

Сравнительный анализ клинических проявлений неразорвавшихся и разорвавшихся интракраниальных аневризм в догеморрагический период

Е. Р. Лебедева, К. А. Мавлютова, В. П. Сакович

ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия,
Медицинское объединение «Новая больница»,
Уральский межобластной нейрохирургический центр им. Д. Г. Шефера, г. Екатеринбург

Резюме

В настоящем исследовании проанализированы клинические симптомы до разрыва интракраниальных аневризм у 199 больных, которые были разделены на 2 группы: группа 1 — 22 больных (11%) с неразорвавшимися аневризмами и группа 2 — 177 больных (89%), перенесших субарахноидальное кровоизлияние, где все симптомы в догеморрагический период были проанализированы ретроспективно. Для сравнения частоты симптомов использовалась контрольная группа из 194 пациентов без аневризм. Выявлены следующие характерные клинические симптомы до разрыва аневризм: мигрени (их частота в группе 1 — 59,1%, в группе 2 — 40,7%), симптомы поражения глазодвигательного нерва (группа 1 — 36,4%, группа 2 — 1,7%), транзиторные ишемические атаки и ишемические инсульты (группа 1 — 22,7%, группа 2 — 1,6%), эписиндром (группа 1 — 4,5%, группа 2 — 1,1%). Среди выделенных клинических симптомов лишь мигрени могут настораживать о возможном наличии аневризмы. Их частота у всех 199 больных до разрыва аневризм составила 70,2% и 8,3% в контроле ($P < 0,001$, $ОШ = 25,9$ (95% ДИ 8,7-77,6)). Наличие мигреней в сочетании с семейным анамнезом аневризм и кровоизлияний может служить одним из аргументов в пользу проведения скринингового исследования сосудов головного мозга (КТ- или МР-ангиографии) с целью раннего обнаружения аневризмы до ее разрыва.

Ключевые слова: интракраниальные аневризмы, субарахноидальное кровоизлияние, скрининговая диагностика, клинические симптомы, мигрень.

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) — тяжелое заболевание с высокой смертностью и инвалидностью. На его долю приходится четверть летальных исходов вследствие цереброваскулярных заболеваний [19]. Одним из путей снижения смертности вследствие САК является ранняя диагностика аневризм до их разрыва. В этом процессе важную роль играет знание симптомов до разрыва аневризм с целью своевременного направления пациентов из групп высокого риска на неинвазивные методы визуализации мозговых сосудов (МР-ангиография или КТ-ангиография). По мнению многих неврологов и нейрохирургов, аневризмы бессимптомны до их разрыва. Это может быть связано с тем, что врачи редко наблюдают больных с неразорвавшимися аневризмами, которые, по

данным J. M. Wardlaw, имеют всего 3,6-6,0% людей в общей популяции [19].

Задачей данного исследования был ретроспективный анализ частоты различных клинических симптомов неразорвавшихся и разорвавшихся интракраниальных аневризм в догеморрагический период с учетом размеров и локализации аневризм.

Материалы и методы

В настоящее исследование включено 199 больных с интракраниальными аневризмами (ИА), которые были разделены на две группы. Первая группа включала 22 пациента с неразорвавшимися аневризмами, среди них 6 мужчин и 16 женщин, их средний возраст составил 45,5 лет, возрастной диапазон 21-65 лет. С учетом множественных аневризм общее количество аневризм у больных данной группы было 26, среди них 16 — аневризмы обычных размеров (6-15 мм), 1 — крупная аневризма (15-25 мм), 7 — гигантские аневризмы (>25 мм) и 2 — маленькие аневризмы (<6 мм). Вторая группа включала 177 пациентов с разорвавшимися аневризмами, среди них 90 мужчин и 87

Е. Р. Лебедева — д. м. н., врач высшей категории, невролог МО «Новая Больница»;

К. А. Мавлютова — студентка Уральской государственной медицинской академии;

В. П. Сакович — профессор, д. м. н., зав. кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Уральской Государственной Медицинской Академии, Заслуженный врач России.

женщин, средний возраст — 43,2 года, возрастной диапазон варьировал от 15 до 73 лет. Эти пациенты имели 225 аневризм, среди них 173 — аневризмы обычных размеров, 6 — гигантские, 13 — крупные, 11 — маленькие, 22 — аневризматические выпячивания. Опрос больных, перенесших САК, производился обычно на второй и третьей неделе после возникновения САК. Наличие всех аневризм было подтверждено церебральной ангиографией.

В качестве контрольной группы обследовано 193 пациента (108 — мужчины и 85 — женщины) в возрасте от 18 до 59 лет (средний возраст — 38,4 года, возрастной диапазон 18–59 лет). Эти пациенты не имели в анамнезе инсультов, кровоизлияний, наследственных заболеваний и серьезной соматической патологии.

Информация о пациентах и клинических симптомах до разрыва аневризм была получена в процессе интервью и при клиническом осмотре больных, а также при анализе имеющейся медицинской документации, данных МРТ, КТ головного мозга и результатов дополнительных обследований. Мы использовали специально разработанную анкету, которая включала данные анамнеза заболевания и жизни больных, результаты их обследований и детальному характеристику всех клинических симптомов до разрыва аневризм с указанием их частоты, длительности, года возникновения, провоцирующих факторов и сопровождающих симптомов. Головные боли были диагностированы согласно критериям международной классификации головных болей [4, 7].

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью стандартных пакетов SAS Institute Inc., Cary, NC, USA и Stat. Soft. Inc., Tulsa, USA. Связь между количественными показателями оценивалась с помощью линейного коэффициента корреляции (r), достоверность которого определялась с помощью Z-преобразования с последующим вычислением T-критерия. Для качественных показателей вычислялась частота встречаемости в виде процента. Связь между качественными показателями оценивалась с помощью отношения шансов (ОШ) с вычислением максимального и минимального значений при 95% доверительном интервале (95% ДИ).

Результаты

Клинические симптомы у больных с неразорвавшимися аневризмами

Неразорвавшиеся аневризмы выявлены у 22 из 199 пациентов (11%), среди них было 6 мужчин и 15 женщин. Их возраст варьировал

от 16 до 62 лет, средний возраст составил 45,5 лет. У четырех больных было по 2 аневризмы. В итоге у 22 пациентов этой группы было выявлено 26 аневризм, 18 аневризм имели обычные размеры, 7 — гигантские и 1 аневризма имела крупные размеры. Первоначально всем пациентам выполнялась МРТ и МР-АГ в связи с наличием различных жалоб и объективных симптомов поражения головного мозга и черепных нервов. В дальнейшем наличие аневризм было подтверждено проведением церебральной ангиографии. Промежуток с момента появления первых симптомов до обнаружения аневризмы варьировал от трех недель до 10 лет.

На первом месте по частоте среди симптомов до разрыва аневризм были мигрени, которые наблюдались у 13 из 22 больных (59,1%) с неразорвавшимися аневризмами, при этом наиболее часто они возникали у пациентов с аневризмами обычных размеров (10 из 13 случаев). Головные боли в большинстве случаев не совпадали по локализации со стороной расположения аневризмы, лишь у двух пациентов головные боли всегда возникали в левой половине головы при аневризмах супраклиноидного отдела левой внутренней сонной артерии (ВСА). У 9 из 13 больных (69,2%) мигрень возникла в возрасте после 40 лет, у четырех больных мигрень беспокоила с детства.

На втором месте по частоте были симптомы, связанные с поражением глазодвигательного нерва. Они встретились у 8 из 22 больных (36,4%), при этом наиболее часто глазодвигательный нерв поражался при аневризмах обычных размеров с локализацией их в месте отхождения задней соединительной артерии (ЗСА) от ВСА (6 из 8 случаев), реже при гигантских аневризмах ВСА (2 из 8 случаев).

На третьем месте по частоте — ишемические нарушения (транзиторные ишемические атаки — ТИА и инсульты), которые возникли в 7 случаях: в пяти случаях при аневризмах обычных размеров и в двух случаях при аневризмах гигантских размеров. При этом в двух из 7 случаев ишемические нарушения не были связаны с аневризмой, а явились следствием выраженных стенозов в мозговых артериях с другой стороны. С учетом этого частота ишемических нарушений до разрыва аневризм составила 5 из 22 случаев — 22,7%. Гигантские аневризмы проявлялись, как правило, псевдотуморозным типом течения заболевания с симптомами, вызванными компрессией аневризмой черепных нервов и рядом расположенных структур головного мозга. Это отмечено в 4 случаях (18,2%). Эписиндром при неразорвавшихся аневризмах наблюдался только в одном случае при гигантской аневризме ПМА-ПСА (4,5%).

Таблица 1. Клинические симптомы в догеморрагический период у 177 больных

Симптомы	Больные с ИА (N=177)	Контрольная группа (N=193)	P	ОШ (95% ДИ)
Шум в ушах	30(16,9%)	4(2,1%)	P<0,001	9,6(3,3-27,9)
Головокружение	31(17,5%)	9(4,6%)	P<0,001	4,3(2,0-9,4)
Синкопальные состояния	30(16,9%)	11(5,7%)	P<0,001	3,3(1,6-6,9)
Эписиндром	2(1,1%)	0	-	-
Ишемические инсульты	1(0,5%)	0	-	-
ТИА	2(1,1%)	0	-	-
Преходящие симптомы поражения III черепного нерва	3(1,69%)	0	-	-
Головные боли	108(61,0%)	48(24,8%)	P<0,001	4,7(3,0-7,4)

Клинические симптомы у больных с ИА в догеморрагический период

При обследовании 177 больных, перенесших САК, были выявлены следующие клинические симптомы до разрыва аневризм, представленные в табл. 1.

Головные боли занимают первое место по частоте среди клинических симптомов в догеморрагический период, они выявлены у 60,8% пациентов. Второе место по частоте разделяют головокружение, шум в ушах и синкопальные состояния, которые наблюдались у 16-17% больных. Большинство этих симптомов являются признаками вегетативно-сосудистой дистонии, а не проявлениями аневризм. ТИА, ишемические инсульты, эписиндром, преходящие симптомы поражения глазодвигательного нерва встретились в единичных случаях. Зависимости всех этих симптомов от размеров аневризм не установлено в отличие от симптомов неразорвавшихся аневризм.

Таким образом, большинство симптомов в догеморрагический период являются неспецифическими и не дают врачу возможность заподозрить аневризму. Лишь головные боли могут служить одним из немногих симптомов, который должен настораживать врача о воз-

можном наличии аневризмы. В связи с этим мы попытались выделить типичные клинические характеристики головных болей у пациентов с ИА в догеморрагический период. Мы ретроспективно проанализировали наличие головных болей до разрыва аневризм у всех 199 больных с ИА и включили в этот анализ 177 больных с разорвавшимися аневризмами и 22 больных с неразорвавшимися аневризмами. Для сравнения использовалась группа из 193 больных контроля. Виды головных болей у больных с ИА и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Таким образом, по данным этой таблицы самым распространенным видом головных болей у больных с ИА были мигрени (70,2%), среди которых преобладали мигрени без ауры (68,6%), а у пациентов контрольной группы наиболее часто наблюдались головные боли напряжения (70,8%). Из 85 случаев мигрени 13 наблюдались у больных с неразорвавшимися аневризмами и 72 случая наблюдались в догеморрагический период у больных с разорвавшимися аневризмами. С учетом этого частота мигреней в догеморрагический период составила 40,7%, что ниже, чем у больных с неразорвавшимися аневризмами, у которых ее часто-

Таблица 2. Виды головных болей у больных с интракраниальными аневризмами

Виды головных болей	Больные с ИА (N=121)	Контрольная группа (N=48)	P	ОШ (95% ДИ)
Мигрень	85(70,2%)	4(8,3%)	P<0,001	25,9(8,7-77,6)
- без ауры	83(68,6%)	4(8,3%)	P<0,001	24,0(8,0-71,6)
- с аурой	2(1,6%)	0	P=0,37	-
Головные боли напряжения	12(9,9%)	34(70,8%)	P<0,001	0,04(0,02-0,1)
Связанные с АГ	18(14,8%)	2(4,2%)	P=0,05	4,0(0,9-18,0)
Посттравматические боли	2(1,65%)	1(2,1%)	P=0,84	0,78(0,07-8,9)
Обусловленные нарушением венозного оттока	2(1,6%)	1(2,1%)	P=0,84	0,78(0,07-8,9)
Дистонические	1(0,8%)	6(12,5%)	P<0,001	0,06(0,006-0,5)
Кластерные	1(0,8%)	0	P=0,52	-

та составила 59,1%. Частота мигреней у женщин была значительно выше, чем у мужчин — 70,6% и 29,4% соответственно.

Обсуждение

Общее число неразорвавшихся аневризм у 22 пациентов составило 26 аневризм. С учетом множественных аневризм общее количество аневризм у 199 больных в нашем исследовании было 251, поэтому частота неразорвавшихся аневризм в нашем исследовании составила 10,3%. По данным большинства других исследований доля неразорвавшихся аневризм значительно выше и составляет не менее 30% от числа всех аневризм (разорвавшихся и неразорвавшихся) [20]. Это может быть объяснено тем, что в нашем регионе еще не проводятся программы ранней диагностики аневризм. В результате этого большинство аневризм — 89,7% диагностируются только после внезапного разрыва.

Необходимо также обратить внимание на тот факт, что аневризмы редко рассматриваются неврологами в дифференциальном диагнозе как причина того или иного неврологического симптома и в результате с момента появления первых симптомов до диагностики аневризмы проходит иногда несколько лет. Учитывая большую опасность данной патологии и высокий риск летального исхода при разрыве аневризмы, необходимо повышение информированности неврологов об этом и знание симптомов до разрыва аневризм может быть одним из путей ранней диагностики аневризм, в связи с этим мы хотим дать детальную их характеристику в сравнении с литературными данными.

Глазодвигательные нарушения при аневризмах до их разрыва описаны многими авторами [10, 12]. Как правило, поражение этого нерва вызывают аневризмы, локализующиеся в месте отхождения ВСА от ЗСА, что обусловлено анатомическими особенностями расположения выхода задней соединительной артерии и входа глазодвигательного нерва в кавернозный синус. Это приводит к верхнемедиальной компрессии нерва аневризмой [10]. Значительно реже это может быть вызвано аневризмами конечной части базилярной артерии и интракавернозной части внутренней сонной артерии [6, 10]. Типичными проявлениями поражения глазодвигательного нерва являются расширение зрачка, птоз, парез глазодвигательных мышц на одноименной стороне, диплопия и глазодвигательные синкинезии. Нередко этому сопутствует боль в орбите и головная боль [11]. У большинства наших пациентов появлению глазодвигательных нарушений предшествовало появление сильных болей в глазном яблоке и головной боли, локализованной, как правило, в височной области. Нейрохирурги рекомендуют

выполнение своевременного хирургического лечения таким больным (не позднее 5 дней) во избежание не только разрыва аневризм, но и для полного восстановления функций глазодвигательного нерва [12].

Хотя атеросклероз и аневризмы могут сосуществовать друг с другом, ТИА и ишемические инсульты в редких случаях могут быть связаны не с атеросклерозом, а их причиной могут быть тромбированные аневризмы. По данным литературы, частично тромбированные крупные и гигантские аневризмы служат источником эмболой из полости аневризмы, приводящих к ТИА в 5-59% случаев [5, 16]. Наиболее частыми локализациями при этом являются аневризмы ипсилатеральной ВСА и средней мозговой артерии. Поэтому проведение МР-АГ или церебральной ангиографии при ишемических инсультах будет способствовать не только обнаружению стенозов-тромбозов артерий мозга, но и диагностике аневризм. Проведение подобных исследований особенно целесообразно у пациентов с ТИА или ишемическими инсультами при отсутствии таких факторов риска как гиперхолестеринемия, курение, артериальная гипертензия и заболевания сердца, а также у молодых больных, при наличии семейного анамнеза аневризм и кровоизлияний. В случае обнаружения аневризмы необходимо ее хирургическое лечение, поскольку тромб внутри аневризмы не противодействует ее разрыву и ТИА может предшествовать субарахноидальному кровоизлиянию [5].

Эписиндром как проявление аневризм до их разрыва встречается достаточно редко. По данным литературы наиболее частой локализацией являются аневризмы средней мозговой артерии [8, 9, 13]. Эпилептические приступы при неразорвавшихся аневризмах чаще всего бывают сложными парциальными, но в наших наблюдениях у больных были генерализованные приступы. Механизмами развития эпилептических приступов при неразорвавшихся аневризмах могут быть компрессия мозгового вещества, ишемические изменения в прилежащей мозговой ткани, кальцификация стенки аневризмы, что действует подобно гематоме, а также вторные субклинические кровоизлияния из адвентиции дна гигантской аневризмы, вызывающие глиоз мозговой ткани [8]. МРТ должна быть произведена при наличии эпилептических приступов с целью установления их причины и исключения аневризмы как возможного провоцирующего фактора. Выключение аневризмы из кровотока является надежной мерой профилактики кровоизлияний и способствует ликвидации эпилептических приступов [8, 9].

Самым распространенным симптомом до разрыва аневризм являются головные боли, и,

прежде всего, мигрени. В современной литературе имеются лишь единичные наблюдения о пациентах с головными болями до их разрыва [1, 2, 3, 14]. Большинство авторов описывают их лишь в момент разрыва аневризмы или непосредственно перед разрывом и не характеризуют боли, беспокоящие пациентов в течение многих лет до обнаружения аневризмы [11, 15, 21]. Учитывая частую встречаемость мигрени у больных с аневризмами, можно предположить, что именно мигрени должны настораживать врача о возможном наличии аневризмы. Но с другой стороны, мигрени являются одними из самых распространенных типов головных болей в общей популяции. Какие же признаки позволят врачу с большей вероятностью предполагать о существовании аневризмы? Мы считаем, что таким отличительным диагностическим признаком может служить семейный анамнез аневризм и кровоизлияний. Результаты многочисленных исследований по выявлению аневризм у ближайших родственников показали, что именно родные братья и сестры, родители и дети имеют наибольший риск развития аневризм [17, 18]. Проведенное нами изучение родословных у 194 больных с аневризмами и у 193 лиц контрольной группы также показало, что встречаемость кровоизлияний у ближайших родственников больных с аневризмами в 3,7 раз выше, чем у лиц контрольной группы (ОШ=4,0, 95% ДИ=1,8-9,1, $p=0.004$), семейные случаи аневризм выявлены у пациентов с аневризмами в 9 случаях (0,9%), а у родственников контроля аневризмы вообще не встречались, кроме того, встречаемость головных болей у родственников первой степени родства больных с ИА в 2,8 раза выше, чем в контроле (ОШ=3,2, 95% ДИ=2,3-4,3, $p<0,001$), что указывает на наследственную предрасположенность к этим заболеваниям.

Необходимо обратить внимание на существование половых различий в частоте мигрени у больных с ИА: женщины имели мигрени в 2,4 раза чаще, чем мужчины, что подтверждает общую тенденцию превалирования мигрени среди лиц женского пола. Головные боли также преобладали у женщин, а не у мужчин среди исследуемых нами родственников первой степени родства больных с аневризмами (33,2% и 15,5% соответственно, ОШ=2,7, 95% ДИ=1,9-3,7, $p<0,001$).

Таким образом, мигрени являются характерным проявлением интракраниальных аневризм до их разрыва. Наличие мигрени в сочетании с семейным анамнезом аневризм и кровоизлияний может служить одним из аргументов в пользу проведения скринингового исследования сосудов головного мозга (КТ- или МР- ангиографии) с целью раннего обнаружения аневризмы до ее разрыва.

Литература

1. Белимготов Б. Х. К ранней диагностике аневризм сосудов головного мозга. Сборник научных работ Ленинградского научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А. Л. Поленова «Диагностика и хирургическое лечение сосудистых заболеваний головного мозга», Ленинград: 1974; 109-111.
2. Benndorf G, Naeini RM, Lehmann TN. Triple carotid aneurysms in a patient with migraine attacks. *J Neuro Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jul; 75(7): 993.
3. Day JW, Raskin NH. Thunderclap headache: symptom of unruptured cerebral aneurysm. *Lancet* 1986 Nov 29; 2(8518): 1247-8.
4. Diamond S. *Diagnosing and Managing Headaches*. 3rd ed. Chicago, Illinois; 2001.
5. Fisher M, Davidson RI, Marcus EM. Transient focal cerebral ischemia as a presenting manifestation of unruptured cerebral aneurysms. *Ann Neurol*. 1980 Oct; 8(4): 367-72.
6. Friedman JA, Piepgras DG, Pichelmann MA, Hansen KK, Brown RD Jr, Wiebers DO. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology*. 2001 Oct 9; 57(7): 1212-6.
7. Headache Classification Committee of the International Headache Society (2004). The intern. Classification of Headache Disorders, 2nd Edn. *Cephalalgia* 24 [Suppl 1]: 1-160.
8. Kamali AW, Cockerell OC, Butlar P. Aneurysms and epilepsy: an increasingly recognized cause. *Seizure*. 2004 Jan; 13(1): 40-4.
9. Kuba R, Krupa P, Okacova L, Rektor I. Unruptured intracranial aneurysm as a cause of focal epilepsy: an excellent postoperative outcome after intra-arterial treatment. *Epileptic Disord*. 2004 Mar; 6(1): 41-4.
10. Kurokawa Y, Ishizaki E, Inaba K. Incomplete oculomotor nerve palsy caused by an unruptured internal carotid-anterior choroidal artery aneurysm-case report-. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2005 Mar; 45(3): 143-7.
11. Lanzino G, Andreoli A, Tognetti F, Limoni P, Calbucci F, Bortolami R, Lucchi ML, Callegari E, Testa C. Orbital pain and unruptured carotid-posterior communicating artery aneurysms: the role of sensory fibers of the third cranial nerve. *Acta Neurochir (Wien)* 1993; 120 (1-2): 7-11.
12. Leivo S, Hernesniemi J, Luukkonen M, Vapalahti M. Early surgery improves the cure of aneurysm-induced oculomotor palsy. *Surg Neurol*. 1996 May; 45(5): 430-4.
13. Miele VJ, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured aneurysm of the middle cerebral artery presenting with psychomotor seizures: case study and review of the literature. *Epilepsy Behav*. 2004 Jun; 5(3): 420-8.
14. Narbone MC, Rao R, Grugno R, Pellicano M. A late 'migraine': the only symptom of an intrasellar aneurysm. *Headache*. 1997 Sep; 37(8): 527-8.
15. Ostergaard JR. Headache as a warning symptom of impending aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cephalalgia* 1991 Feb; 11(1): 53-5.
16. Qureshi AI, Mohammad Y, Yahia AM, Luft AR, Sharma M, Tamargo RJ, Frankel MR. Ischemic events associated with unruptured intracranial aneurysms: multicenter clinical study and review of the literature. *Neurosurgery*. 2000 Feb; 46(2): 282-9; discussion 289-90. Review.
17. Rinkel GJ. Intracranial aneurysm screening: indications and advice for practice. *Lancet Neurol* 2005 Feb; 4(2): 122-8.
18. Ronkainen A, Miettinen H, Karkola K, Papinaho S, Vanninen R, Puranen M, Hernesniemi J. Risk of harboring an unruptured intracranial aneurysm. *Stroke* 1998 Feb; 29(2): 359-62.
19. Wardlaw JM, White PM. The detection and management of unruptured intracranial aneurysms. *Brain*. 2000 Feb; 123 (Pt 2): 205-21.
20. White PM, Wardlaw JM. Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2003 Dec; 30(5): 336-50.
21. Witham TF, Kaufmann AM. Unruptured cerebral aneurysm producing a thunderclap headache. *Am J Emerg Med* 2000 Jan; 18(1): 88-90.