

УДК 616.13: 616.8—009.12:616.831.94—005.1:616.133.33—007.64—001.5—089

Эффективность регионарного введения нитроглицерина для регресса церебрального вазоспазма на экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния

Цимейко О.А., Сенько Л.Н., Мороз В.В., Скорохода И.И.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г.Киев, Украина

Ключевые слова: церебральный вазоспазм, оксид азота, нитроглицерин, субарахноидальное кровоизлияние, интратекальный, ангиография.

Введение. Сосудистый спазм при разрыве аневризм сосудов головного мозга является одной из частых причин, усугубляющих течение субарахноидального кровоизлияния (САК), приводя к церебральной ишемии и инфарктам, значительно увеличивает послеоперационную летальность. Наличие и динамика развития сосудистого спазма во многом определяют тактику ранних операций при разрыве артериальных аневризм (АА). Сосудистый спазм, возникающий после САК, приводит к значительным структурным изменениям практически всех элементов сосудистой стенки и нейронов коры головного мозга в зоне ишемии. Патогенез сосудистого спазма сложный и многофакторный, поскольку состоит из каскада последовательных ключевых патофизиологических процессов, происходящих в сосудах мозга и мозговой ткани, определяющих нарушение мозгового кровообращения и ишемические поражения головного мозга, обусловленные сужением сосудов спастического генеза [1,3,6, 22,23,24]. Существует прямая корреляционная зависимость между интенсивностью кровоизлияния в базальные цистерны мозга и частотой развития спазма и ишемии мозга. Первые клинические признаки сосудистого спазма у большинства больных появляются на 3—4-е сутки после разрыва аневризмы и достигают максимума на 7—13-е сутки заболевания. На 2-й неделе степень тяжести состояния в основном зависит от наличия спазма, сопровождающегося снижением регионарного мозгового кровотока (РМК). Отсутствие достаточно эффективных способов быстрого воздействия на артериальную стенку спазмированных сосудов для компенсации сосудистого спазма и регресса неврологической симптоматики часто вынуждает воздерживаться от раннего хирургического вмешательства, направленного на выключение АА из кровотока.

На основании множества проведенных экспериментальных и клинических исследований можно предположить, что формирование це-

ребрального вазоспазма (ЦВС) после САК определяется не только генерализованными факторами, но и может быть связано с нарушением местных факторов регуляции сосудистого тонуса, среди которых значительная роль отводится нарушению эндотелийзависимой релаксации констрикции в стенках спазмированных артерий и, в частности, с утратой способности эндотелиальной N_k-синтазы (eN_kS) поддерживать базальный тонус церебральных артерий из-за недостаточной выработки эндогенного вазодилатора — оксида азота (N_k), представляющего эндотелиальный фактор релаксации сосудов [4,6,7,9, 11,12, 15,16,25]. Ослабление эндотелийзависимых дилаторных реакций происходит на фоне индукции ряда эндотелиальных потенциально констрикторных факторов, в том числе сильного вазоконстриктора эндотелина-1 (Эт-1), а также появления большого количества спазмогенных веществ в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из клеточных элементов излившейся крови. Это приводит к нарушению реактивности сосудов и развитию вазоспастических реакций [1,2,7,14,18,20,25]. N_k является сигнальной молекулой, регулирующей тонус кровеносных сосудов, поэтому его биосинтез очень важен для контроля функций последних в норме и при патологии [2,4,6,15]. Нарушение количественного и качественного баланса ряда вазоактивных эндотелиальных факторов, регулирующих тонус церебральных артерий и мозговое кровообращение, является ключевым моментом развития ЦВС и составляет важнейшую часть патогенеза ЦВС после САК. Так, ослабление взаимодействия в системе Эт-1—N_k, а именно пониженное высвобождение N_k из эндотелия, в значительной степени может определять гиперактивность церебральных артерий по отношению к Эт-1 и способствовать нарастанию ЦВС после САК [2]. Кроме того, пониженное содержание N_k в спазмированной сосудистой стенке может быть следствием захвата его оксигемоглобином, который

высвобождается при лизисе эритроцитов во время САК [4,14].

В настоящее время получает развитие гипотеза о том, что введение соединений, выделяющих Nk (нитроглицерина, нитропрусида натрия и некоторых других), может способствовать улучшению вазорелаксации спазмированных церебральных артерий и улучшать регионарный кровоток. Однако, учитывая способность нитровазодилаторов вызывать системную гипотензию, разрабатываются различные способы локальной доставки их к зоне вазоспазма, в основном к адвентициальной стороне кровеносного сосуда [5,19,21]. На экспериментальной модели кроликов показано, что вазоконстрикция церебральных артерий, вызванная введением Эт-1, может быть быстро и эффективно отменена посредством интратекального введения указанных нитровазодилаторов в составе ЦСЖ, т.е. интратекальный способ введения доноров Nk не вызывает системной гипотензии [19].

Целью данной работы являлось исследование эффективности интратекального введения нитроглицерина для ликвидации, уменьшения ЦВС на экспериментальной модели САК у кроликов.

Материал и методы. Экспериментальная работа выполнена на 11 кроликах породы “серый великан” весом 3—4 кг. В экспериментальную группу включили 5 животных для индукции САК с последующим введением доноров Nk ; 3 кролика составили контрольную группу с экспериментальным САК без инъекции нитроглицерина. У 3 животных выполнялось ангиографическое (АГ) исследование без введения аутокрови в большую затылочную цистерну. Анестезия достигалась внутривенным введением кетамина в дозе 40 мг/кг веса и тиопентала натрия в дозе 25 мг/кг веса. Экспериментальная модель САК создавалась следующим образом. После введения животного в наркозное состояние его фиксировали на лабораторном столе в положении на спине. Выполнялась пункция бедренной артерии с целью забора аутокрови. В последующем производилась пункция большой затылочной цистерны с медленным выведением ЦСЖ в количестве 0,4 мл и введением интратекально (цистернально) такого же количества артериальной аутокрови. В течение последующих 2—3 дней наблюдали за клиническими проявлениями ЦВС у животных. Как правило, животные становились вялыми, адинамичными, отказывались от пищи. У 3 кроликов развился нижний, постепенно регрессирующий парапарез.

Методика проведения ангиографического исследования. Животное, находящееся в состо-

янии наркозного сна, фиксировалось в положении на спине. После локализации пульсации *a. femoralis* осуществлялся подход к сосудисто-нервному пучку с использованием бинокулярной оптики (ЧЗ,3). Поэтапно производились выделение *a. femoralis* и ее фиксация на дер-

| | | |
|------------|------------|--|
| 1—я группа | 3 животных | АГ в норме без моделирования САК |
| 2—я группа | 3 животных | Модель САК+АГ без введения нитроглицерина |
| 3—я группа | 5 животных | Модель САК+АГ+введение нитроглицерина с последующим АГ-контролем |

жалках, затем последняя вскрывалась линейным разрезом на протяжении 1,5—2 мм. Через образовавшийся дефект в просвет сосуда вводилась тонкая тефлоновая струна, которая под рентгеноскопическим контролем проводилась в аорту. По струне в сосудистое русло, методом Сельдингера, вводился S-образный ангиографический катетер 4F и проводился в дугу аорты. Путем введения небольшого количества контрастного вещества “Ультравист-240” выполняли визуализацию и катетеризацию устья одной из позвоночных артерий (ПА). Непосредственно ангиография осуществлялась одномоментно в двух проекциях в режиме субтракции с частотой съемки 10 кадров в 1 сек, путем введения контрастного вещества через ангиографический катетер в ПА. Исследование выполнялось с использованием ангиографа “Neurostar-ТкР” фирмы “Siemens”. Проводилась качественная и количественная оценка выраженности ЦВС с применением метода калиброметрии.

Результаты. Для сравнительной характеристики сосудов, кровоснабжающих головной мозг в норме и при развитии ЦВС, было произведено АГ-исследование интактных сосудов вертебробазилярного бассейна — ВББ (первая группа животных, $n = 3$). Топография кровеносного русла и нормальная анатомия сосудов ВББ представлена на рис. 1,2.

Во второй группе животных (3 наблюдения) производилось моделирование САК при введении аутокрови в большую затылочную цистерну путем цистернальной пункции. Во время АГ-исследования выявлены признаки диффузного ангиоспазма. Вместо нитроглицерина вводили 0,9% NaCl интратекально. При контрольном АГ-исследовании положительных результатов не отмечено. Степень сужения це-



Рис. 1. Строение дуги аорты у кролика



Рис. 2. Нормальная анатомия сосудов ВВБ у кролика

ребральных сосудов оставалась прежней или сужение усугублялось (см. рис. 3,4).

Третья группа кроликов (5 животных) была непосредственно экспериментальной. Животным производилось моделирование САК путем введения артериальной аутокрови в большую затылочную цистерну, после чего осуществлялся АГ-контроль ЦВС. Непосредственно после этого выполнялось цистернальное введение нитроглицерина в дозе 2мг/мл/мин с последующим АГ-контролем в динамике.

ЦВС определялся ангиографически как сужение (или уменьшение диаметра) сосудов ВВБ, в основном *a.basillaris* и ее ветвей. Исследование проводилось на 3-й день после индукции САК путем введения артериальной ауток-

рови в большую затылочную цистерну. Четко регистрировались сужение просвета *a.basillaris* и бедность заполнения сосудов, отходящих от последней (см. рис.5,6), чего не наблюдалось в первой (контрольной) группе животных. Интрацеребральное введение нитроглицерина, относящегося к широко применяемым медикаментозным средствам, входящим в класс доноров Nk , осуществлялось для оценки возможностей его действия при лечении ЦВС на данной модели САК. Локальная доставка нитроглицерина проводилась с адвентициальной стороны кровеносного сосуда для быстрого проникновения высвобождающегося из него Nk в сосудистую стенку спазмированного сосуда, непосредственно в гладкомышечные клетки, для улуч-



Рис. 3. Прежняя степень вазоспазма



Рис. 4. Усугубление вазоспазма после введения 0,9% раствора NaCl



Рис. 5. Бедность заполнения сосудов ВББ



Рис. 6. Отсутствие заполнения сосудов ВББ интракраниально

шения вазодилатации. В течение последующих 20—30 мин после цистернального введения нитроглицерина выполнялся АГ-контроль состояния сосудистого русла ВББ с интервалом 5—7 мин. При данном способе введения донора N_k регистрируются значительное и быстрое расширение спазмированных сосудов, улучшение заполнения сосудов ВББ в дистальных их участках (см. рис.7,8,9,10).

Обсуждение. В большинстве случаев при лечении ЦВС используется так называемая 3-Н-терапия, которая направлена на индуцирование управляемой артериальной гипертензии, гемодилуции и гиперволемии. При неэффективности последней ее сочетают с ангиопластикой. Но все же применением указанных ме-

тодик не всегда удается достичь эффективного регресса ЦВС, поэтому предпринимаются интенсивные поиски новых, альтернативных способов лечения ангиоспазма. Одним из способов борьбы с ЦВС и развитием ишемических осложнений может быть применение медикаментозных средств, являющихся донорами N_k и оказывающих вазодилататорное действие. Однако внутривенное и внутриартериальное введение данных лекарств ограничивается их выраженным системным гипотензивным эффектом, что весьма неблагоприятно и опасно при наличии ЦВС вследствие САК аневризматической этиологии. Накопление знаний об эндотелиальной дисфункции артерий, спазмированных вследствие САК, гиперактивности цереб-

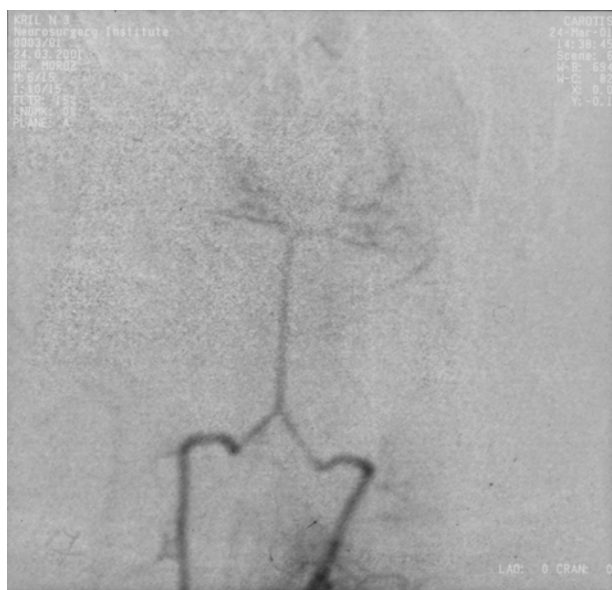


Рис. 7. Спазм сосудов ВББ



Рис. 8. Регресс спазма после введения нитроглицерина



Рис. 9. Спазм сосудов ВББ

ральных артерий по отношению к ряду вазоконстрикторов, в том числе к Эт-1, пониженной эндотелиальной релаксации в результате уменьшения биосинтеза Nk и захвата Nk высвобождающимся из лизата эритроцитов оксигемоглобином позволило многим исследователям выдвинуть и экспериментально подтвердить положение о том, что такие широко используемые нитровазодилататоры, как нитроглицерин, нитропруссид натрия, S-нитрозотиолы и ряд разрабатываемых ныне новых доноров Nk, являются эффективными средствами для профилактики и лечения ЦВС, развивающегося вследствие САК аневризматического происхождения, при условии их доставки через ликворную систему для локального воздействия на спазмированные сегменты артерий [5,11,19,21]. Результаты проведенных экспериментов подтверждают, что интратекальное введение нитроглицерина эффективно для регресса ЦВС на экспериментальной модели САК. Имеются данные литературы о том, что интратекальное введение нитропруссида натрия используется в комплексном лечении пациентов с постгеморрагическим ЦВС при неэффективности 3-Н-терапии на протяжении первого часа [20]. Причем, первые результаты произведенного лечения продемонстрировали не только быстрый регресс ЦВС, но и значительное улучшение микроциркуляции, уменьшение неврологического дефицита, несмотря на транзиторный эффект воздействия нитропруссида (50—52 ч).

Выводы. Все вышеуказанное позволяет рекомендовать включение интратекального введения доноров Nk (нитроглицерина) в комплексное лечение больных с ЦВС вследствие САК



Рис. 10. Регресс вазоспазма после инфузии нитроглицерина

аневризматической этиологии для усиления вазодилатации артерий, регресса ЦВС и уменьшения вторичного ишемического поражения головного мозга. При наличии обширного паренхиматозного компонента кровоизлияния от этой методики лучше воздержаться, учитывая отсутствие как экспериментальных, так и клинических наблюдений на данное время.

Список литературы

1. Крылов В.В., Гусев С.А., Гусев А.С. Сосудистый спазм при разрыве аневризм головного мозга. // Нейрохирургия.—2000.—№3.—С.4—13
2. Крылов В.В., Гусев С.А., Титова Г.П., Гусев А.С. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. — Москва., 2000. — 191с.
3. Лебедев В.В., Крылов В.В., Шелковский В.Н. Клиника, диагностика и лечение внутричерепных артериальных аневризм в остром периоде кровоизлияния.— М., 1996.— 217 с.
4. Alabadi T., Torrignosa J., Miranda F.J. et al. Impairment of the modulatory Role of Nitric oxide on Endothelin-1-elicited Contraction of Cerebral Arteries: A pathogenetic Factor in Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage? // Neurosurgery.— 1997.— V.41, N. 1. — P. 245 — 253.
5. Edwards K.H., Byrne J.V., Griffith T.M. The effect of chronic subarachnoid hemorrhage on basal endothelium-derived relaxing factor

- activity in intrathecal cerebral arteries // *J. Neurosurg.* — 1992. — V. 76. — P. 830 — 837.
6. *Egemen N., Turker R.K., Sanlidilek U. et al.* The effect of intrathecal Sodium nitroprusside on severe chronic vasospasm // *Neurol. Rev.* — 1993. — V. 15. — P. 310 — 315.
 7. *Faraci F.M., Heistad K.K.* Regulation of the cerebral circulation : role of endothelium and potassium channels // *Physiol. Rev.* — 1998. — V. 78, N.1. — P. 53 — 97.
 8. *Hatake K., Wakabajashi I., Kakishita E., Hishida S.* Impairment of endothelium-dependent relaxing in human basilar artery after subarachnoid hemorrhage // *Stroke.* — 1992. — V. 23. — P. 1111 — 1117.
 9. *Heros R.C., Zervas N.T., Lavine M.H., Pickren K.S.* Reversal of experimental cerebral vasospasms by intravenous nitroprusside therapy // *Surg. Neurol.* — 1976. — N.6. — P. 227 — 229.
 10. *Hino A., Tokuyama Y., Weir B. et al.* Changes in endothelial nitric oxide synthase mRNA during vasospasm after subarachnoid hemorrhage in monkeys // *Neurosurgery.* — 1996. — V. 39. — P. 562 — 568.
 11. *Hirsh L.F.* Intra-arterial nitroprusside treatment of acute experimental vasospasms // *Stroke.* — 1980. — N.11. — P. 601 — 605.
 12. *Ito Y., Isotani E., Mizuno Y., et al.* Effective improvement of the cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage with low-dose nitroglycerin // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2000. — V. 31, N.1. — P. 45 — 50.
 13. *Kasuya H., Weir B.K.A., Nakane M., et al.* Nitric oxide synthase and guanylate cyclase levels in canine basilar artery after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1995. — V. 82. — P. 250 — 255.
 14. *Levy W.J., Baj J.W., Sawhny B., Tank T.* Aminophylline plus nitroprusside and dopamine for treatment of cerebral vasospasm: A preliminary report // *J. Neurosurg.* — 1982. — V. 56. — P. 646 — 649.
 15. *Majberg M.R., Ikada T., Bark K.H.* The role of hemoglobin in arterial narrowing after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1990. — V. 72. — P. 634 — 640.
 16. *Knoue H., Kaito N., Akijama H. et al.* Altered reactivity of human cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1995. — V. 85. — P. 510 — 515.
 17. *Palmer R.M.G., Ferrige A.S., Moncada S.* Nitric oxide accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // *Nature.* — V. 327. — P. 524 — 526.
 18. *Ringer A.J., Fessler R.K., Qureshi A.I. et al.* Horners Syndrome after Carotid Artery Stenting: Case Report // *Surg. Neurol.* — 2000. — V. 54. — P. 432 — 438.
 19. *Suzuki R., Masaoka H., Hirata Y. et al.* The role of endothelin-1 in the origin of cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Y. Neurosurg.* — 1992. — V. 77. — P. 96 — 100.
 20. *Thomas J., Nemirovsky A., Zelman V., Giannotta S.J.* Rapid Reversal of Endothelin-1-induced Cerebral Vasoconstriction by Intrathecal Administration of Nitric oxide Donors // *Newrosurgery.* — 1997. — V. 40. — P. 1245 — 1249.
 21. *Thomas J., Rosenwasser R.H.* Reversal of Severe Cerebral Vasospasm in Three Patients after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Initial observations Regarding the Use of Intraventricular Sodium Nitroprusside in Humans // *Newrosurgery.* — 1999. — V. 44, N.1. — P. 48 — 58.
 22. *Wolf E.W., Benerjce A., Soble-Smith J. et al.* Reversal of Cerebral Vasospasm using an intrathecally administered Nitric oxide donor // *J. Neurosurg.* — 1998. — V. 89, N.2. — P. 279 — 288.
 23. *Zubkov A.Y., Kiyahara K., Bermanke K.H. et al.* Apoptosis of Endothelial Cells in Vessels Affected by Cerebral Vasospasm // *Surg. Neurol.* — 2000. — V. 53. — P. 260 — 266.
 24. *Zubkov A.Y., Tibbs R.E., Kazuja A. and Zhang Y.H.* Morphological Changes of Cerebral Penetrating Arteries in Canine Double Hemorrhage Model // *Surg. Neurol.* — 2000. — V. 53. — P. 212 — 220.
 25. *Zhang J., Levis A.I., Bermanke K.N. et al.* Stroke: Anatomy of catastrophic event // *Anat. Res.* — 1998. — V. 253. — P. 58 — 63.
 26. *Zuccarello M., Romano A., Passalacqua M., Rapoport R.M.* Decreased endothelium-dependent relaxation in Subarachnoid hemorrhage-induced Vasospasm: Role of ET-1 // *Am. J. Physiol.* — 1995. — V. 299. — P. 1009 — 1015.

Ефективність регіонарного введення
нітроглицерину для регресу церебрального
вазоспазму на експериментальній моделі
субарахноїдального крововиливу

Цимейко О.А, Сенько Л.М, Мороз В.В, Скорохода І.І.

В основі механізму вазоспазму після субарахноїдального крововиливу (САК) лежить значне зниження рівня оксиду азоту (N_o). Про причинну роль N_o у його виникненні свідчить зникнення N_o-синтази в адвентиції судин при спазмі, а також знищення N_o гемоглобіном, який вивільняється із згустків крові в субарахноїдальному просторі. Метою дослідження авторів було визначити, чи може такий вазодилататор та донор N_o, як нітроглицерин, усувати вазоспазм на експериментальній моделі САК у кролів, якщо вводити його інтратекально з адвентиціальної сторони судин, що спазмувались. Ступінь вазоспазму оцінювали ангиографічно. Проведені дослідження свідчать про те, що нітроглицерин, якщо його вводили інтратекально, може бути ефективним засобом для судинної релаксації спазмованих церебральних артерій та ліквідувати церебральну вазоконстрикцію без значних змін у системному кровообігу. Таким чином, застосування широко відомого нітровазодилататора є важливим методом лікування церебрального вазоспазму внаслідок САК.

Effect of Intrathecal Administration of
Nitroglycerine on Rapid Reversal Vasospasm in
a Rabbit experimental Model of Subarachnoid
Hemorrhage

Tsimejko O.A, Senjko L.N, Moroz V.V, Skorochoda I.I.

The reduction in the level of nitric oxide (N_o) is a purported mechanism of delayed vasospasm after subarachnoid hemorrhage (SAH). Evidence in support of a causative role for N_o includes the disappearance of nitric oxide synthase (N_oS) from the adventitia of vessels in spasm and destruction of N_o by hemoglobin released from the clot into the subarachnoid space. The aim was to determine whether a potent vasodilator and donor N_o nitroglycerine to Reverse vasospasm in a experimental model SAH in rabbit, when administered through the cerebrospinal fluid to the adventitial side of the constricted blood vessel. The degree of vasospasm in all experiments was assessed by cerebral arteriography. This study indicates that intrathecally administered nitroglycerine is effective in dilation of the spastic artery and in reversing cerebral vasoconstriction in experimental SAH model without any significant changes in the systemic circulation. This method may represent an important therapeutic intervention to reverse cerebral vasospasm due to SAH.

Комментарий

к статье О.А.Цимейко, Л.Н.Сенько, В.В.Мороза, И.И.Скороходы "Эффективность регионарного введения нитроглицерина для регреса церебрального вазоспазма на экспериментальной модели субарахноидального кровоизлияния".

В представленной работе авторы обсуждают важный для сосудистой нейрохирургии вопрос — лечение аневризматической болезни мозга на фоне церебрального вазоспазма. В основе механизмов вазоспазма после субарахноидального кровоизлияния значительное место занимает снижение уровня оксида азота. Это подтверждается снижением уровня N_o-синтазы в адвентиции сосудов при спазме, а также уничтожением N_o гемоглобином, который высвобождается из излившейся в субарахноидальное пространство крови. В последнее время в литературе все чаще встречаются работы, посвященные поискам новых методик лечения и профилактики церебрального вазоспазма. Одной из таковых является применение нітровазодилататоров путем их интратекального введения. Авторами разработана экспериментальная модель вазоспазма у кроликов, впервые применена методика селективной ангиографии с целью контроля за динамикой церебрального вазоспазма. Вышеизложенное убедительно доказывает эффективность лечения вазоспазма путем интратекального введения нитроглицерина.

Проведенные исследования свидетельствуют о наличии высокоэффективного способа для сосудистой релаксации спазмированных церебральных артерий, ликвидации церебральной вазоконстрикции без значительных изменений системной гемодинамики. Апробированная в эксперименте методика, без сомнения, является прогрессивной, требует дальнейшего развития и применения в клинической практике.

Канд. мед. наук Сльнько Е.И.
Институт нейрохирургии им. акад. А.П.Ромоданова АМН Украины