].

Отдельно следует отметить ситуацию, при которой длительно ишемизированные ткани подвергаются реперфузии. Образование свободных радикалов в таких условиях еще более увеличивается. В клинике это наблюдается после продолжительного ВК церебрального артериального сосуда во время пуска кровотока [4].

Изменения мозгового кровотока и метаболизма мозга при ишемии

В норме потребление мозгом кислорода (PMO_2) достаточно стабильно и колеблется в пределах 3-3,8мл/100г/мин. Мозговой кровоток (МК) составляет 45-65мл/100г/мин. Развитие острой ишемии головного мозга приводит к быстрому формированию зоны некроза в тех участках, кровоток в которых падает до уровня менее 10мл/100г/мин.

К основным параметрам, определяющим скорость мозгового кровотока нормального мозга, относится напряжение углекислого газа (P_aCO_2), напряжение кислорода (P_aO_2) в артериальной крови и перфузионное давление мозга (ПДМ). Наиболее сильный фактор- P_aCO_2 . Повышение P_aCO_2 вдвое с 40 до 80 мм.рт.ст. – удваивает МК, а снижение, наоборот, во столько же раз его уменьшает [25].

Очень важная особенность мозгового кровотока – феномен его ауторегуляции. Существенным элементом ауторегуляции МК является миогенный механизм. Повышение давления внутри сосуда приводит к повышению тонуса его гладких мышц и СС, и наоборот, снижение давления внутри сосуда – к релаксации сосудов и увеличению их диаметра. Этот механизм эффективен в пределах среднего артериального давления (АДср) от 50 до 150 мм.рт.ст. (у нормотоников). Повышение АДср выше 150 мм.рт.ст. ведет к расширению сосудов мозга, нарушению ГЭБ, отеку и ишемии головного мозга, а снижение АДср ниже 50 мм.рт.ст. – к максимальному расширению сосудов мозга и пассивному кровотоку. ПДМ в норме мало отличается от системного АД, но у больных с внутрисерпной гипертензией ПДМ равно АДср минус ВЧД.

Гипероксия в нормальных условиях мало влияет на МК. Однако гипоксия вызывает резкое повышение МК, что объясняется аккумуляцией кислых метаболических продуктов, прежде всего молочной кислоты [3].

При наличии в полости черепа патологического процесса, как правило, нарушается взаимосвязь между МК, PMO_2 и ВЧД. Внутрочерепная патология часто сопровождается снижением эластичности мозга, что создает условия для повышения ВЧД. При этом ауторегуляция МК ослаблена или вовсе отсутствует, по крайней мере, в обла-

сти патологического процесса, а мозговой кровотока и ВЧД пассивно изменяются в зависимости от ПДМ. Аналогично нарушается реактивность сосудов мозга на CO_2 [13].

При многих патологических состояниях нарушается тесная связь между МК и PMO_2 мозга. Это приводит к формированию зон, в которых метаболические потребности мозга превышают МК, или зон с пограничной перфузией (кровотока 10-20мл/100г/мин). При этом небольшой очаг мозговой ткани с полностью нарушенным кровоснабжением, как правило, окружает большая зона со сниженной перфузией, описываемая в литературе как «пенумбра». Эта зона может быть окончательно и необратимо повреждена, если низкий уровень кровотока в ней будет сохраняться продолжительное время. Клетки, находящиеся в этой зоне, подвергаясь воздействию ишемии, могут сами запускать процессы, результатом которых будет дальнейшее расширение зоны некроза. Для предотвращения гибели таких участков мозга и служат меры нейропротекции [2,9,11].

Литература

1. Верещагин, И.П., Рабинович, С.С., Астраков, С.В. Стандарты анестезиологической защиты при хирургической декомпрессии головного мозга у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой: Методические рекомендации. – Новосибирск, – 2001. – 34 с.
2. Зельман, В., Баяйат, А., Крохин, К. и др. Стратегия защиты мозга во время операций по поводу внутричерепных артериальных аневризм: сравнение интраоперационного применения пропофола, этиomidата и кетамина с использованием корковых вызванных потенциалов и мониторинга биоэлектрического молчания ЭЭГ во время временного клипирования несущего сосуда // Вестник интенсивной терапии. – 1998. – № 2. – С. 26-30.
3. Короткоручко, А.А., Полищук, Н.Е. Анестезия и интенсивная терапия в нейрохирургии. – Киев: Четверта хвиля, 2004. – 526 с.
4. Коттрелл, Д.Е. Защита мозга // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 2. – С. 81-85.
5. Крылов, В.В., Гусев, С.А., Титова, Г.П., Гусев, А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. Клинический атлас / – М.: Макцентр, 2000. – 191 с.
6. Крылов, В.В., Ярцев, В.В., Кондаков, Е.Н., Пирская, Т.Н. Проблемы организации хирургического лечения больных с цереброваскулярной патологией в Российской Федерации // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2005. – № 2. – С. 38-40.
7. Лебедев, В.В., Крылов, В.В., Холодов, С.А., Шелковский, В.Н. Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния / – М.: Медицина, 1996. – 217 с.
8. Лубнин, А.Ю., Лукьянов, В.И., Коршунов, А.Г., Горячев, А.С. Ретракционное давление – новый параметр интраоперационного мониторинга у нейрохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. – 1996. – № 2. – С. 32-39.
9. Олешкевич, Ф.В., Скороход, А.А., Федулов, А.С., Мойсеенок, А.Г. Способ фармакологической защиты головного мозга при хирургическом лечении артериальных аневризм головного мозга // Достижения медицинской науки и техники / Минск, 2002.-С. 46-47.
10. Рябов, Г.А., Пасечник, И.К., Азизов, Ю.М. Активированные формы кислорода и их роль при некоторых патологических состояниях // Анестезиология и реаниматология. – 1991. – № 1. – С. 63-69.
11. Скороход, А.А. Методы профилактики и лечения ишемии мозга в хирургии артериальных аневризм // Белорусский медицинский журнал / Минск, БГМУ, 2005, №1. – С. 88-90.
12. Цейтлин, А.М., Лубнин, А.Ю., Баранов, О.А. и др. Применение пропофола для индукции анестезии у нейрохирургических больных. Влияние на внутричерепное давление (ВЧД) и церебральное перфузионное давление (ЦПД) // Анестезиология и реаниматология. – 1998. – № 4. – С. 42-47.
13. Christopherson, T.J., Milde, J.H., Michenfelder, J.D. Cerebral vascular autoregulation and CO_2 reactivity following onset of the delayed postischemic hypoperfusion state in dogs // J Cereb Blood Flow Metab. – 1993. – № 13 (2). – P. 260-8.
14. Edelman, G, Hoffman, W.E., Charbel, F.T. Cerebral hypoxia after etomidate administration and temporary cerebral artery occlusion // Anesth Analg. – 1997. – № 85 (4). – P. 521-825.
15. Evans, P.H. Free radicals in brain metabolism and pathology // British Medical Bulletin. – 1993. – № 49 (3). – P. 577 – 87.
16. Fisher, C.M., Kistler, J.P., Davis, J.M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning // Neurosurgery. – 1980. – № 6 (1). – P. 1-9.
17. Hwang, C.F., Rubinstein, H. Prevention of Intraoperative Morbidity: The Role of the Anesthesiologist // Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine, and Pain. – 2003. – № 22 (2). – P. 234 pp.
18. Juurlink, BH, Sweeney, MI. Mechanisms that result in damage during and following cerebral ischemia // Neuroscience and biobehavioural reviews. – 1997. – № 21 (2). – P. 121 – 128.
19. Kamezaki, T., Yanaka, K., Nagase, S. et al. Increased levels of lipid peroxides as predictive of symptomatic vasospasm and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage // J Neurosurg. – 2002. – № 97 (6). – P. 1302-5.
20. Kassel, N.F., Torner, J.C., Haley, E.C.Jr., Adams, H.P. The International Cooperative Study on the time of Aneurysm Surgery. Part I: Overall management results // J Neurosurg. – 1990. – № 73 (1). P. 18-36.
21. Krylov, V.V., Evzikov, Glu, Saribekian A.S. et Intraoperative hemorrhages during the surgical treatment of aneurysms of the cerebral vessels/ al. // Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko. – 1996. – № 2. – P. 3-6.
22. Murdoch, J, Hall, R. Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part I: The physiology of brain injury // Can J Anaesth. – 1990. – № 37 (6). – P. 663 – 71.
23. Murdoch, J, Hall, R. Brain protection: physiological and pharmacological considerations. Part II: The pharmacology of brain protection // Can J Anaesth. 1990. – № 37 (7). – P. 762 – 77.
24. Newell, D.W., Eskridge, J.M., Mayberg, M.R. et al. Angioplasty for the treatment of symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage // J Neurosurg. – 1989. – № 71. – P. 654-660.
25. Paulson, O.B., Sharbrough, F.W. Physiologic and pathophysiologic relationship between the electroencephalogram and the regional cerebral blood flow // Acta Neurol Scand. – 1974. – № 50 (2). – P. 194-220.
26. Polidori, M.C., Frei, B., Rordorf, G. et al. Increased levels of plasma cholesteryl ester hydroperoxides in patients with subarachnoid hemorrhage // Free Radic Biol Med. – 1997. – № 23 (5). – P. 762-7.
27. Polis, TZ, Lanier, WL. Anesthesia for the patient with neurologic disease // Anesthesiology Clinics of N America. – 1997. – № 15. – P. 691 – 717.
28. Sakamoto, M., Takaki, E., Yamashita, K. et al. Nonenzymatic derived lipid peroxide, 8-iso-PGF $_{2\alpha}$, participates in the pathogenesis of delayed cerebral vasospasm in a canine SAH model // Neurol Res. – 2002. – № 24 (3). – P. 301-6.
29. Sasaki, T., Asano, T., Takakura, K. et al. Cerebral vasospasm and lipid peroxidation – lipid peroxides in the cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage // No To Shinkei. – 1982. – № 34 (12). – P. 1191-6.
30. Suzuki, N., Nakamura, T., Imabayashi, S. et al. // J Neurochem. – 1983. – № 41 (4). – P. 1186-9. Identification of 5-hydroxy eicosatetraenoic acid in cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage / Tokoro, K. Cerebral vasospasm and lipoperoxide damage – morphological localization and measurement of lipoperoxide in prolonged cerebral vasospasm // No Shinkei Geka. – 1984. – № 12 (9). – P. 1049-58.
31. Verna, L. Baughman. Brain protection during neurosurgery // Anesthesiology Clinics of North America. – 2002. – № 20 (2). – P. 315-327.
32. Wilson, J.X., Gelb, A.W. Free radicals, antioxidants, and neurologic injury: possible relationship to cerebral protection by anesthetics // J of Neurosurg Anes. – 2002. – № 14 (1). – P. 66 – 79.