

Обзорная статья = Review article = Оглядова стаття

УДК (616.831.94-005.1-06:616.13-007.64-001.5):616.092

Особенности течения аневризматического субарахноидального кровоизлияния и риск возникновения церебрального вазоспазма (обзор литературы)

Запорожан В.Н.¹, Солодовникова Ю.А.², Сон А.С.³

¹ Ректор, Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

² Кафедра неврологии, Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

³ Кафедра хирургии №3 с курсом нейрохирургии, Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Поступила в редакцию 26.06.15.
Принята к публикации 27.07.15.

Адрес для переписки:

Солодовникова Юлия Александровна,
кафедра неврологии, Одесский национальный медицинский университет,
пер. Валиховский, 2, Одесса, Украина,
65082, e-mail: julie-sinel@ukr.net

Церебральный вазоспазм (ЦВ) является одним из наиболее тяжелых осложнений аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК), которое оказывает существенное влияние на смертность и может быть причиной неадекватного функционального восстановления пациентов. Выявление ранних клинических предикторов возникновения ЦВ и неблагоприятного исхода — серьезная проблема современной нейрохирургии и неврологии. Приведены современные биомаркеры и предикторы течения аСАК и факторы риска возникновения ЦВ. Проанализированы данные исследований по наиболее перспективным направлениям диагностики и лечения ЦВ; в дискуссию включены и собственные данные.

Ключевые слова: аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние; церебральный вазоспазм; биомаркеры.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №4. — С.9-14.

Features of the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk of the development of cerebral vasospasm: literature review

Valeriy Zaporozhan¹, Iuliia Solodovnikova², Anatoliy Son³

¹ Rector, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Department of Neurology, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

³ 3rd Department of Surgery with the Neurosurgery Course, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Received, June 26, 2015.
Accepted, July 27, 2015.

Address for correspondence:

Iuliia Solodovnikova, Department of Neurology, Odessa National Medical University, per. Valihovsky, 2, Odessa, Ukraine, 65082, e-mail: julie-sinel@ukr.net

Cerebral vasospasm is one of the most hazard complication of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, that has a significant impact on mortality and may cause of poor functional recovery in patients. Detection of early clinical predictors of vasospasm and poor outcome is serious problem in modern neurosurgery and neurology. The paper presents the modern biomarkers and predictors of the course of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and risk factors for cerebral vasospasm. Datas from studies on the most promising areas of diagnosis and treatment of vasospasm also analyzed; own data are included to the discussion.

Key words: aneurysmal subarachnoid hemorrhage; vasospasm; biomarkers.

Ukrainian Neurosurgical Journal. 2015;(4):9-14.

Особливості перебігу аневризматичного субарахноїдального крововиливу та ризик виникнення церебрального вазоспазму (огляд літератури)

Запорожан В.М.¹, Солодовнікова Ю.О.², Сон А.С.³

¹ Ректор, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Кафедра неврології, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³ Кафедра хірургії №3 з курсом нейрохірургії, Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 26.06.15.
Прийнята до публікації 27.07.15.

Адреса для листування:

Солодовнікова Юлія Олександрівна,
кафедра неврології, Одеський національний медичний університет,
пров. Валиховський, 2, Одеса, Україна,
65082, e-mail: julie-sinel@ukr.net

Церебральний вазоспазм (ЦВ) є одним з найтяжчих ускладнень аневризматичного субарахноїдального крововиливу (аСАК), що справляє істотний вплив на смертність і може спричинити неадекватне функціональне відновлення пацієнтів. Виявлення ранніх клінічних предикторів ЦВ і несприятливого наслідку є серйозною проблемою сучасної нейрохірургії та неврології. Наведені сучасні біомаркери і предиктори перебігу аСАК та фактори ризику виникнення ЦВ. Проаналізовані дані досліджень за найбільш перспективними напрямками діагностики й лікування ЦВ; в дискусію включені і власні дані.

Ключові слова: аневризматичний субарахноїдальний крововилив; церебральний вазоспазм; біомаркери.

Укр. нейрохірург. журн. — 2015. — №4. — С.9-14.

Актуальность. Церебральный вазоспазм (ЦВ) у пациентов при возникновении аСАК является потенциально опасным осложнением для жизни и функций головного мозга. В результате ЦВ после аСАК уменьшаются мозговой кровоток и доставка кислорода в ткани головного мозга, что обуславливает отсроченную церебральную ишемию (ОЦИ), которую обнаруживают по данным магниторезонансной томографии у 80% пациентов [1–3]. ЦВ и ОЦИ являются основными причинами недостаточного функционального восстановления после аСАК. ОЦИ оказывает существенное влияние на смертность больных при аСАК [4]. По нашим данным, у оперированных больных летальность при наличии ЦВ достоверно больше, чем без него (ОШ 5,33, 95% ДИ 8,8; 3,2 $p < 0,01$). У неоперированных больных летальность достоверно выше при аСАК, как при наличии ЦВ (ОШ 8,00, 95% ДИ 25,4, 2,5 $p < 0,01$), так и без него (ОШ 15,39, 95% ДИ 27,6; 8,6 $p < 0,01$), чем у оперированных. ЦВ в целом является независимым предиктором летального исхода у оперированных больных при аСАК (ВР 7,11, 95% ДИ 17,5; 2,9).

Поскольку ЦВ является быстропроходящим осложнением, его своевременное выявление и быстрое вмешательство могут предотвратить ОЦИ. По данным ангиографии ЦВ как осложнение аСАК и других видов кровоизлияния впервые описан 62 года назад. В настоящее время существуют несколько теорий относительно механизмов течения ОЦИ при ангиографически подтвержденном ЦВ, включая уменьшение мозгового кровотока, микроциркуляторную вазоконстрикцию, микротромбообразование. Вероятно, что другие факторы, в том числе системные осложнения, влияние крови, излившейся в субарахноидальное пространство, наличие коллатерального кровотока, генетические и эпигенетические факторы, способствуют индивидуализации ЦВ. По данным экспериментальных исследований, при аСАК выявляют новые мишени для терапевтического воздействия [5].

Диагностика. При кажущейся легкости, диагностика ЦВ порой представляет трудности даже для опытного клинициста. Выявление остро возникшей афазии и правостороннего гемипареза при ангиографически верифицированном существенном сужении левого сегмента M1 средней мозговой артерии скорее исключение, чем правило. У большинства пациентов при возникновении ЦВ обнаруживают изменения сознания, не всегда связанные с таким состоянием. Только со временем возникает локальный неврологический дефицит. Поэтому диагностическая настороженность должна быть достаточно высокой, чтобы не пропустить такое потенциально опасное осложнение.

Конвенционную ангиографию считают «золотым стандартом» в диагностике ЦВ. Вместе с тем, при ее проведении у некоторых больных не выявляют изменения, позже — обнаруживают очаги ишемии по данным нейровизуализационных исследований. Недостатком процедуры является ее инвазивность, следовательно, возможность возникновения инсульта, повторного разрыва аневризмы, разрыва сосуда или рентгеноконтрастной нефропатии. Серийную ангиографию применяют достаточно редко, при неадекватном временном расчёте процедуры возможен

ложно-отрицательный результат. Преимуществом ангиографии является ее достаточная информативность для рассмотрения возможности одномоментного эндоваскулярного лечения.

Доказано, что увеличение скорости кровотока, по данным транскраниальной доплерографии, тесно коррелирует с результатами ангиографии, особенно в бассейне сонных артерий. Высокая скорость кровотока во внутрисерпных сосудах по сравнению с таковым в экстракраниальной сонной артерии позволяет отличить ЦВ от гиперемии. Увеличение скорости кровотока по результатам серийных исследований, как правило, более надежный критерий ЦВ, чем любой статический срез индивидуальных измерений. Проведение серийного скрининга с использованием транскраниальной доплерографии в настоящее время рекомендуют всем больным при аСАК для диагностики и оценки динамики ЦВ (доказательства класса I и II, рекомендация типа A AAN).

Сужение проксимальных внутрисерпных артерий при ЦВ после аСАК считают основной причиной ОЦИ, его считали основной терапевтической мишенью в целях уменьшения инвалидности после аСАК. Тем не менее, новые данные поставили под сомнение прочность и причинность отношений между ЦВ и ОЦИ. В двух параллельных исследованиях оценивали взаимосвязь между наличием ЦВ в сосудистом бассейне, регионарным уменьшением мозгового кровотока и возникновением ОЦИ. Современные методы нейровизуализации становятся все более ценными для ранней диагностики ОЦИ у больных при предположении о наличии ЦВ. У пациентов при высоком риске возникновения ОЦИ по данным ПЭТ отмечена регионарная гипоперфузия даже в отсутствие проксимального ЦВ. Кроме того, вазоспазм-независимый инфаркт составляет более 25% в структуре всех ОЦИ. Эти данные свидетельствуют, что не только ЦВ, но и другие процессы, возможно, на уровне микрососудов, лежат в основе патогенеза ОЦИ, что позволяет использовать новые терапевтические мишени для медикаментозного воздействия на патофизиологические процессы [3]. Убедительных данных о большей информативности меченого отсроченно-сенситивного алгоритма визуальной оценки перфузионной КТ для выявления ОЦИ в исследованиях по сравнению с отсроченно-несенситивным алгоритмом перфузионной КТ нет [2].

Фокусное снижение альфа-активности может быть использовано в качестве независимого неинвазивного маркера прогнозирования возникновения ЦВ при аСАК. Предпринята попытка определения количественных ЭЭГ параметров для раннего и надежного прогнозирования ОЦИ. Так, уменьшение амплитуды более чем на 40%, сохраняющееся в течение 5 ч — в альфа-диапазоне и более 6 ч — в тета-диапазоне, считают оптимальными критериями прогнозирования ОЦИ (чувствительность — 89%, специфичность — 77%). Изменения на ЭЭГ предшествуют обнаружению ЦВ/ОЦИ при использовании стандартных методик (транскраниальная доплерография/КТ) на 2-е–3-и сутки. При этом установлена более низкая корреляция изменений бета- и дельта-активности, а также соотношения альфа/дельта-волн с возникновением ОЦИ [4].

Современные биомаркеры и предикторы течения аСАК. Наличие клинически «немой» ОЦИ в острой фазе аСАК в дальнейшем может стать предвестником когнитивных дисфункций. Когнитивный дефицит часто возникает у больных при аСАК, приблизительно у 50% из них отмечают выраженное или, по крайней мере, значимое снижение одной или нескольких функций когнитивной сферы. Предпринята попытка установить взаимосвязь нарушений речи у пациентов при САК и степени тяжести по шкале Fisher в период, предшествовавший оперативному лечению аневризмы. Выявлены специфические языковые и вербальные расстройства у пациентов при САК перед операцией, так, у пациентов при массивном САК (Fisher III и IV) снижения анализируемых функций при оценке с помощью Montreal Toulouse Protocol Alpha version и CERAD батареи более выражено [6].

Усовершенствование техники оперативного лечения аСАК способствовало значительному снижению летальности. В соответствии с современными парадигмами, большинство пациентов после оперативного лечения по поводу аСАК должны вернуться к нормальной жизни. Отличным результатом считают оценку 0–1 по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) через 1 год после операции. Отличный результат достигнут у 63,3% пациентов, оперированных по поводу аСАК, в том числе 0 баллов (по mRS) — у 32,7% больных, оценка 1 балл — у 30,6% [7]. Тем не менее, сегодня число предикторов отличного функционального исхода после аСАК недостаточно. Определены такие факторы отличного результата: показатели менее тяжелого кровоизлияния, в том числе лучший класс по шкале WFNS в любой период оценки, лучший класс по шкале Fisher. Отличный исход наблюдали при отсутствии внутримозгового, внутрижелудочкового кровоизлияния, симптоматической гидроцефалии, ЦВ, ОЦИ, судорог в стационаре, гемотрансфузии, необходимости установления люмбального дренажа, меньшей длительности лихорадки, менее тяжелой анемии. С использованием многофакторного анализа вычислены 4 переменные, наиболее тесно связанные с очень хорошим результатом после аСАК: хорошая клиническая оценка после нейрореанимации, отсутствие внутрижелудочкового кровоизлияния по данным исходной КТ, переливания крови во время госпитализации и радиологических данных об ОЦИ при конечной визуализации головного мозга [7].

Идентификация ранних клинических предикторов возникновения ЦВ и неблагоприятного исхода является серьезной проблемой современной нейрохирургии и неврологии.

Существует мнение, что уменьшение концентрации гемоглобина связано с неблагоприятным исходом после аСАК. Так, при концентрации гемоглобина в среднем $(11,9 \pm 1,7)$ г/дл у пациентов отмечен благоприятный исход, $(10,8 \pm 1,1)$ г/дл — неблагоприятный исход ($p < 0,001$). Предикторами неблагоприятного исхода аСАК авторы считали: исходно высокую степень тяжести состояния по шкале Hunt-Hess (ОШ 7,7, ДИ 95% 4,4–13,4, $p < 0,001$), инфаркт головного мозга по данным КТ (ОШ 3,8, ДИ 95% 2,0–7,3, $p < 0,001$), рецидив кровотечения в период госпитализации (ОШ 3,5, ДИ 95% 1,6–8,0, $p = 0,002$), концентрацию гемоглобина менее 11,1 г/дл (ОШ 3,3, ДИ 95% 2,0–5,3, $p < 0,001$),

гидроцефалию (ОШ 2,3, ДИ 95% 1,4–3,7, $p = 0,001$) [8]. Другие исследователи предикторами возникновения ЦВ и ОЦИ после аСАК считали: класс IV–V по шкале WFNS, 3–4 группа по шкале Fisher, разрыв аневризмы средней мозговой артерии [9].

У пациентов при стресс-индуцированной кардиомиопатии после аСАК повышен риск ЦВ, ОЦИ и смерти. У них отмечено повышение уровня сердечных биомаркеров — тропонина (TnT) и N-терминального про В-типа натрийуретического пептида (NTproBNP) в ранние (24–72 ч) сроки после аСАК [10].

Выраженность гемодинамических нарушений при аСАК значительно различается. Влияние ЦВ после аСАК на критическое давление коллапса сосудов (CrCP), которое составляет сумму внутричерепного давления и напряженности стенки сосудов, не изучено. Путем оценки церебрального импеданса изучена роль CrCP при ЦВ в изменении тонуса сосудов, расположенных дистальнее зоны спазма. ЦВ обуславливает значительное снижение CrCP ($p = 0,025$) без каких-либо изменений внутричерепного давления ($p = 0,134$). ЦВ индуцирует асимметрию кровотока с ипсилатеральным снижением CrCP ($p = 0,025$). Неблагоприятный исход связан со значительно более низким CrCP при ЦВ (при выписке $p = 0,014$; через 3 мес при оценке по шкале исходов Глазго $p = 0,020$). Поскольку внутричерепное давление не изменялось, снижение CrCP, скорее всего, отражало более низкую напряженность стенки в расширенных мелких сосудах дистальнее зоны спазма [11].

При аСАК изменяется цереброваскулярная реактивность (CVR) к углекислому газу (CO_2), что может быть обусловлено повышенным риском возникновения ОЦИ. У пациентов при аСАК показатели CVR более низкие, чем в контрольной группе (у здоровых добровольцев, соответственно $p = 0,0001$, $p = 0,0094$). Хотя нарушение CVR отмечали у 50% пациентов в ранние сроки после аСАК, корреляция с последующим возникновением ЦВ не обнаружена [12].

У больных при ЦВ можно ожидать раннее повышение среднего артериального давления, его спонтанное повышение коррелирует с неблагоприятным исходом по шкале исходов Глазго. При аСАК среднее артериальное давление повышается спонтанно и прогрессивно. Его повышение более чем на 20% в течение первых 4 сут после возникновения аСАК считают предиктором появления ЦВ. У больных при ЦВ повышение среднего артериального давления происходило в основном за счет диастолического давления. Повышение среднего артериального давления более чем на 25% в течение первой недели после возникновения аСАК коррелировало с неблагоприятным исходом [13].

Предпринята попытка оценить прогностическое значение одностороннего и двустороннего нарушения ауторегуляции кровотока головного мозга в возникновении ОЦИ и исходе аСАК. Одностороннее нарушение ауторегуляции часто отмечали у пациентов при ОЦИ (более выражено ипсилатерально ишемизированному полушарию) ($p < 0,0000001$, 95% ДИ 10,7–21,3, $p = 0,00001$, 95% ДИ 0,03–0,07). Двустороннее нарушение ауторегуляции чаще коррелировало с неблагоприятным исходом у пациентов при ОЦИ. При анализе временного профиля установлено, что односторонняя

дисаурорегуляция в качестве основного независимого предиктора ОЦИ у некоторых больных обуславливает двустороннюю недостаточность ауторегуляции и неблагоприятный исход [14].

Доноры оксида азота (NO), антагонисты эндотелина, средства, тормозящие реакцию натрийуретических пептидов, и вмешательство, нивелирующие вредное влияние свободных кислородных радикалов, а также ингибиторы апоптоза эндотелия являются основными направлениями, изучаемыми в настоящее время. Их потенциальные преимущества обоснованы серьезной теоретической базой и значительным количеством экспериментальных данных. Исследователи предполагают, что сверхрегуляция транскрипции рецепторов сократительного эндотелина артерий мозга (ETV) и 5-гидрокситриптамина (5-HT_{1B}) играет важную роль в увеличении вазоконстрикции и возникновении ОЦИ после аСАК. Предложена гипотеза о том, что ингибирование кальция кальмодулинзависимой протеинкиназой II (CaMKII), опосредованное рецепторами эндотелина и серотонина, может уменьшить степень сужения сосудов головного мозга и улучшить неврологический исход после аСАК [15]. Одним из важнейших биомаркеров ЦВ при аСАК является NO, который считают местным регулятором кровотока головного мозга. Различные формы синтазы NO (NOS) играют важную роль в биологических процессах, одним из которых является взаимосвязь нейрональной активности коры большого мозга и кровотока головного мозга [1]. Уменьшение биодоступности NO было связано с возникновением ЦВ. Установлено значительное снижение в плазме уровня NO у пациентов при аСАК, что коррелировало как с тяжестью состояния больных, так и с исходом аСАК. Выявлено достоверное дополнительное снижение уровня NO в плазме у пациентов при ЦВ, диагноз которого верифицирован по данным ангиографических и клинических исследований, что позволило использовать определение этого показателя в качестве биомаркера для прогноза ЦВ и исхода аСАК [16].

Лечение. Эффективность терапии ЦВ после аСАК недостаточна, поскольку механизмы ЦВ не полностью изучены. Сегодня общепринятыми считают два основных принципа лечения ЦВ после аСАК: стратегию гемодинамического усиления для улучшения перфузии головного мозга и эндоваскулярные вмешательства, направленные на устранение сужения сосудов. Оба принципа взаимодополняемы, их успех в значительной мере зависит от точности расчета времени. Профилактика и лечение ЦВ жизненно важны для предотвращения неврологических повреждений и ухудшения функциональных результатов. К сожалению, в настоящее время проведены отдельные крупные рандомизированные исследования, что затрудняет формирование четких рекомендаций относительно эффективности и безопасности большинства фармакологических средств. Продолжается дискуссия относительно эффективности и безопасности гипертонии, гемодилюции, гипертензии (три-Н терапии), выполнение каждого компонента различно в различных лечебных учреждениях. Сделан акцент на эволюционную гипертензию, которую определяют как потенциально предпочтительный механизм увеличения гемодинамики. Нимодипин является одним

из средств фармакологического вмешательства, который оказал благоприятное воздействие на результаты лечения пациентов, его следует широко использовать при отсутствии противопоказаний. Внутривенное введение никардипина может стать альтернативой применению внутрь нимодипина. Перспективным направлением является назначение в высоких дозах магния или статинов, однако необходимы результаты крупных проспективных исследований, прежде чем они могут быть рекомендованы в установленном порядке. Применение тирилазадома и клазосентана открывает новые фармакологические механизмы, однако клинические результаты проспективных рандомизированных исследований в значительной степени были неблагоприятными. Локально управляемая фармакотерапия обеспечивает целенаправленный подход к лечению ЦВ. Тем не менее, недостаток данных осложняет ее реализацию и выбор адекватной стратегии терапии. Для оценки эффективности большинства фармакологических методов лечения ЦВ необходимо проведение дальнейших исследований с определением эффективности и целесообразности их использования при аСАК [17].

Эндоваскулярную терапию в качестве метода выбора следует рассматривать при наличии у пациента симптоматического ЦВ, рефрактерного к консервативной терапии. Доступными подходами являются ангиопластика и внутриартериальное введение вазодилаторов. При селективном внутриартериальном введении сосудорасширяющих средств возможно уменьшение ЦВ мелких дистальных ветвей. С этой целью используют верапамил, нимодипин и никардипин. Сравнение эффективности этих препаратов и ангиопластики в устранении спазма дистальных сегментов сосудов должно стать целью будущих исследований [18].

В ближайшем будущем несколько направлений исследований обещают новые терапевтические альтернативы у больных при ЦВ после аСАК. Согласно последним данным, агрегация тромбоцитов после аСАК повышается, по данным пилотного клинического исследования, применение аспирина в таких ситуациях безопасно. Положительные эффекты производных гепарина, отмеченные в эксперименте на животных и *ex vivo* на моделях ЦВ, установлены по данным двух завершившихся двойных слепых рандомизированных исследований низких доз эноксапарина. Результаты оказались противоречивыми: в одном исследовании отмечены клинические преимущества без повышения риска возникновения кровотечения, в другом — противоположные данные. При промывании цистерн раствором тромболитика эффективно уменьшалась тяжесть ЦВ у больных при наличии крупных кровяных сгустков. Быстрое удаление кровяного сгустка предложено в качестве эффективного способа предотвращения ЦВ после аСАК. Изучена взаимосвязь между продолжительностью рассасывания гематомы в базальных цистернах и цистерне боковой ямки мозга под влиянием тромболитиков и тяжестью ЦВ при аСАК. Тяжесть симптомного ЦВ обусловлена возрастом больного и классом аСАК при его госпитализации. Однако не установлены существенные различия между этими показателями у пациентов, которым проводили орошение урокиназой или при-

меняли фасудила гидрохлорид. Темпы лизирования сгустка у пациентов при бессимптомном ЦВ и ОЦИ составляли в среднем соответственно 41,9 и 41,5% в сутки, в базальных цистернах ($p=0,7358$) и 37,7 и 23,9% — в цистерне боковой ямки мозга ($p=0,0021$). При замедленном рассасывании гематомы в цистерне боковой ямки мозга значительно повышается риск возникновения ЦВ ($p=0,0093$) и неблагоприятного исхода ($p=0,0115$) [19]. Такое вмешательство применяют в некоторых центрах, однако оно не включено в стандартизированные протоколы.

По современным представлениям, ранняя мобилизация пациентов в отделениях интенсивной терапии обеспечивает адекватное функционирование дыхательной, нервной и сердечно-сосудистой систем. Тем не менее, ортостатические эффекты (переход из положения лежа в положение сидя) могут нарушать гемодинамику головного мозга у больных при аСАК. Однако, в других исследованиях [20] существенные изменения средней скорости кровотока головного мозга или гемодинамических показателей при перемене положения тела у больных после аСАК не обнаружены, за исключением увеличения частоты сокращений сердца. При исходно асимптомном ЦВ в течение 21 сут наблюдения симптомный ЦВ во время сидения не возник. Таким образом, сидение пациентов на краю кровати является безопасной альтернативой мобилизации при аСАК как при наличии ЦВ, так и в его отсутствие [20]. Некоторые ученые для предотвращения ЦВ отстаивают тактику применения строго постельного режима, однако при этом повышался риск возникновения соматических осложнений у больных при аСАК. Так, легкие физические упражнения в первые 4 сут после возникновения аСАК способствовали значительному уменьшению частоты появления симптомного ЦВ. В последующих проспективных исследованиях необходима детальная разработка режимов тренировки [21].

Заключение. В последние годы понимание патофизиологии ЦВ при аСАК значительно улучшилось, хотя точные механизмы недостаточно изучены. Очевидно поэтому терапевтическая стратегия развита относительно слабо. Она предусматривает в основном поддержание кровоснабжения головного мозга, а не влияние на процессы, непосредственно обуславливающие ЦВ. Нами подытожены современные представления о предикторах течения аСАК и факторах риска возникновения ЦВ, проанализированы данные исследований по наиболее перспективным направлениям; в дискуссию включены и собственные данные. Следует думать, что фармакологические средства с новыми механизмами действия получают клиническое признание в последующие несколько лет.

Список литературы

1. Role of nitric oxide and mechanisms involved into cerebral injury after subarachnoid hemorrhage: is nitric oxide a possible answer to cerebral vasospasm? / E. Crobeddu, G. Pilloni, V. Tardivo, M. M. Fontanella, P. P. Panciani, G. Spena, R. Fornaro, R. Altieri, A. Agnoletti, M. Ajello, F. Zenga, A. Ducati, D. Garbossa // *J. Neurosurg. Sci.* — 2015. [Epub].
2. Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C.H. Cremers, J.W. Dankbaar, M.D. Vergouwen, P.C. Vos, E. Bennink, G.J. Rinkel, B.K. Velthuis, I.C. van der Schaaf // *Neuroradiology.* — 2015. — V.57, N5. — P.469–474.
3. Dhar R. Relationship between angiographic vasospasm, cerebral blood flow, and cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage / R. Dhar, M.N. Diringer // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120. — P.161–165.
4. Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: a prospective study in adults / S. Gollwitzer, T. Groemer, S. Rampp, M. Hagge, D. Olmes, H.B. Huttner, S. Schwab, D. Madžar, R. Hopfengartner, H.M. Hamer // *Clin. Neurophysiol.* — 2015. — V.126, N8. — P.1514–1523.
5. Loch Macdonald R. Vasospasm: my first 25 years — what worked? what didn't? what next? / R. Loch Macdonald // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120, suppl. — P.1–10.
6. Souza M.L. Association of Fisher scale and changes of language in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M.L. Souza // *Arq. Neuropsiquiatr.* — 2014. — V.72, N11. — C.907.
7. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Pegoli, J. Mandrekar, A.A. Rabinstein, G.J. Lanzino // *Neurosurgery.* — 2015. — V.122, N2. — P.414–418.
8. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction / M. Stein, L. Brokmeier, J. Herrmann, W. Scharbrodt, V. Schreiber, M. Bender, M. F. Oertel // *J. Clin. Neurosci.* — 2015. — V.22, N3. — P.530–534. doi:10.1016/j.jocn.2014.08.026.
9. Kanamaru K. Risk factors for vasospasm-induced cerebral infarct when both clipping and coiling are equally available / K. Kanamaru, H. Suzuki, W. Taki // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120, suppl. — P.291–295.
10. High-sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide for early detection of stress-induced cardiomyopathy in patients with subarachnoid hemorrhage / J. Oras, C. Grivans, K. Dalla, E. Omerovic, B. Rydenhag, S.E. Ricksten, H. Seeman-Lodding // *Neurocrit. Care.* — 2015. — V.23, N2. — P.233–242.
11. Cerebral vasospasm affects arterial critical closing pressure / G.V. Varsos, K.P. Budohoski, M. Czosnyka, A.G. Kolias, N. Nasr, J. Donnelly, X. Liu, D.J. Kim, P.J. Hutchinson, P.J. Kirkpatrick, V.G. Varsos, P. Smielewski // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2015. — V.35, N2. — P.285–291.
12. Impaired cerebrovascular reactivity in the early phase of subarachnoid hemorrhage in good clinical grade patients does not predict vasospasm / L. da Costa, D. Houlden, G. Rubinfeld, M. Tymianski, J. Fisher, J. Fierstra // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120, suppl. — P.249–253.
13. Blood pressure changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their relationship to cerebral vasospasm and clinical outcome / K. Faust, P. Horn, U. C. Schneider, P. Vajkoczy // *Clin. Neurol. Neurosurg.* — 2014. — V.125. — P.36–40.
14. Bilateral failure of cerebral autoregulation is related to unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage / K.P. Budohoski, M. Czosnyka, P.J. Kirkpatrick, M. Reinhard, G.V. Varsos, M. Kasprovicz, M. Ząbek, J.D. Pickard, P. Smielewski // *Neurocrit. Care.* — 2014. — V.22, N1. — P.65–73.
15. CaMKII inhibition with KN93 attenuates endothelin and serotonin receptor-mediated vasoconstriction and prevents subarachnoid hemorrhage-induced deficits in sensorimotor function / L. Edvinsson, G. K. Povlsen, H. Ahnstedt, R. Waldsee // *J. Neuroinflammation.* — 2014. — V.11. — P.207.
16. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population / S.S. Ramesh, A. Prasanthi, D.I. Bhat, B.I. Devi, R. Christopher, M. Philip // *J. Neurosci. Rural Pract.* — 2014. — V.5, N1. — P.22–27.
17. Kiser T.H. Cerebral vasospasm in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: does the evidence support the ever-growing list of potential pharmacotherapy interventions? / T.H. Kiser // *Hosp. Pharm. J.* — 2014. — V.49, N10. — P.923–941.
18. Rabinstein A.A. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage / A.A. Rabinstein, G. Lanzino, E.F. Wijdicks // *Lancet Neurol.* — 2010. — V.9, N5. — P.504–519.
19. Clot-clearance rate in the Sylvian cistern is associated with

the severity of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / T. Toyoda, I. Yonekura, A. Iijima, M. Shinozaki, T. Tanishima // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120, suppl. — P.275–277.

20. Changes in cerebral blood flow velocity in supine and sitting position in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C. Merino, P. Heap, V. Vergara, A. Yáñez, R. Rivera // *Rev. Med. Chilie.* — 2014. — V.142, N12. — P.1502–1509.
 21. Mild exercise reduces cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage: a retrospective clinical study and correlation with laboratory investigation / M.A. Riordan, M. Kyle, C. Dedeo, M.R. Villwock, M. Bauer, M.L. Vallano, E. M. Deshaies // *Acta Neurochir.* — 2015. — V.120, suppl. — P.55–61.
- References**
1. Crobeddu E, Pilloni G, Tardivo V, Fontanella MM, Panciani PP, Spina G, Fornaro R, Altieri R, Agnoletti A, Ajello M, Zenga F, Ducati A, Garbossa D. Role of nitric oxide and mechanisms involved into cerebral injury after subarachnoid hemorrhage: is nitric oxide a possible answer to cerebral vasospasm? *J Neurosurg Sci.* 2015 Jan 20. [Epub ahead of print].
 2. Cremers CH, Dankbaar JW, Vergouwen MD, Vos PC, Bennink E, Rinkel GJ, Velthuis BK, van der Schaaf IC. Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2015;57(5):469-74.
 3. Dhar R, Diringner MN. Relationship between angiographic vasospasm, cerebral blood flow, and cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2015;120:161-5.
 4. Gollwitzer S, Groemer T, Rampp S, Hagge M, Olmes D, Huttner HB, Schwab S, Madžar D, Hopfengaertner R, Hamer HM. Early prediction of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage based on quantitative EEG: a prospective study in adults. *Clin Neurophysiol.* 2015 Aug;126(8):1514-23.
 5. Loch Macdonald R. Vasospasm: my first 25 years—what worked? what didn't? what next? *Acta Neurochir.* 2015;120(suppl.):1-10.
 6. Souza ML. Association of Fisher scale and changes of language in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr.* 2014 Nov;72(11):907.
 7. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2015 Feb;122(2):414-8.
 8. Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, Scharbrodt W, Schreiber V, Bender M, Oertel MF. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci.* 2015 Mar;22(3):530-4.
 9. Kanamaru K, Suzuki H, Taki W. Risk factors for vasospasm-induced cerebral infarct when both clipping and coiling are equally available. *Acta Neurochir.* 2015;120(suppl.):291-5.
 10. Oras J, Grivans C, Dalla K, Omerovic E, Rydenhag B, Ricksten SE, Seeman-Lodding H. High-sensitive troponin T and N-terminal pro B-type natriuretic peptide for early detection of stress-induced cardiomyopathy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2015;23(2):233-42.
 11. Varsos GV, Budohoski KP, Czosnyka M, Koliass AG, Nasr N, Donnelly J, Liu X, Kim DJ, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ, Varsos VG, Smielewski P. Cerebral vasospasm affects arterial critical closing pressure. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2015 Feb;35(2):285-91.
 12. da Costa L, Houlden D, Rubinfeld G, Tymianski M, Fisher J, Fierstra J. Impaired cerebrovascular reactivity in the early phase of subarachnoid hemorrhage in good clinical grade patients does not predict vasospasm. *Acta Neurochir.* 2015;120(suppl.):249-53.
 13. Faust K, Horn P, Schneider UC, Vajkoczy P. Blood pressure changes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their relationship to cerebral vasospasm and clinical outcome. *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 Oct;125:36-40.
 14. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Reinhard M, Varsos GV, Kasprowicz M, Ząbek M, Pickard JD, Smielewski P. Bilateral failure of cerebral autoregulation is related to unfavorable outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;22(1):65-73.
 15. Edvinsson L, Povlsen GK, Ahnstedt H, Waldsee R. CaMKII inhibition with KN93 attenuates endothelin and serotonin receptor-mediated vasoconstriction and prevents subarachnoid hemorrhage-induced deficits in sensorimotor function. *J Neuroinflammation.* 2014;11:207.
 16. Ramesh SS, Prasanthi A, Bhat DI, Devi BI, Christopher R, Philip M. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract.* 2014;5(1):22-7.
 17. Kiser TH. Cerebral vasospasm in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: does the evidence support the ever-growing list of potential pharmacotherapy interventions? *Hosp Pharm J.* 2014 Nov;49(10):923-41.
 18. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):504-519.
 19. Toyoda T, Yonekura I, Iijima A, Shinozaki M, Tanishima T. Clot-clearance rate in the sylvian cistern is associated with the severity of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir.* 2015;120:275-7.
 20. Merino C, Heap P, Vergara V, Yáñez A, Rivera R. Changes in cerebral blood flow velocity in supine and sitting position in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Rev Med Chil.* 2014 Dec;142(12):1502-9.
 21. Riordan MA, Kyle M, Dedeo C, Villwock MR, Bauer M, Vallano ML, Deshaies EM. Mild exercise reduces cerebral vasospasm after aneurysm subarachnoid hemorrhage: a retrospective clinical study and correlation with laboratory investigation. *Acta Neurochir.* 2015;120(suppl.):55-61.