

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Чеканова Ольга Владимировна**

**ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ  
ОСЛОЖНЕНИЙ СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ  
АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

**14.01.11 — неврология**

**Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук**

**Научный руководитель:**

**Доктор медицинских наук,  
профессор А.С. Шершевер**

**Екатеринбург – 2011**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
<b>ОГЛАВЛЕНИЕ</b> .....	2
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ</b> .....	5
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	7
<b>Глава 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОСПАЗМА ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....</b>	<b>16</b>
1.1. Патофизиологические механизмы развития церебрального ангиоспазма .....	16
1.2. Клиническое значение ангиоспазма для течения и исхода субарахноидального кровоизлияния. Прогноз развития и исхода вторичной ишемии при ангиоспазме...	23
1.3. Критерии диагностики ангиоспазма.....	29
1.4. Инструментальные возможности в диагностике и мониторинге ангиоспазма и в прогнозировании исходов заболевания у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.....	34
1.4.1. Церебральная ангиография.....	34

	1.4.2. Компьютерная томография, компьютерная и магнитно-резонансная ангиографии.....	35
	1.4.3. Транскраниальная доплерография.....	41
	1.5. Влияние хирургического лечения на течение ангиоспазма.....	44
<b>Глава 2.</b>	<b>ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ. ....</b>	<b>49</b>
	2.1. Общая характеристика обследованных больных, результаты клинического исследования больных . . . . .	49
	2.2. Инструментальные методы исследования . . . . .	59
	2.3. Статистическая обработка результатов исследования .	65
<b>Глава 3.</b>	<b>РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЕТОДА .....</b>	<b>70</b>
	3.1. Данные клинического обследования . . . . .	70
	3.2. Характеристика исследуемых групп .....	77
	3.3. Сравнительная характеристика течения и исходов заболевания в исследуемых группах .....	97
	3.4. Течение и исходы заболевания у оперированных и не оперированных пациентов .....	103
<b>Глава 4.</b>	<b>СРАВНЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО</b>	

	<b>АНГИОСПАЗМА (РЕЗУЛЬТАТЫ) .....</b>	<b>110</b>
<b>Глава 5.</b>	<b>ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ ...</b>	<b>121</b>
	5.1. Выявление факторов риска развития церебральной ишемии, неблагоприятных и летальных исходов у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием .....	121
	5.2. Использование уровня множественной логистической регрессии для расчета риска развития ишемии и неблагоприятных исходов заболевания .....	128
	<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....</b>	<b>132</b>
	<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>142</b>
	<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....</b>	<b>143</b>
	<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>144</b>

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА	Артериальная аневризма
АВМ	Артериовенозная мальформация
АД	Артериальное давление
АСАК	Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние
ВСА	Внутренняя сонная артерия
ВМГ	Внутричерепная гематома
ВПШ	Вентрикулоперитонеальное шунтирование
ДТ	Декомпрессивная трепанация
ЗМА	Задняя мозговая артерия
ЗНМА	Задняя нижняя мозжечковая артерия
ЗСА	Задняя соединительная артерия
ЗЧЯ	Задняя черепная ямка
ИВК	Интравентрикулярное кровоизлияние
КТ	Компьютерная томография
ЛСК	Линейная скорость кровотока
МР-АГ	Магнитно-резонансная ангиография
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПМА	Передняя мозговая артерия
ПНМА	Передняя нижняя мозжечковая артерия
ПСА	Передняя соединительная артерия
ПЧЯ	Передняя черепная ямка
САК	Субарахноидальное кровоизлияние
СКТ-АГ	Спиральная компьютерная томографическая ангиография
СКС	Сопорозно-комагиозный синдром
СМЖ	Спинно-мозговая жидкость
ТКУЗДГ	Транскраниальная ультразвуковая доплерография
ХПН	Хроническая почечная недостаточность

ЦАГ	Церебральная ангиография
ЦВД	Центральное венозное давление
ЭИКМА	Экстра-интракраниальный микроанастомоз
ЭОП	Электронно-оптический преобразователь
ЭТН	Эндотрахеальный наркоз

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность проблемы**

Частота встречаемости аневризматического субарахноидального кровоизлияния (АСАК) по данным разных авторов составляет от 6 до 16 на 100 000 населения. Приблизительно 25% пациентов с АСАК погибают в течение первых 24 часов и около 45% - в течение первого месяца заболевания [2,65].

Первое описание сосудистого спазма было представлено А.Ескер и Р.А.Reimenschneider в 1951 году, они же выдвинули гипотезу о том, что выявляемый с помощью ангиографии сосудистый спазм играет важную роль в течении заболевания. Активное развитие учение о спазме началось с 70-х годов прошлого века одновременно с разработкой тактики хирургического лечения аневризм в остром периоде кровоизлияния

По данным В.В.Крылова, С.А. Гусева и др. в раннем периоде разрыва аневризмы сосудистый спазм с помощью церебральной ангиографии диагностируется у 2/3 больных с субарахноидальным кровоизлиянием, ишемические осложнения развиваются у 2/3 больных с сосудистым спазмом и у 1/3 больных являются основной причиной неблагоприятных исходов [36,37].

Сосудистый спазм и ишемия мозга являются наиболее частыми и тяжелыми формами осложнений при разрыве аневризм головного мозга.

Внедрение компьютерной томографии значительно расширило возможности диагностики ишемии мозга после разрыва аневризм. С.М.Fisher и соавторы в 1980 году определили зависимость между распространенностью базального АСАК, выявляемого на КТ и вероятностью и распространенностью инфаркта мозга [120].

R.Aaslid и соавт. в 1984, R.W.Seller и соавт. в 1986 показали возможности транскраниальной доплерографии в диагностике спазма [72].

Согласно определению, данному В.В. Крыловым и соавт. (2000), сосудистый спазм включает в себя первоначальное сужение просвета артерий в ответ на АСАК, связанное с сокращением гладкомышечных клеток (первые часы и сутки после разрыва аневризмы) и сужение просвета артерий, обусловленное воздействием сгустка крови и продуктов его распада, в основе которого лежат изменения структуры гладкомышечных клеток и эндотелия, развитие фиброза сосудистой стенки за счет изменения количества коллагена, пролиферация и миграция миофибробластов, а также качественное изменение коллагена миофибробластами, воспалительные изменения в ответ на АСАК. Некоторые процессы при сосудистом спазме могут быть описаны как воспалительные изменения в ответ на АСАК. Все описанные изменения приводят к сужению просвета артерий и последующей ишемии мозговой ткани. Сосудистый спазм, определяемый с помощью ангиографии и сопровождающийся неврологическими расстройствами, относится к так называемому симптоматическому спазму. При помощи церебральной ангиографии в первые семь суток после разрыва аневризмы спазм диагностируется в 42%, в течение 2-ой недели - в 60% и на третьей неделе – в 48 % случаев. Ишемическое поражение мозга в остром периоде АСАК, наблюдаемое на КТ в виде областей пониженной плотности, встречается в 64.3% случаев и наиболее часто встречается в конце 2-ой недели [65]. Все описанные изменения приводят к сужению просвета артерий и последующей ишемии мозговой ткани.

В.В.Крылов и соавт.(2000) определяют сосудистый спазм как сужение просвета артерий при АСАК, выявляемое с помощью церебральной ангиографии.



Многие зарубежные авторы считают целесообразным выделение терминов «ранний вазоспазм» (ультраранний вазоспазм, острая церебральная вазоконстрикция или острый артериальный спазм) для обозначения сосудистого спазма, выявляемого при ангиографии в течение первых 48 часов после разрыва аневризмы и «отсроченный церебральный вазоспазм» для определения сосудистого спазма, который возникает от 4 до 14 дня после САК [98,102,103,104,108].

Термин «клинический» или «симптоматический» вазоспазм используется для описания неврологического ухудшения, связанного с АСАК при отсутствии других причин и не всегда подразумевает наличие ангиографически подтвержденного сосудистого спазма. Симптоматический спазм в литературе часто используется попеременно с понятиями «отсроченный ишемический неврологический дефицит» и/или «отсроченная церебральная ишемия». Последнюю наиболее целесообразно использовать для определения обратимого или стойкого неврологического ухудшения и/или образования церебрального инфаркта вследствие ангиографически подтвержденного вазоспазма[98].

Claassen и др. определили отсроченную церебральную ишемию как необъяснимое иначе клиническое ухудшение и/или новый инфаркт на КТ-сканах, которого не было сразу после начала лечения разорвавшейся аневризмы. Woertgen и соавт. определили отсроченную церебральную ишемию как новый инфаркт на КТ-сканах, которого не было при поступлении или в пределах одного дня после проведения оперативного лечения [98,102].

По данным В.В.Крылова частота развития ишемии коррелирует с распространенностью спазма на ангиограммах: спазм 1-4 сегментов артерий сопровождается развитием ишемии в 53% случаев, спазм 4-7 сегментов – в 75 % , 7-9 сегментов – в 93% случаев [65].

Большинство сведений о сосудистом спазме, представленных в литературе, получено при помощи церебральной ангиографии (ЦАГ), которая долгое время считалась «золотым стандартом» диагностики не только церебральных аневризм, но и вазоспазма. Однако в силу своих технических особенностей ЦАГ в ряде случаев может если и не вызвать, то усугубить сосудистый спазм. Кроме того, ее проведение в острейшем периоде не всегда осуществимо. Замещающая ее мультidetекторная спиральная КТ-ангиография имеет следующие преимущества: неинвазивность, более низкий риск осложнений и сопутствующих заболеваний, требует меньше ресурсов (персонал, оборудование, стоимость, не причиняет боли пациенту, не требует применения седативных средств у большинства пациентов, подходит для обследования больных, находящихся в тяжелом и даже критическом состоянии, предоставляет возможность визуализировать костную и сосудистую анатомию [47].

Все вышеперечисленное делает КТ-АГ незаменимым инструментом ургентной диагностики АСАК и его осложнений и предоставляет уникальные возможности для детализации и сопоставления характеристик раннего и отсроченного вазоспазма и связанных с ним ишемических нарушений.

В литературе на сегодняшний день опубликованы относительно редкие и противоречивые данные о факторах риска развития церебрального ангиоспазма, прогностической ценности клинического метода, различных радиологических методов и транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКУЗДГ) для развития отсроченной церебральной ишемии, инфарктов на КТ головного мозга вследствие вазоспазма и исходов заболевания у больных с АСАК [117,167].

C.Charpentier,G.Audibert и др.(1999) отметили связь с развитием симптомного церебрального ангиоспазма у больных с АСАК таких

факторов, как возраст моложе 50 лет, оценка по шкале WFNS 1-2 и гипергликемия при поступлении пациента вне зависимости от проводимого лечения [143]. S.Ferguson, R.L. Macdonald (2007) наиболее важным фактором развития церебрального инфаркта на КТ головного мозга у больных с АСАК считают клинический вазоспазм [117]. А.А. Rabinstein, J.A. Friedman, S.D. Weigand и др. (2004) сообщают о влиянии на развитие церебральных инфарктов на КТ головного мозга таких факторов как ухудшение состояния больного по шкале WFNS, использование катетеризационной вентрикулостомии, клипирования аневризмы, наличия предоперационного ангиоспазма, клинические признаки церебрального ангиоспазма, спазм при ТКУЗДГ, спазм при ЦАГ [165]. E. Carrera, J. M. Schmidt и др. (2009) показали, что увеличение скоростей кровотока, регистрируемое при проведении ТКУЗДГ, лишь очень незначительно увеличивает риск развития отсроченной церебральной ишемии после АСАК с максимальной чувствительностью метода на восьмые сутки заболевания. Около 40% пациентов с развившейся отсроченной церебральной ишемией никогда не имели повышения максимальных средних скоростей кровотока свыше 120 см/с [91]. M.E. Baldwin, R.L. Macdonald и соавт. (2004) сообщили об одинаковой значимости раннего и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при ЦАГ, относительно развития неблагоприятных исходов у больных с АСАК [108].

На первый взгляд наличие прямого патогенетического пути: САК - ангиографически подтвержденный вазоспазм – церебральный инфаркт - неблагоприятный исход (смерть или инвалидизация) является очевидным и не требующим дальнейших исследований.

В таком случае, вероятно, ангиографический вазоспазм и/или образование ишемического инфаркта вследствие вазоспазма можно использовать в качестве прогностического маркера течения и исхода заболевания. Однако подробные количественные данные на каждом пункте этой цепочки отсутствуют. Недостаточно данных также

относительно сравнительной значимости раннего и отсроченного вазоспазма для течения и исхода заболевания у оперированных и не оперированных пациентов.

### **Цель исследования**

Оценить характеристики церебрального ангиоспазма, осложняющего течение аневризматического субарахноидального кровоизлияния и выявление факторов риска развития церебральной ишемии и неблагоприятных исходов заболевания.

### **Задачи исследования**

1. Сравнить частоту встречаемости клинических проявлений, течение и исходы церебрального ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-ангиографии, у больных в раннем и отсроченном периодах аневризматического субарахноидального кровоизлияния.

2. Сопоставить полученные данные с данными динамического мониторинга церебрального ангиоспазма при помощи транскраниальной ультразвуковой доплерографии. Оценить значимость диагностических методов в динамическом наблюдении церебрального ангиоспазма и его осложнений при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии.

3. Сравнить течение и исходы церебрального ангиоспазма, выявляемого клинически, рентгенологически и при проведении транскраниальной ультразвуковой доплерографии, в раннем и отсроченном периодах аневризматического субарахноидального кровоизлияния у оперированных и не оперированных пациентов.

4. Выявить наиболее значимые прогностические факторы, определяющие течение и исход заболевания у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В группе пациентов с ранним ангиографически подтвержденным ангиоспазмом частота развития отсроченной церебральной ишемии, образования ишемических инфарктов на КТ головного мозга, летальных исходов в полтора-два раза выше, чем в группе больных с АГ подтвержденным отсроченным ангиоспазмом.

2. КТ-АГ как метод диагностики церебрального ангиоспазма у больных с АСАК по сравнению с ТКУЗДГ и клиническим методом обладает большей прогностической ценностью в отношении развития ишемии головного мозга, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов заболевания (3 степень и выше по Glasgow Outcome Scale).

3. У умерших оперированных и не оперированных пациентов течение заболевания более часто осложнялось развитием раннего церебрального ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ, чем у выживших.

4. Наиболее значимыми факторами, влияющими на течение и исход заболевания у пациентов с АСАК, можно считать наличие ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ и ТКУЗДГ, и выявление ишемии головного мозга клинически и/или при проведении КТ головного мозга.

### **Научная новизна работы**

На основании ретроспективного исследования 140 пациентов, поступивших в нейрохирургический корпус ГKB № 40 с января 2004 по январь 2006 с верифицированным АСАК, автором был получен целый ряд важных результатов.

Описана частота встречаемости, клинические проявления, течение и исходы ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ у больных в раннем и отсроченном периодах АСАК и доказана значимость раннего ангиоспазма, подтвержденного при КТ-АГ.

Полученные данные сопоставлены с данными динамического мониторинга церебрального ангиоспазма, получаемого при помощи ТКУЗДГ.

Выполнено сравнение течения и исходов заболевания у оперированных и не оперированных пациентов с церебральным ангиоспазмом, выявляемым клинически, рентгенологически и при проведении ТКУЗДГ в раннем и отсроченном периоде АСАК.

Выполнено сравнение прогностической значимости клинических синдромов, выявляемых в первые сутки от начала развития АСАК.

Выделены наиболее значимые прогностические факторы, определяющие течение и исход заболевания у пациентов с АСАК.

### **Практическая значимость работы**

Определен комплекс необходимых и адекватных методов обследования больных с церебральным ангиоспазмом при АСАК.

Определена прогностическая ценность клинических синдромов, выявляемых в первые сутки от начала развития АСАК, различных сочетаний инструментальных методов диагностики церебрального ангиоспазма и его осложнений.

Установлены факторы риска развития церебральной ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с АСАК.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, в том числе 2 журнальных статьи в рецензируемых ВАК изданиях.

## **Апробация работы**

По материалам диссертации в 2008,2010 году сделаны сообщения на конференции «Поленовские чтения» в г. С.-Петербурге, конференции сотрудников нейрохирургической и неврологической службы МУ «Городская клиническая больница №40».

## **Внедрение в практику**

Результаты исследования внедрены в работу нейрохирургических отделений и ОАР нейрохирургического корпуса МУ «Городская клиническая больница №40» и ГОБУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер».

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация выполнена на 167 страницах и состоит из 5 глав, включая обзор литературы и 4 главы собственных наблюдений с обсуждением результатов, выводов и практических рекомендаций, снабжена 36 таблицами и 31 рисунком.

# **ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И МОНИТОРИНГА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОСПАЗМА ПРИ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКОМ СУБАРАХНОИДАЛЬНОМ КРОВОИЗЛИЯНИИ (обзор литературы)**

## **1.1.Патофизиологические механизмы развития церебрального ангиоспазма**

Частота возникновения инсультов в мире составляет около 200 случаев (в России 350-530) на 100 тыс. населения ежегодно [31]. Для США инсульт является третьей по частоте причиной смерти, для стран Европы – второй, для мегаполисов России – первой. Острые нарушения мозгового кровообращения имеют большое значение для общества: распространенность, тяжесть и быстрота течения заболевания, высокий уровень инвалидизации и смертности (Одинак М.М., 1998, 2005; Скворцова В.И., 2006; Скоромец А.А., 1998, 2007). Среди больных старше 25 лет заболеваемость и смертность увеличиваются примерно в 2-3 раза с каждым последующим десятилетием[44,65].

Через год после возникновения инсульта в отдельных странах умирают до 50% больных. Среди выживших до 80% остаются до конца жизни инвалидами, нуждающимися в посторонней помощи и финансовой поддержке государства (Гусев Е.И. с соавт., 1997, 2001, 2003; Скоромец А.А. с соавт., 1998; Одинак М.М. с соавт., 2002, 2005; Hankey G.J., 2002). В связи с этим заболевания, связанные с недостаточностью мозгового кровообращения, были выделены в самостоятельный раздел невропатологии – ангионеврологию, и эта проблема имеет в настоящее время чрезвычайно большое медицинское и социальное значение (Гусев Е.И., Скворцова В.И., 2001; Виленский Б.С. с соавт., 2002; Верещагин Н.В., 2002; Акимов Г.А., 2004). Это обусловлено широким внедрением в



клиническую практику новейших методов нейровизуализации (рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии, магнитно-резонансной спектроскопии, позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), которые позволили раскрыть и понять механизмы церебральной гемодинамики, изучить структуру, особенности кровотока и метаболизма мозга (Трофимова Т.Н., 1998; Вордлоу Д., 2000; Верещагин Н.В., 2002; Банникова Е.А., 2004; Ананьева Н.И., 2005; Grotta J.C., 1999).

Частота встречаемости АСАК по данным разных авторов составляет от 6 до 16 случаев на 100 000 населения [37,65]. Приблизительно 25% пациентов с АСАК погибают в течение первых 24 часов, около 45% - в течение первого месяца заболевания [49,65,72].

Ангиоспазм и ишемия мозга являются наиболее частыми и тяжелыми формами осложнений при разрыве аневризм головного мозга [27,64]. Первое описание сосудистого спазма было представлено А.Ескер и Р.А.Reimenshneider в 1951 году. Они же выдвинули гипотезу о том, что выявляемый с помощью ангиографии сосудистый спазм играет важную роль в течении заболевания. Активное развитие учения о вазоспазме началось с 70-х годов прошлого века одновременно с разработкой хирургического лечения аневризм в остром периоде АСАК. Внедрение компьютерной томографии (КТ) значительно расширило диагностические возможности при ишемии мозга, возникающей после разрыва аневризм. Среди отечественных исследователей большую роль в изучение спазма и ишемии мозга при АСАК сыграли А.И. Арутюнов (1986), М.А. Барон (1982), Г.Ф. Добровольский (1975), Ю.Н.Зубков (1983), Ю.А.Медведев (1983), В.П.Лебедев (1995), В.В. Крылов (1988-2001), С.А.Гусев (1999), А.С. Гусев (1998).

Согласно определению, данному В.В. Крыловым и соавт. (2000), сосудистый спазм включает в себя первоначальное сужение просвета артерий в ответ на АСАК, связанное с сокращением гладкомышечных

клеток (первые часы и сутки после разрыва аневризмы) и сужение просвета артерий, обусловленное воздействием сгустка крови и продуктов его распада, в основе которого лежат изменения структуры гладкомышечных клеток и эндотелия, развитие фиброза сосудистой стенки за счет изменения количества коллагена, пролиферации и миграции миофибробластов, а также качественное изменение коллагена миофибробластами. Некоторые процессы при сосудистом спазме могут быть описаны как воспалительные изменения в ответ на АСАК. Все описанные изменения приводят к сужению просвета артерий и последующей ишемии мозговой ткани. Наиболее часто в процесс вовлекаются артерии основания мозга, артерии исходящие из Виллизиева круга, реже пиальные артерии, выходящие на поверхность мозга [65]. Несмотря на попытки систематизации теоретических знаний о патогенезе спазма, до настоящего времени нет единого мнения о механизмах сужения просвета артерий (N.Kassel 1991 и соавт., J.Ohman и соавт. 1991) [65]. После попадания крови в субарахноидальное пространство из разорвавшейся аневризмы одновременно начинают происходить следующие процессы: свертывание крови, гемолиз эритроцитов; распад лейкоцитов и тромбоцитов; модификация (окисление, гидролиз, образование комплексов) компонентов крови; абсорбция на адвентициальной поверхности сосудов и проникновение (инфильтрация, имбибиция, транспорт) в стенку сосудов всех компонентов, находящихся в субарахноидальном пространстве. В результате этих процессов в спинно-мозговой жидкости появляется большое количество различных веществ (L. Brandt и соавт.1981; R.Chan и соавт.1984 ; E.Ellis и соавт.1977 и др.) [65].

R.Towart (1982), основываясь на результатах многочисленных исследований, в патогенезе сосудистого спазма выделил 3 группы факторов:

1-я группа - вещества, вызывающие сосудистый спазм (серотонин и его метаболиты, катехоламины, гистамин, ангиотензин, вазопрессин, простагландины и тромбокван А<sub>2</sub>;

2-я группа - вещества, которые могут способствовать развитию спазма артерий (продукты распада эритроцитов, тромбин, продукты распада фибриногена, простагландины, тромбоксан А<sub>2</sub>, гистамин, серотонин и калий);

3-я группа – факторы, усиливающие спазм за счет повышения чувствительности вазоконстрикторов сосудов мозга вследствие активации симпатической нервной системы, повышения содержания калия в ликворе, присутствия ангиотензина и продуктов распада фибриногена [65]. В последнее время к перечисленным факторам добавляют фактор роста, выделенный из активированных тромбоцитов (P.Gaetani 1997 и соавт.) и эндотелин (J. Alabadi и соавт.,1991; G.Hamann и соавт.,1993;G.Kraus и соавт.,1991 и др.). Фактор роста тромбоцитов представляет собой сильный митогенный фактор, который выделяется из активированных тромбоцитов и обладает вазоконстрикторными свойствами [65]. В исследованиях сосудосуживающего действия эндотелина на артерии головного мозга человека S. Papadopoulos и соавт. (1990), T. Asano и соавт.(1989) и R. Willette и соавт.(1990) доказали, что эндотелин дает интенсивный, дозозависимый сосудосуживающий эффект подобно другим сосудосуживающим веществам типа серотонина и простагландина F<sub>2</sub> – альфа [65,66]. Причиной сосудистого спазма может быть непосредственное воздействие оксигемоглобина на сосудистую стенку (I.Fox и соавт., 1983; N. Kassell и соавт., 1985; M.Mayberg и соавт., 1990 и др.) [65,66]. Оксигемоглобин в больших количествах присутствует в субарахноидальном пространстве после субарахноидального кровоизлияния и его интрацекальное введение приводит к развитию длительного спазма артерий у животных с экспериментальным АСАК (R.L. MacDonald, B.K.A. Weir 1991) [65,66].

В течение долгого времени было известно, что радиологическая выраженность кровоизлияния (т.е. толщина сгустка, объем кровоизлияния и др.) коррелирует с риском развития ангиоспазма [27,46]. Однако при наблюдении за пациентами неоднократно отмечали, что при одинаковых радиологических характеристиках, отсутствии значимых различий по полу, возрасту, расе, медицинским показателям у одних пациентов развивался только ангиографический вазоспазм, а у других и ангиографический и клинический. Этот парадокс можно было бы объяснить различием определенных вазорегуляторных или вазореактивных генов. Одним из возможных кандидатов является ген, ответственный за синтез endothelial nitric oxide synthase –T -786 C (Khurana и др. 2004). Подобный генетический полиморфизм в популяции, не являющийся результатом отдельных мутаций, характерен и в отношении коронарных артерий [65,66].

Редукция мозгового кровотока в результате ангиоспазма приводит к развитию острой церебральной ишемии. Как известно, в норме мозговой кровоток составляет 50-55 мл в минуту на 100 грамм вещества мозга. Весь запас питательных веществ экстрагируется из крови. При этом из крови экстрагируется 50% кислорода и 10% глюкозы. Очень большой объем вырабатываемой энергии направляется на поддержание энергетического метаболизма, а остальная часть расходуется на высвобождение и функционирование нейромедиаторов и клеточных структур мозга[65].

В настоящее время достаточно хорошо изучены критические уровни мозгового кровотока. Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока осуществляются в соответствии с уровнем артериального давления. Существуют также метаболический и нейрогенный контроль регуляции, что обеспечивает в итоге поддержание и постоянство перфузионного давления в артериях головного мозга. Это очень важно для функционирования головного мозга. Но там, где есть редукция и ограничение кровотока, снижается его тканевый объем. Выделяют

несколько степеней критических уровней реакции тканей головного мозга на это снижение.

При первом уровне снижения (кровоток менее 50 мл/100 грамм ткани мозга/мин), происходит снижение синтеза белков и экспрессии генов.

При втором уровне происходит активация анаэробного гликолиза, увеличение экстракции из крови лактата, развитие лактацидоза вплоть до развития токсического отека мозга. Второй уровень наблюдается при глубокой ишемии мозга (снижение объемного кровотока до 30 мл/100 грамм ткани мозга/мин) и она уже становится значимой при данной патологии.

Третий уровень (снижение объемного кровотока до 20 мл/100 грамм ткани мозга/мин) наиболее изученный, при этом отмечается дестабилизация клеточных мембран, нарушения каналов ионного транспорта, высвобождение избыточно возбуждающих нейротрансмиттеров[72].

Особое значение при этом придается глутаматному выбросу. В настоящее время хорошо изучен химический каскад, который развивается при любой степени ишемии в большей или меньшей степени. С ишемией связаны нарушения поступления кислорода и глюкозы. В результате происходит деполяризация клеточных мембран, выброс, высвобождение глутамата, активация МДА-рецепторов, активация кальциевых каналов. Далее происходит увеличение внутриклеточного калия, активация ферментов, синтез окиси азота и образование свободных радикалов, В результате этих звеньев и при выраженных нарушениях возникает необратимая клеточная смерть или апоптотическая деполяризация нейронов. Ишемический отек мозга возникает в результате повреждения клеточной мембраны и внутриклеточного накопления ионов натрия, хлора и ацидоза. Он начинается уже через несколько часов после начала развития ишемии головного мозга, достигает максимума на 2-4-й день и

регрессирует в течение 7-14 дня. При длительной ишемии мозга происходит истощение антиоксидантных систем и накопление продуктов перекисного окисления липидов. Таким образом, основными причинами клеточного повреждения мозга являются, так называемые медиаторы смерти нейронов. Это образование свободных радикалов и накопление продуктов перекисного окисления липидов и внутриклеточная гиперкальциемия [14,19,79,65,66].

Имеется несколько уровней, с которыми связано повреждающее действие ишемии. Зона ишемии представляет собой образование ядерной зоны. Ядерная зона — это фактически зона, которая содержит в себе необратимые повреждения нейронов, с необратимым механизмом восстановления. В этих нейронах происходит апоптотическая деполяризация клеточных мембран, как правило, кровотока в этих ядерных зонах снижается до 10 и ниже мл на 100 грамм ткани мозга в минуту. В ядерной зоне, которая не восстанавливается, происходит необратимое нарушение функции. Зону окружает зона ишемических “полутеней”. Это нейроны, которые имеют функциональные нарушения, пока еще не структурные. При благоприятных условиях, восстановлении кровотока и метаболизма нейроны в этой зоне могут восстанавливать свои функции. Возникновение ишемической “полутени” имеет сложный механизм. Существует два уровня кровотока. Один критический уровень кровотока характерен для биоэлектрической активности клетки, он составляет 20мл/100 грамм ткани мозга/мин.[65]. Вторым критическим уровнем относится к ионным клеточным насосам и поддержанию клеточного гомеостаза и равняется 15мл/100 грамм мозга/мин.[65]. Клетки с объемным кровотоком, находящиеся между двумя этими уровнями, образуют ишемические полутени. Функция клеток временно приостановлена, нарушена, но структурных необратимых повреждений еще нет. При лечении ишемии мозга происходит борьба за восстановление функции этой зоны ишемических “полутеней”. Зона кровотока ишемических

“полутеней” имеет мозаичный характер без плотного зонального различия. Это связано с особенностями микроциркуляции, местной редукции кровотока, реологических свойств крови. На первое место выступают нарушения микрогемодициркуляции, закупорка микротромбами, артерий, капилляров и других микрососудов, что объясняет особенности мозаичного характера ишемических полутеней. Вслед за восстановлением кровотока, особенно если окклюзия была весьма длительной — больше нескольких минут, а если и часов, то возникает каскад патологических феноменов, связанный с реперфузией. Кровоток поступает в зону ишемизированной артерии, с повышенной проницаемостью сосудистой стенки. Это вызывает свой комплекс патогенетических механизмов, который также необходимо учитывать [17,29,119].

## **1.2. Клиническое значение ангиоспазма для течения субарахноидального кровоизлияния. Прогноз развития и исхода вторичной ишемии при ангиоспазме**

Сужение артерий может приводить к критическому снижению локального мозгового кровотока и развитию ишемии мозга с соответствующими клиническими проявлениями. Появление ранее отсутствовавшего неврологического дефицита спустя несколько суток после субарахноидального кровоизлияния, не связанного с иными структурными или метаболическими повреждениями получило обозначение «клинического» или «симптомного» вазоспазма или «отсроченного неврологического дефицита» [93]. Клинический вазоспазм отмечается на 4-12-е сутки после кровоизлияния, как правило, через сутки после того, как отмечена максимальная выраженность ангиографического вазоспазма [65]. Вероятность того, что ангиографический вазоспазм приведет к появлению клинического церебрального вазоспазма определяется:

- локализацией, выраженностью и протяженностью сужения сосудов;
- состоянием коллатерального кровоснабжения пораженного сосудистого бассейна;
- уровнем церебрального перфузионного давления;
- реологическими факторами [72].

Церебральный ангиоспазм условно классифицируют на 3 типа: субангиографический, ангиографический и клинический.

Субангиографический вазоспазм - это спазм, который актуально существует на физиологическом уровне, но не может быть обнаружен стандартными визуализационными методиками, например, если степень сужения не велика или в спазм вовлечены артерии, ангиографическое исследование которых представляет технические трудности.

Ангиографический вазоспазм может быть зарегистрирован при выполнении стандартного ангиографического исследования. Ангиографический вазоспазм может иметь разную клиническую выраженность. Причины этого неизвестны, возможно, имеет значение разная толерантность индивидуумов к степени сужения артерий (возможно, генетически обусловленная) или различия коллатерального кровообращения. Клинический вазоспазм может быть диагностирован при физикальном исследовании пациента [27,44,65].

Первые клинические признаки ангиоспазма у большинства больных появляются на 3-4 сутки после разрыва аневризмы и достигают максимума на 7-11-е сутки заболевания [65]. По данным К. Sano и J.Saito (1980), ангиоспазм является причиной ухудшения состояния на 1-6 сутки после кровоизлияния у 18% больных, на 7 -14-е сутки - у 73,2% и позже 2 недель - у 80,6%. При этом у 85% больных со спазмом отмечается нарушение сознания, у 59% двигательные нарушения и у 35%-психические расстройства [65]. Клинические проявления спазма обусловлены возникновением ишемии головного мозга. Выделены два типа начала клинических проявлений ангиоспазма - прогрессивный и



апоплектиформный. Первый тип развития спазмогенной ишемии возникает чаще у больных с компенсированным и субкомпенсированным состоянием в ранние сроки геморрагического периода, а основным признаком нарастания ишемии является постепенное углубление расстройств сознания на второй неделе заболевания, в течение 3-5 дней. Общим для таких пациентов является отсутствие выраженной внутричерепной гипертензии и массивная примесь крови в ликворе в первую неделю заболевания или резкая его ксантохромия в последующие две недели [62,65,72]. Быстрый или апоплектиформный тип развития ишемии головного мозга отмечен у больных с суб- и декомпенсированным состоянием в более поздние сроки геморрагического периода. Углубление общемозговой и очаговой неврологической симптоматики у таких пациентов развивается в течение минут или часов, что часто служит поводом для предположения о развитии повторного кровоизлияния из аневризмы. Наблюдается значительная степень углубления неврологической симптоматики при быстром темпе развития ишемии мозга. При этом у них не отмечается значительного повышения ликворного давления [62,72].

При спазмогенной ишемии головного мозга ведущими в клинической картине заболевания являются признаки поражения ствола головного мозга и подкорковых структур. Причиной этого могут послужить особенности церебрального кровоснабжения. Одна из них заключается в том, что указанные структуры кровоснабжаются короткими ветвями магистральных артерий, которые имеют небольшой диаметр. В условиях сужения магистральных сосудов, короткие ветви оказываются вовлечены в патологический процесс за счет сужения их начального отрезка в отечной стенке магистрального сосуда, что нарушает кровоток в них [60,72].

В сроки от 8 до 14 суток после кровоизлияния у большинства больных тяжесть состояния обусловлена уровнем и степенью

выраженности поражения ствола головного мозга вследствие постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии, которая развивается в коротких перфорирующих ветвях артерий, питающих ствол мозга [62]. Описаны пять синдромов нарушения кровообращения в бассейнах этих сосудов [62]:

- гипоталамический,
- диэнцефально - мезэнцефальный,
- мезэнцефально - диэнцефальный,
- диэнцефально – мезэнцефально - бульбарный,
- мезэнцефально - бульбарный.

Более благоприятные исходы геморрагического периода и результаты лечения отмечены при развитии первых двух синдромов [62].

Другой особенностью мозгового кровообращения, влияющей на клинические проявления ангиоспазма, следует считать разные условия коллатерального кровоснабжения в длинных и коротких ветвях магистральных сосудов мозга. Считается, что спазму подвержены только магистральные сосуды, располагающиеся в базальных цистернах мозга, так как именно здесь на их стенку воздействуют биогенные вещества из сгустков крови, окружающих сосуды после кровоизлияния. Длинные ветви этих сосудов за пределами базальных цистерн окружены мозговым веществом, на них не влияют факторы, ответственные за развитие спазма. Здесь возникает меньше препятствий развитию коллатерального кровообращения, если спазм не распространился на все сосудистые бассейны головного мозга. Возможностей для нарушения кровообращения в коротких ветвях значительно больше, а последствия недостаточности кровообращения в них более серьезны, так как при этом развивается ишемия наиболее важных в функциональном отношении мозговых структур [65].

К. Kohlmeier и соавторы (1979) показали корреляционную зависимость между мозговым кровотоком и наличием и выраженностью

ангиоспазма у больных с АСАК. Так, без ангиоспазма среднее значение регионарного мозгового кровотока составило 47,82 мл/100 г в минуту, очаговая неврологическая симптоматика была зарегистрирована у 7% больных, при умеренном спазме эти показатели составили -34,8 мл/100 г в минуту и 16% соответственно, при тяжелом спазме - 23,7 мл/100 г в минуту и 42% соответственно. W. Powers и соавторы (1985) показали, что снижение мозгового кровотока до 11,7 -12 мл/100 г в минуту является признаком стойкого необратимого ишемического поражения мозговой ткани, обусловленного спазмом [65,66].

Часть исследователей считает, что снижение регионарного мозгового кровотока в зоне спазмированной артерии чаще соответствует неврологической симптоматике. В то же время В. Mickey и соавторы (1984) показали, что диффузное снижение регионарного мозгового кровотока в обоих полушариях не сопровождается неврологическими выпадениями [46,65,66]. G. Gerand и соавторы (1984) при исследовании корреляции ангиоспазма при АСАК и регионарного мозгового кровотока у 50 больных не выявили четкой зависимости между выраженностью спазма и изменениями церебрального кровотока. По их мнению, посредством сравнимых методов - церебральная ангиография и определение регионарного мозгового кровотока ингаляционным методом с использованием ксенона - исследуют разные аспекты. Ангиография главным образом показывает состояние базальных и корковых артерий, а ингаляционный метод исследования кровотока с ксеноном - состояние перфузии мозговой ткани. Именно поэтому локализация спазма и ишемических изменений мозга может быть различной. Но по их данным также сужение просвета артерии более чем на 80% приводит к уменьшению перфузии мозговой ткани [46].

В возникновении и развитии церебрального ангиоспазма при АСАК имеются определенные закономерности. Вазоспазм вызывает ряд морфологических и функциональных изменений в сосудах мозга и

мозговой ткани, а вызванное им ишемическое поражение головного мозга является одним из наиболее тяжелых осложнений острого периода заболевания и влияет на выбор хирургической тактики. По данным кооперативного исследования 68 нейрохирургических центров 16 стран у 33,5% из 3446 больных с разрывом аневризм церебральный ангиоспазм явился основной причиной ухудшения состояния или летальности [65]. По данным N.Kassel и J.Tomer (1984) ангиоспазм является причиной смерти или ухудшения состояния 14-15% больных, поступающих в нейрохирургические отделения [66].

Использование термина «сосудистый спазм» нуждается в пояснении. В.В.Крылов и соавт.(2001) определяют сосудистый спазм как сужение просвета артерий при АСАК, выявляемое с помощью церебральной ангиографии. Сосудистый спазм, определяемый с помощью ангиографии и сопровождающийся неврологическими расстройствами, относится к так называемому симптоматическому спазму. Многие зарубежные авторы считают целесообразным выделение терминов «ранний вазоспазм» (ультраранний вазоспазм, острая церебральная вазоконстрикция или острый артериальный спазм) для обозначения сосудистого спазма, выявляемого при ангиографии в течение первых 48 часов после разрыва аневризмы и «отсроченный церебральный вазоспазм» для определения сосудистого спазма, который возникает от 4 до 14 дня после АСАК [98,110,112]. Понятие «симптоматический спазм» в литературе часто используется попеременно с понятиями «отсроченный ишемический неврологический дефицит» и/или «отсроченная церебральная ишемия». Последнюю наиболее целесообразно использовать для определения обратимого или стойкого неврологического ухудшения и /или образования церебрального инфаркта вследствие подтвержденного вазоспазма.

Woertgen и соавт.(2006) определили отсроченную церебральную ишемию как новый инфаркт на КТ-сканах, которого не было при поступлении или в пределах одного дня после проведения оперативного

лечения [98]. Claassen и др.(2006) определили отсроченную церебральную ишемию как необъяснимое иначе клиническое ухудшение и/или новый инфаркт на КТ-сканах, которого не было сразу после начала лечения разорвавшейся аневризмы [11].

Образование церебрального инфаркта вследствие вазоспазма – радиологический диагноз, при постановке которого следует исключить другие причины (в т.ч. энцефаломалицию при ВЧГ, осложнения ЦАГ или эндоваскулярного лечения – артериальную окклюзию или тромбоэмболию, осложнения хирургического лечения, полученные в результате тракции мозга, временного наложения клипсы/зажима и др.) [150,153,154].

На первый взгляд наличие прямого патогенетического пути: АСАК-ангиографически подтвержденный вазоспазм – церебральный инфаркт – неблагоприятный исход (смерть или инвалидизация) является очевидным и не требующим дальнейших исследований. В таком случае, вероятно, ангиографический вазоспазм и/или образование ишемического инфаркта вследствие вазоспазма можно использовать в качестве прогностического маркера течения и исхода заболевания. Однако подробные количественные данные на каждом пункте этой цепочки отсутствуют. Недостаточно данных также относительно сравнительной значимости раннего и отсроченного вазоспазма для течения и исхода заболевания у оперированных и не оперированных пациентов.

### **1.3. Критерии диагностики ангиоспазма**

Для оценки тяжести состояния больных при субарахноидальном кровоизлиянии, в том числе при осложненном его течении, обычно используется классификация W.Hunt и R.Hess либо шкала, предложенная Всемирной ассоциацией нейрохирургов (WFNS) [30]. Степень тяжести состояния больных по классификации W.Hunt и R.Hess сопоставима с показателями шкалы комы Глазго [12,30]. Всемирной ассоциацией

нейрохирургов (WFNS) была предложена универсальная шкала тяжести состояния при АСАК, которая основана на классификации W.Hunt и R.Hess, шкале комы Глазго и наличии или отсутствии двигательных нарушений (У. Мопеале и I. Meissner, 1998). Ее создание было обусловлено необходимостью стандартизации данных для оценки результатов обследования, консервативного и оперативного лечения больных с САК, прогноза исхода заболевания и проведения других медицинских программ по проблеме АСАК[12]. В первые 2 недели после разрыва аневризмы ангиоспазм был выявлен у 50% больных со 2 степенью тяжести состояния по шкале W.Hunt и R.Hess, у 57% с 3 степенью, у 81 % с 4 степенью и у всех больных, тяжесть состояния которых соответствует 5 степени по шкале W.Hunt и R.Hess.[65]. Считается, что ангиоспазм определяет более тяжелое течение заболевания в течение первых 14 суток после АСАК. У больных с более тяжелым течением заболевания тем же автором отмечено увеличение частоты распространенного спазма, охватывающего 7-9 сегментов артерий. Так, спазм 7-9 сегментов у больных со 2 степенью тяжести состояния по шкале W.Hunt и R.Hess встречается в 3% случаев, у больных с 3 степенью - в 14% и у больных с 45 степенью - в 25%. При развившемся спазме нарушения сознания различной степени выраженности отмечаются у 70% больных, очаговая симптоматика - у 63%, стволовая симптоматика - у 61 % больных [65]. Однако в остром периоде АСАК при разрыве артериальной аневризмы часто сопровождается не только ангиоспазмом, но и интравентрикулярным кровоизлиянием или образованием внутримозговой гематомы. Поэтому четко выделить клиническую картину ангиоспазма и объяснить только им тяжесть состояния у таких пациентов не всегда возможно. По данным В.В. Лебедева и соавторов (1986) тяжесть состояния больных в первые сутки от разрыва аневризмы определяется не столько ангиоспазмом, сколько массивностью АСАК, наличием интравентрикулярного или паренхиматозного кровоизлияния, а на 4-7 сутки и особенно на второй

неделе от развития АСАК тяжесть состояния зависит в основном от наличия церебрального ангиоспазма [36,37]. По данным A.Gerand и соавторов (1984), M.Jomin (1984), N.Kassel и соавторов (1985), A.Kaye и соавторов (1984) распространенность и локализация ангиоспазма не всегда соответствуют его клиническим проявлениям. В 30-40% случаев возможно бессимптомное течение спазма, что, возможно, объясняется наличием адекватного регионарного кровообращения, а также развитием компенсированной ишемии мозга или очагов ишемии в «немых» зонах головного мозга [40]. Различия в выявляемости ангиоспазма зависят от методики оценки сужения просвета артерии, сроков и количества повторных исследований. В большинстве исследований методом «золотого стандарта» для диагностики церебрального ангиоспазма называют церебральную ангиографию. Ангиографический вазоспазм оценивают или по количеству участков артерии, охваченных спазмом (В.В. Крылов, 1994; Б.М. Никифоров, 1983; Т. Koike и соавторы, 1980; K.Sano и I.Saito, 1980), или по степени сужения артерий (А.Г. Захаров, В.В. Крылов, 1993; А.Н. Коновалов, 1973; I.Saito, 1979), что затрудняет точную количественную и качественную оценку спазма. Этим объясняется разброс в выявляемости вазоспазма у разных авторов от 12 до 85% [34,36].

C.Fisher и соавт. в 1980 году выделили критерии для определения и оценки ишемических процессов, возникающих в мозговой ткани в результате ангиоспазма, и предложили КТ–классификацию кровоизлияний при разрывах аневризм:

- признаки кровоизлияния не определяются;
- выявляется диффузное базальное кровоизлияние с толщиной сгустков крови не более 1 мм-1 тип изменений;
- выявляются сгустки крови толщиной более 1 мм - 2 тип изменений;
- определяются внутримозговая гематома или кровоизлияние в желудочки без или в сочетании с диффузным субарахноидальным кровоизлиянием – 3 тип изменений.

При 3 типе КТ- изменений ангиоспазм развивается в 100% случаев, а ишемические изменения - в 23% [44,65,118,119]. По данным J. Kistler и соавт. при 1 типе КТ –изменений ангиоспазм развивается в 57% наблюдений , а ишемия мозга –в 25% , при 2 типе- соответственно в 91% и 95%, при 3 типе- в 50% и 0% соответственно [65,119].

А.М. Neidech и соавторы (2009) предложили следующую классификацию церебральных инфарктов вследствие вазоспазма при АСАК, выявляемых на КТ головного мозга:

1. по количеству: одиночные и множественные;
2. по локализации: глубоких отделов, кортикальные и комбинированные.

По утверждению этих авторов применение данной классификации может дать прогностическую информацию: наихудший функциональный исход наблюдался у пациентов с комбинированными глубокими и кортикальными инфарктами [144].

В.Крылов и соавторы (1988) предложили способ оценки ангиоспазма в зависимости от распространенности и степени сужения артерий:

1 тип - невыраженный и нераспространенный - степень сужения артерий менее 50% от нормального диаметра артерии, спазм распространяется не более чем на 1-2 сегмента артерии (наблюдается в 28% случаев);

2 тип - выраженный и нераспространенный - сужение артерий на 50% и более, спазм распространяется на 1-2 сегмента (27%);

3 тип - невыраженный и распространенный - степень сужения артерии менее 50%, спазм распространяется на 3 сегмента и более (21%)

4 тип - выраженный и распространенный - сужение артерии на 50% и более, спазм распространяется на 3 сегмента и более (24%).

Предложенный способ оценки хирургического спазма позволяет определять хирургическую тактику на фоне спазма с учетом его



распространенности и степени сужения артерий. Выявляемость спазма по данной методике составляет 63% [65].

Вышеописанные способы основаны на оценке только артерий обоих каротидных бассейнов. Но спазм может распространяться и на артерии вертебробазилярного бассейна. При интегральной оценке спазма артерий каротидного и вертебробазилярного бассейнов о его распространенности можно судить уже с учетом состояния 9 базальных сегментов магистральных артерий головного мозга: М1(справа и слева), А1(справа и слева), супраклиноидной части внутренней сонной артерии (справа и слева), Р1 (справа и слева), а также дистальной части базилярной артерии. Ангиографическая выявляемость спазма в первые 2 недели после разрыва аневризмы по этой методике по данным В.В. Крылова (1994) составляет 72,5% [36].

R. Aaslid и др. в 1984 году и R.W. Seller с соавт. в 1986 году показали возможности ТКУЗДГ в диагностике ангиоспазма [72,73]. Церебральный ангиоспазм стал первой областью клинического проявления ТКУЗДГ. Основным диагностически значимым признаком спазма служит сочетание значительного возрастания ЛСК в пораженном сосуде с резким снижением показателей пульсатильности, вызванным компенсаторной периферической вазодилатацией, и грубое нарушение доплерографического спектра. Наиболее важным в диагностическом отношении являются: абсолютный уровень ЛСК (80-120 см/с - легкий спазм, 120-200 см/с – выраженный, 200-240 см/с- критический спазм); соотношение скорости кровотока а интра -и экстракарниальных сосудах (индекс Линдегаарда на стороне спазма обычно превышает 3,0), отражает степень гемодинамической значимости поражения; показатели реактивности в заинтересованном сосудистом бассейне, свидетельствующие о компенсаторном резерве. Наиболее достоверной является диагностика спазма СМА вследствие бедности путей окольного кровоснабжения, особенностей локализации поражений. Чувствительность

ТКУЗДГ при аневризматическом кровоизлиянии по данным некоторых авторов составляет 93,1 %.[73].

#### **1.4. Инструментальные возможности в диагностике и мониторинге ангиоспазма и в прогнозировании исходов заболевания у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием**

##### **1.4.1. Церебральная ангиография**

Ангиоспазм (АС) развивается почти у всех пациентов переносящих АСАК [66]. Ангиографический вазоспазм, выявляемый при церебральной ангиографии, наиболее часто диагностируется на 7 сутки после эпизода кровоизлияния и может сохраняться от нескольких дней до 3 недель [46]. Частота АС при АСАК, выявляемого ангиографически, колеблется по данным разных авторов от 12-15% до 60-74% [137]. В среднем в течение первой недели заболевания АС выявляется у 42% больных, на второй неделе - у 66%, на третьей неделе - у 48%[65]. В диагностике артериальных аневризм и ангиоспазма при АСАК в качестве «золотого стандарта» использовалась рентгеновская церебральная ангиография и ее разновидности: дигитальная субтракционная ангиография или трехмерная ротационная ангиография. Достоинством этого метода является высокая разрешающая способность и естественное распространение рентгеноконтрастного вещества в просвете сосуда с возможностью покадровой съемки процесса его прохождения по сосудистому руслу. По мнению большинства авторов, катетеризационная ангиография продолжает оставаться манипуляцией, сопряженной с реальным риском тромбоэмболических осложнений, интимальных или тотальных расслоений сосудистой стенки [46]. Летальность при церебральной ангиографии составляет 0.01% [46,47]. Риск развития стойкого

неврологического дефицита от 0.1% до 1.0% [46]. По мнению Свистова Д.В. и соавт.(2002), которые провели ретроспективный анализ 1201 ангиографии 16,8% аналоговых и 2,1% цифровых ангиографических исследований завершились неудачно: ожидаемое диагностическое заключение либо не было получено в должном объеме, либо досталось ценой осложнений. Приведенные данные в целом соответствуют мировой статистике. Подобные результаты в свете возможностей современного минимально инвазивного диагностического комплекса более не позволяют рассматривать катетеризационную ангиографию в качестве универсального «золотого стандарта» диагностики сосудисто-мозговой патологии [46].

#### **1.4.2. Компьютерная томография, компьютерная и магнитно-резонансная ангиография**

Проблема сосудистых заболеваний головного мозга занимает центральное место среди наиболее актуальных проблем здравоохранения [38,65]. На современном этапе развития ангионеврологии возрастает значение новейших исследовательских и диагностических методов, позволяющих изучать структуру, кровообращение, метаболизм и функции мозга в клинических условиях. К таким методам относятся рентгеновская компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронная эмиссионная томография, компьютеризированные радиоизотопные методы количественного определения мозгового кровотока, ангиография и ультразвуковая локация церебральных сосудов. В настоящее время КТ является одним из наиболее информативных методов диагностики сосудистых заболеваний головного мозга, что позволяет определять локализацию, размеры (объем) и характер очага поражения при исследовании нарушений мозгового кровообращения с точностью 90-100% [Труфанов Г.Е., Фокин В.А.,2005]. Применение КТ

головного мозга позволяет установить связь между характером АСАК и выраженностью клинических и ангиографических проявлений ангиоспазма. Наиболее распространенной КТ-классификацией кровоизлияния при разрывах аневризм является приведенная выше на странице 30 классификация С. Fisher (1980) [65,119].

Магнитно-резонансная томография существенно расширяет и дополняет диагностические возможности КТ. Преимуществом МРТ является возможность прижизненного раннего распознавания малых глубинных (лакунарных) инфарктов головного мозга, а также мелких очагов нарушений мозгового кровообращения в стволе мозга [Кротенкова М.В. и соавт., 2005]. По данным, полученным А.Pasqualian (1985), Т. Koike (1980) локализация кровоизлияния по данным КТ тесно коррелировала с зоной ишемии мозга [65]. Инфаркт мозга как исход церебрального ангиоспазма выявляют в 20-50% случаев субарахноидального кровоизлияния. Значимым фактором риска развития инфаркта является сужение диаметра артерий более чем на 30% [65]. Среди погибших пациентов частота инфаркта мозга еще выше и составляет 69-77% [65]. По данным В.В. Крылова, С.А. Гусева и др. (2001) ишемическое поражение мозговой ткани, наблюдаемое на КТ в виде областей пониженной плотности, встречается в 64.3%. Ишемические осложнения реже наблюдаются в первые 3-е суток после разрыва аневризмы и наиболее часто встречаются в конце 2-ой недели, что соответствует динамике ангиоспазма: в первые 3 суток после АСАК ишемия мозга выявляется в 49% наблюдений, на 4-7-е сутки – в 64%, на 8-10-е сутки – в 81% , на 11-14-е сутки и позже – в 86% наблюдений [65].

Метод бесконтрастной КТ позволяет определить характер локализацию и величину инфаркта мозга. При этом характер инфаркта выявляется в течение 1-2 суток, а локализация и величина очага на томограммах оказываются максимально адекватными в период после 14-30 дней с момента нарушения мозгового кровообращения.

Вопрос эффективности использования КТ в диагностике ишемического инсульта хорошо изучен и ему посвящено достаточное количество публикаций. Однако среди ученых нет единой точки зрения относительно возможностей КТ в ранней диагностике ишемического инсульта [46]. В эволюции инфарктов мозга выделяют основные четыре стадии или фазы, которым соответствуют определенные комплексы структурных изменений, обуславливающие проявление и динамику КТ и МРТ – признаков, изложенных во многих исследованиях. В первой стадии (начальной), или клинической, на компьютерных и магнитно-резонансных томограммах изменений не выявляется. В этот период нет четких критериев структурных изменений. Результаты исследований, обобщенных Американской ассоциацией неврологов и группой экспертов ВОЗ (1991), свидетельствуют о возможности обнаружения четких признаков инфаркта уже в первые 6-12 часов с момента развития ишемического инсульта или возможности исключить геморрагию. Некоторые авторы [46,50] считают, что патологические изменения на компьютерных томограммах можно выявить через 3-6 часов от начала процесса.

В отечественной и зарубежной литературе имеются сообщения о ранних признаках церебрального инфаркта, обнаруженных в первые 3 часа от начала ОНМК, среди которых авторы выделяют: ухудшение визуализации островковой извилины, исчезновение нормальных очертаний лентиформного ядра, отсутствие дифференцировки серого и белого вещества, сглаженности корковых извилин. В некоторых случаях, как самый ранний признак инсульта, удается увидеть тромбоз в сосуде в виде структуры с повышенной плотностью [13,15,16,37,74,77,86,99,106].

Вторая стадия эволюции инфаркта мозга является стадией нарастания процессов ишемии, некроза и отека мозговой ткани, она развивается в период от 10-20 часов до 8-9 суток. В эти сроки морфологические изменения в области инфаркта определяются на

компьютерных томограммах в виде снижения плотности ткани головного мозга (гиподенсивная стадия) [47]. Нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитие выраженного отека, в этом период, затрудняет выявление истинных границ некроза. В третью стадию организации инфаркта мозга, продолжающуюся от 9 до 21 дня развиваются процессы резорбции и репарации в зонах некроза мозговой ткани. В третьей стадии при КТ – обследовании нередко отмечается изоденсивное состояние зоны инфаркта – «эффект затуманивания», которое по данным разных авторов может продолжаться от 8-9, 12-14 дней до 42 дней. Данный симптом зачастую является причиной недооценки размеров инфаркта. В течение 15-21 дня на компьютерных томограммах вновь появляется снижение плотности (гиподенсивное состояние), что обусловлено увеличением количества нейтральных липидов. В этот период формируется и постоянно наблюдается феномен накопления контрастного вещества в зоне инфаркта, как правило, в коре, реже в базальных ядрах, отражая основную локализацию процессов репарации совпадая с активным новообразованием сосудов в этих зонах. Возникновение именно в эти сроки множественных диапедезных кровоизлияний в некротизированную ткань в зонах активной репарации (в участках пограничных отделов инфаркта) также свидетельствует о нарушении проницаемости новообразованных сосудов. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера сопряжено с повышенным риском вторичных геморрагий. Четвертая стадия – стадия формирования полости (постинфарктной кисты) или формирования глиозных изменений. Она начинается спустя 1-2 мес., а иногда и позже от момента ОНМК. Четвертая стадия эволюции средних инфарктов характеризуется прогрессирующим снижением плотности, до значений, приближающихся к показателям спинномозговой жидкости, с четким отграничением гиподенсивной зоны [47,54].

До последнего времени традиционным и наиболее информативным методом диагностики патологии магистральных артерий головы и интракраниальных сосудов являлась дигитальная субтракционная ангиография. Однако, инвазивность метода, лучевая нагрузка, получение изображений лишь в 2-х плоскостях и существенный (1-4%) риск развития серьезных осложнений ограничивают его использование в клинике [47].

Ситуация принципиально изменилась в последние годы в связи с внедрением в практику новых неинвазивных методов ангиовизуализации – КТ-ангиографии (КТА) и МР-ангиографии (МРА). КТА и МРА являются конкурирующими методами, поэтому в конкретной ситуации предпочтение отдается одному из них в зависимости от предполагаемого уровня поражения. Проведенные ранее исследования касаются отдельных аспектов патогенеза, клиники и диагностики ишемических нарушений мозгового кровообращения [83,84,100,101,102,109,127,134,140].

Спиральная компьютерно-томографическая ангиография (СКТА) позволяет получать диагностическую информацию о характере сужения и состоянии сосудистой стенки, о патологической деформации сонных артерий. При СКТА возможен расчет степени сужения сосуда по площади остаточного просвета сосуда и по его диаметру. Недостатками СКТА является плохая визуализация тандемных поражений сонных артерий, отсутствие возможности выявления коллатерального кровотока, лучевая нагрузка и необходимость внутрисосудистого введения большой дозы контрастного вещества для визуализации просвета артерии [47]. В зарубежных изданиях в течение последних 8-10 лет опубликованы результаты множества исследований, сравнивающих диагностические возможности КТ-ангиографии, МР-ангиографии, ТКУЗДГ и дигитальной субтракционной ангиографии в определении церебрального вазоспазма у пациентов с острым субарахноидальным кровоизлиянием на 5-10 сутки от начала развития заболевания [86,91,98,99,105,106,107,108,109, 141,142,148,165,167,168,175].

По данным G.B. Anderson, R. Ashforth и соавторов (2000) совпадение КТ- АГ и ЦАГ было больше при отсутствии спазма (92%) и при наличии тяжелого спазма (100%), чем для легкого (57%) или умеренного спазма (64%). Наиболее точной КТ-АГ была при отсутствии спазма или при наличии тяжелого спазма проксимальной локализации (96% и 100%, соответственно); и менее точной (90% и 95%, соответственно) при мягком или умеренном спазме проксимальной локализации. Для дистальной локализации точность КТ-АГ при отсутствии спазма, наличии легкого, умеренного и тяжелого спазма была 78%, 81%, 94% и 100% , соответственно [84].

Также относительно КТ-ангиографии ряд авторов сообщает о наличии полного совпадения с данными ЦАГ относительно локализации и степени спазма в среднем в 86% случаев с коэффициентом корреляции 0.757 ( $p < 0.001$ ) . Результаты были выше при отсутствии ангиоспазма (92%) и при наличии выраженного ангиоспазма (100%), чем при легком (57%) и умеренном спазме (64%) [84,100,101,102,109]. КТ-ангиография позволяет выявить ангиоспазм при разрыве артериальной аневризмы на 5-11-е сутки [47].

Выполнение КТ – ангиографии перед рентгеноконтрастной ангиографией по данным литературы снижает потребность в выполнении инвазивного исследования на 20-80 % и снижает суммарный риск внутригоспитальных осложнений [47]. К несомненным достоинствам КТ-ангиографии следует отнести малоинвазивность, возможность проведения у тяжелых больных, высокое пространственное разрешение, возможность получения трехмерных моделей, интракраниальных сосудов, неограниченное число проекций, короткое время исследования, отсутствие артефактов от кровотока, меньшую стоимость контрастных веществ (по сравнению с МРТ), возможность обследования больных с противопоказаниями для МРТ. Метод дает возможность получить важную для нейрохирурга информацию о размерах, направлении и форме тела



аневризмы, ее анатомических взаимоотношениях, шейке, прилежащих артериях, наличии и распространенности ангиоспазма [84,100,107,109,134,142,148,165,174,175,176].

КТ-ангиография, по мнению ряда авторов, обладает лучшими по сравнению с МР-ангиографией разрешающими способностями в диагностике артериальных аневризм и превосходит ЦАГ и МР-ангиографию в диагностике небольших (диаметром 3-10 мм) и гигантских (более 25 мм) артериальных аневризм [100,109,142,148]. МР – ангиография имеет значительное совпадение с данными ЦАГ при диагностике спазма относительно средней и передней мозговой артерий, и более скромное относительно ВСА [105,141]. Чувствительность и специфичность метода составили 92% и 98%, положительное и отрицательное предсказательное значение метода составили 92% и 98% соответственно. Специфичность была одинаково высока для всех локализаций спазма (95-99%). Чувствительность была выше для ПСА (100%) и ниже для ВСА (25%) и СМА (56%) [105].

### **1.4.3. Транскраниальная доплерография**

По данным Б.В. Гайдара, В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова, В.Б. Семенютина и др. (2008) ТКУЗДГ можно считать оптимальным средством диагностики церебрального спазма. Она позволяет выявлять отчетливое (в 2 и более раз) возрастание ЛСК в спазмированном сосуде, снижение показателей реактивности, вызванное компенсаторной периферической вазодилатацией [72]. Наиболее важным в прогностическом отношении считается абсолютный уровень ЛСК, на основе которого осуществляется разделение спазма на мягкий (80-120 см/с), выраженный (120-200см/с) и критический (200-240 см/с) [72,73]. Чувствительность ТКУЗДГ при выявлении спазма составляет 93.1% [72]. ТКУЗДГ в силу своей относительной простоты и широкой

распространенности теоретически могла бы служить скрининг-методом для выявления ангиоспазма. Однако согласно опубликованным в литературе данным высокой специфичностью (99%) и чувствительностью (67 %) этот метод обладает только для СМА. Положительное и отрицательное предсказательное значения метода составляют для СМА 97% и 78% соответственно. Относительно других артерий сведения о точности исследования и полезности метода в диагностике ангиоспазма отсутствуют [72,73,91].

Церебральный вазоспазм, выявляемый при ТКУЗДГ, не всегда приводит к фатальному ишемическому поражению, однако он, безусловно, увеличивает тяжесть течения и продолжительность заболевания. Сроки возникновения вазоспазма, выявляемого при ТКУЗДГ, могут быть различными. В среднем церебральный вазоспазм возникает на 3-4 сутки, достигает максимума на 6-8 сутки и разрешается на 12-14 сутки. У некоторых больных спазм может наблюдаться в сроки позже второй недели после кровоизлияния [72,104].

Многочисленными исследованиями [72] установлены факторы, свидетельствующие о риске развития вторичной ишемии головного мозга у больных после АСАК:

- раннее повышение ЛСК, начиная с четвертых суток кровоизлияния, с увеличением на 100 см/с в течение 3 суток; или 50 см/с в сутки;
- повышение ЛСК до 140 см/с в первые 5 суток после кровоизлияния;
- значения средней ЛСК  $> 200$  см/с;
- повышение индексов периферического сопротивления на фоне картины выраженного вазоспазма.

Некоторые авторы наиболее точным фактором риска развития церебральной ишемии считают уровень систолической ЛСК в СМА  $> 300$  см/с [23,72,73]. В любом случае, для выявления указанных признаков, позволяющих прогнозировать развитие отсроченной церебральной

ишемии мозга, требуется регулярное динамическое исследование показателей кровотока.

К достоинствам ультразвукового исследования относятся безвредность, возможность выполнения у постели больного (а также в амбулаторных условиях), возможность мониторинга вазоспазма у пациентов с АСАК во время операции и в послеоперационном периоде.

Недостатками являются значительное время исследования (20-60 минут, в то время как непосредственно сканирование при КТ – ангиографии занимает 30-60 секунд); невозможность проведения исследования примерно у 12 % больных из-за непроницаемости костных «окон»; высокая зависимость получаемых результатов от опыта врача исследователя» [9,47], так как даже небольшие отклонения в технике исследования могут привести к существенным изменениям в силе регистрируемого ультразвукового сигнала.

В литературе на сегодняшний день опубликованы относительно редкие и противоречивые данные о факторах риска развития церебрального ангиоспазма, прогностической ценности клинического метода, различных радиологических методов и ТКУЗДГ для развития отсроченной церебральной ишемии, инфарктов на КТ головного мозга вследствие вазоспазма и исходов заболевания у больных с АСАК.

C.Charpentier,G.Audibert и др.(1999) сообщают о связи с развитием симптомного церебрального ангиоспазма у больных с АСАК таких факторов, как возраст моложе 50 лет, оценка по шкале WFNS 1-2 и гипогликемия при поступлении пациента вне зависимости от проводимого лечения [143]. S.Ferguson, R.L. Macdonald (2007) наиболее важным фактором развития церебрального инфаркта на КТ головного мозга у больных с АСАК считают клинический вазоспазм [117]. А.А. Rabinstein, J.A. Friedman,S.D. Weigand и др. (2004) сообщают о влиянии на развитие церебральных инфарктов на КТ головного мозга таких факторов как ухудшение состояния больного по шкале WFNS, использование

катетеризационной вентрикулостомии, клипирования аневризмы, наличия предоперационного ангиоспазма, клинические признаки церебрального ангиоспазма, спазм при ТКУЗДГ, спазм при ЦАГ [159].

E. Carrera, J. M. Schmidt и др. (2009) сообщают о том, что увеличение скоростей кровотока, регистрируемое при проведении ТКУЗДГ, лишь очень не значительно увеличивает риск развития отсроченной церебральной ишемии после АСАК с максимальной чувствительностью метода на восьмые сутки заболевания. Около 40% пациентов с развившейся отсроченной церебральной ишемией никогда не имели повышения максимальных средних скоростей кровотока свыше 120 см/с[91].

M.E.Baldwin, R.L. Macdonald и соавт. (2004) сообщили об одинаковой значимости раннего и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при ЦАГ, относительно развития неблагоприятных исходов у больных с АСАК [108].

### **1.5. Влияние хирургического лечения на течение ангиоспазма**

Хирургическая тактика при ранних операциях в значительной степени определяется динамикой и характером спазма, выраженностью нарушений мозгового кровообращения, а также степенью ишемического поражения головного мозга, обусловленного спазмом.

При выраженном и диффузном спазме летальность после операции составляла 45,4%, при мультисегментарном спазме - 19,2% и при локальном - 10%. Число больных с выраженным неврологическим дефицитом после операции также было наибольшим при распространенном ангиоспазме (I.Saito и соавторы, 1977)[65].

N.Dorsch и L.Compton (1985) исследовали регионарный мозговой кровоток у больных после разрыва аневризмы до операции и в течение 24 часов после нее. Они показали, что снижение его ниже 34 мл/100 г в 1

минуту в 100% случаев сопровождается развитием ангиоспазма, при уровне 40мл/100 г в минуту спазм развивается в 82%, при уровне 51,5мл/100 г в минуту – в 78% случаев [65]. J.Suzuki и соавторы (1979, 1984,1986) производили хирургическое вмешательство в течение первых 48 часов. По их мнению, операция в более поздние сроки травматичнее из-за развившегося отека мозга. Во время операции для профилактики ангиоспазма удаляют все сгустки крови, прилежащие к сосудам. Если операцию производят на 13-14-е сутки после АСАК, область, освобожденную от сгустков крови, многократно орошают 10-50 ммоль раствором  $\text{NaN}_2$ . Эта процедура позволяет перевести оксигемоглобин, образующийся при гемолизе крови с третьих суток после разрыва артериальных аневризм и оказывающий выраженное спазмолитическое действие, в метгемоглобин, не обладающий таким действием. В послеоперационном периоде производят коррекцию внутричерепного давления, создают артериальную гипертензию до 160-180 мм рт.ст. При необходимости дополнительно производят ганглиоэктомию и симпатэктомию [39,65]. Т. Inagawa (1994) полагает, что операции, произведенные в очень ранние сроки (до 6 часов от начала развития АСАК), дают худшие результаты, чем операции, произведенные в более поздние сроки [65]. N.Kassel и J.Tomer (1990) сообщили о кооперативном исследовании с целью определения наилучшего времени для хирургического лечения разорвавшихся артериальных аневризм, включившего 3521 пациент в 68 нейрохирургических центрах. Анализ результатов хирургического лечения показал отсутствие различий в исходах после ранних (0-3 сутки после АСАК) или отсроченных (11-14 сутки АСАК) операций. Результаты были хуже, если операция выполнялась к 7-10-му дню с момента АСАК. Риск осложнений после ранних вмешательств эквивалентен риску повторно разрыва и возникновению церебрального ангиоспазма у пациентов, ждущих поздние операции [65]. R. Fogelholm и соавторы (1993) сообщают, что активная

лечебная тактика при АСАК, в том числе раннее хирургическое вмешательство, лишь незначительно улучшает выживаемость больных, однако качество жизни больных значительно лучше [120]. I.Saito и соавторы (1977) предлагали оперировать всех пациентов в первые 3 суток от момента развития АСАК, за исключением тех, тяжесть состояния которых соответствует 5 степени по шкале Hunt-Hess. На 4-7 сутки (в период развития спазма) оперативное вмешательство у больных с тяжестью состояния 3-4 откладывают до улучшения состояния. На 2-ой неделе заболевания в период ухудшения состояния они производили церебральную ангиографию для выявления ангиоспазма. Если он подтверждался ангиографически, то хирургическое вмешательство откладывали на срок не более 2-х недель (в связи с риском повторного кровоизлияния из аневризмы). При локальном спазме отрезка А2 или СМА ранние операции производили несмотря на неврологический дефицит [120]. W. Krupp и соавторы (1994) рекомендовали выполнение ранних операций в первые 3 суток после АСАК только у пациентов в ясном сознании и с тяжестью состояния 1-2 по шкале Hunt-Hess без дополнительных факторов риска (развитие ангиоспазма к моменту операции, гигантская аневризма, неблагоприятная локализация аневризмы, серьезная сопутствующая патология). Благоприятный исход при таком подходе наблюдался у 85% больных [41,65]. По данным В.В. Крылова и соавторов (1996) формы клинического течения ишемии мозга после разрыва аневризмы определяли исход операции. Хорошие и удовлетворительные исходы после ранних операций при компенсированной ишемии мозга (2 степень тяжести по шкале Hunt-Hess) наблюдались в 88% случаев, летальные исходы - в 12%. При субкомпенсированной ишемии (3 степень тяжести по шкале Hunt-Hess) хорошие и удовлетворительные результаты наблюдались в 36% случаев, плохие функциональные исходы - в 18%, а летальные исходы - в 46%. При

выполнении отсроченных операций у таких больных результаты были несколько лучше – 69%,25% и 6% соответственно.

Развитие декомпенсированной ишемии мозга (4 степень тяжести по шкале Hunt –Hess) не позволяло проводить операцию. Было предложено проводить хирургическое вмешательство с целью исключения аневризмы из кровотока и предотвращения повторных кровоизлияний даже при наличии спазма, охватывавшего несколько сегментов артерий, и наличии признаков ишемии мозга по данным КТ, но при отсутствии очаговой неврологической симптоматики. При развитии ишемии мозга, обусловленной ангиоспазмом и сопровождающейся более глубоким угнетением сознания, появлением очаговой полушарной симптоматики, соответствующей локализации спазма и зоне ишемии на КТ головного мозга, проводить операцию нецелесообразно. Таким больным проводят консервативное лечение до стабилизации состояния [39,40,41].

По данным Б.В. Гайдара, В.Е. Парфенова, Д.В. Свистова, В.Б. Семенютина и др. (2008) в послеоперационном периоде сохранялась тенденция к «избыточной» перфузии с выраженным нарушением ауторегуляторных реакций на 3-4 сутки, что сочеталось с углублением общемозговых и очаговых симптомов. В целях профилактики и коррекции развившихся гиперперфузионных синдромов применялся комплекс мероприятий по снижению уровня перфузионного давления (артериальная гипотензия, седация, управляемая гипервентиляция). На 5-7-е сутки после успешного оперативного вмешательства неврологическая симптоматика, как правило, регрессировала и сопровождалась нормализацией доплерографического паттерна в заинтересованном сосудистом бассейне и улучшением ауторегуляции в нем [72,73].

У больных без интраоперационных неврологических осложнений наблюдалась тенденция к повышению ЛСК как на стороне операции, так и на противоположной стороне, тогда как АД практически не менялось. В

целом прослеживалась тенденция к повышению ЛСК во время операции и снижение ЛСК после окончания операции.

R.A.Solomon, S.T.Onesti и соавт. (1991) исследовали связь между сроками проведения оперативного вмешательства у больных с острым АСАК и развитием отсроченной церебральной ишемии и выяснили, что нет рациональных предпосылок для откладывания операции на основании временного интервала между развитием АСАК и поступлением пациента в клинику [65].

### Резюме

Таким образом, резюмируя данные аналитического обзора по проблеме церебрального ангиоспазма при АСАК, следует отметить, что не решены многие аспекты, касающиеся определения роли каждого из указанных методов (КТ головного мозга, КТ-АГ, ТКУЗДГ, клинический метод) в протоколе диагностики и мониторинга ангиоспазма в разные периоды заболевания. В большинстве опубликованных материалов в качестве базового метода диагностики вазоспазма предлагается ЦАГ, которая в настоящее время в силу разных причин больше не может рассматриваться в качестве метода «золотого стандарта» и с внедрением менее инвазивных методик (КТ-АГ, МР-АГ) в широкую практику постепенно ими вытесняется.

Это диктует необходимость детальной оценки и сравнения информативности клинического метода, КТ-АГ, ТКУЗДГ для диагностики церебрального ангиоспазма и его осложнений. Следует также уточнить место каждого из них в структуре диагностических протоколов, применяемых у пациентов с АСАК, с позиции их прогностической значимости в отношении риска развития спазмогенной церебральной ишемии, неблагоприятных исходов.



## **Глава 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ БОЛЬНЫХ**

### **2.1. Общая характеристика обследованных больных, результаты клинического исследования больных**

Обследовано 140 пациентов в период с января 2004 года по январь 2006 года с верифицированным АСАК в возрасте от 18 до 69 лет. Все пациенты, включенные в исследование, находились на лечении в нейрохирургических отделениях МУ «Городская клиническая больница № 40». Медицинский отбор и, при необходимости, транспортировка больных, направляемых на лечение, осуществлялись бригадами экспертной службы терминальных состояний (ЭСТС) МУ ССМП или медицины катастроф, нейрохирургами, врачами-неврологами неврологических отделений городских больниц.

Принципы отбора были следующими: стабильные показатели центральной и церебральной гемодинамики, позволяющие осуществить транспортировку и проведение лучевой диагностики, субарахноидальное кровоизлияние 1-3 степени, нарушение мозгового кровообращения при уровне сознания не ниже сопора, требующее нейрохирургического вмешательства, рецидивирующее в течение 1 суток ПНМК, прогрессирующий очаговый неврологический дефицит неуточненной этиологии.

Противопоказаниями являлись наличие инвалидизирующих фоновых/сопутствующих заболеваний и возраст старше 60 лет (относительное противопоказание) (согласно приказам УЗ г. Екатеринбурга «Об организации экспертной службы терминальных состояний (ЭСТС)» №21 от 16.01.96, «О дальнейшем совершенствовании организации помощи больным в коматозном состоянии в ЛПУ г.

Екатеринбурга » №275 от 17.08.97, распоряжением УЗ г.Екатеринбурга «От неотложной госпитализации больных неврологического профиля » №294 от 10.10.96, «О переводе больных в нейрореанимацию» №328 от 10.11.96.).

Критерии включения в исследование: все пациенты с неврологическими симптомами и/или данными анамнеза, указывающими на наличие артериальной аневризмы, осложнившейся кровоизлиянием и верифицированной при нейрорадиологическом обследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет и старше 70 лет, беременность и лактация, невозможность проведения КТ-ангиографии интракраниальных артерий (аллергия на контраст), тяжелая почечная недостаточность, наличие сопутствующей патологии, влияющей на церебральную перфузию (распространенный атеросклеротический стеноз или окклюзия, острый период ишемического инсульта или транзиторная ишемическая атака в бассейне церебральных артерий при поступлении), IV и V степень тяжести состояния по шкале Hunt-Hess при поступлении, свыше 60 суток от начала развития АСАК на момент поступления, пациенты, которые ранее прошли ЦАГ в других медицинских центрах. В соответствии с этими критериями были исключены 11 человек.

Критериям включения в исследование соответствовали 129 пациентов: 66(51,1%) мужчин и 63(48,8%) женщины в возрасте от 18 до 69 лет. Средний возраст (медиана) составил 48 лет (межквартильный интервал 42-54,5). У большей части пациентов субарахноидальное кровоизлияние случилось впервые – у 102(79%) человек, повторно - у 27(21%).

В раннем периоде заболевания (1-3 сутки от начала развития АСАК) поступили 55(43%) пациентов, остальные 74(57%) поступили в отсроченном периоде заболевания (начиная с 4-х суток АСАК). Распределение пациентов поступивших в разные сроки развития заболевания представлено в табл.1.

Таблица 1.

**Распределение пациентов, поступивших в разные сроки аневризматического субарахноидального кровоизлияния**

1-3 сутки АСАК	4-7 сутки АСАК	8-14 сутки АСАК	15-21 сутки АСАК	Свыше 22 суток АСАК
55(43%)	21(16%)	13(10%)	3(2%)	37(29%)

Средний срок с момента начала заболевания (медиана) составил 6 дней (межквартильный интервал 2-17,5).

По данным КТ-АГ интракраниальных артерий аневризма ПМА-ПСА была выявлена у 47(36%) пациентов, аневризма СМА – у 35(27%) пациентов, аневризма ВСА – у 27(21%), аневризма ОА - у 8(6%), аневризма ЗСА – у 1, аневризма ЗМА - у 5(4%), ЗНМА – у 5(4%), ВМА – у 1. Множественные аневризмы были выявлены у 22(17%) пациентов.

Размеры выявленных аневризм составляли от 2,0 до 25,7 мм, медиана – 6 (межквартильный интервал 4,2- 8) мм. Локализация аневризм в соответствии с данными КТ-АГ интракраниальных артерий представлена в табл.2

Таблица 2.

**Локализация аневризм в соответствии с данными КТ-ангиографии**

Локализация аневризм	Количество больных (% от 129)
ПМА-ПСА	47(36%)
СМА	35(27%)
ВСА	27(21%)
ОА	8(6%)
ЗСА	1
ЗМА	5(4%)
ЗНМА	5(4%)
ВМА	1

Продолжительность госпитализации составила в среднем 18 дней (14-23.5).

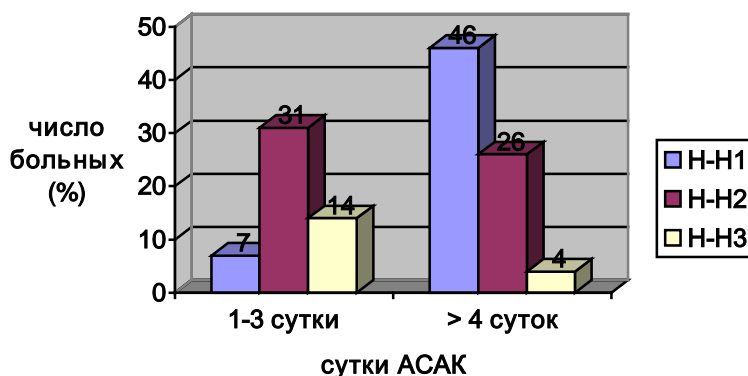
Для оценки тяжести состояния пациентов на этапе поступления в нейрохирургическое отделение использовалась шкала Hunt-Hess (Н-Н) (табл. 3). Количество пациентов, поступивших с тяжестью состояния по шкале Н-Н 1, составило 54(41%) человека, Н-Н2-57(44%)-, Н-Н3-18(14%) - (табл.3).

*Таблица 3.*

**Распределение пациентов в соответствии с тяжестью  
состояния по шкале Hunt-Hess**

Тяжесть состояния	Число больных
1	54(41%)
2	57(44%)
3	18(14%)

Распределение больных в соответствии с тяжестью состояния по шкале Hunt-Hess, поступивших в течение 1-3 суток и свыше 4 суток от начала развития заболевания представлено на диаграмме рис.1:



**Рис. 1.** Распределение пациентов по тяжести состояния больных по шкале Hunt-Hess, поступивших в разные сроки АСАК.

Всем пациентам с момента поступления в клинику проводилась интенсивная терапия геморрагического инсульта в соответствии со стандартизированным лечебным протоколом мозгового инсульта [16], целью которой является:

-создание церебрального метаболического покоя до момента наступления устойчивой компенсации неврологического дефицита,

-обеспечение постоянного уровня церебрального перфузионного давления в пределах сохранения ауторегуляции (60-140 мм рт.ст.) при достаточном уровне сатурации (не ниже 91%),

-протезирование витальных функций (дыхания, кровообращения), необходимое для восстановления вегетативной автономности.

Ведение больных с АСАК, осложнившимися церебральным ангиоспазмом, включало в себя интраваскулярное объемное вмешательство (гиперволемию), воздействие на кровяное давление (индуцированную гипертензию) и оптимизацию оксигенации и вязкости крови (гемодилюцию) – так называемую 3Н-терапию. В тех случаях, когда было выполнено клипирование аневризмы проводилась 3Н-терапия без ограничения АД до 22 мм рт.ст. с поддержанием ЦВД на уровне 8-12 мм рт.ст. При отсутствии возможности клипирования аневризмы пациентам проводилась 2Н-терапия с поддержанием АД на уровне 160/100 мм рт.ст. и ограничением ЦВД на уровне от 6 до 10 мм рт.ст.

Пациенты получали нимотоп по схеме 2 таблетки 6 раз в день, в случае бульбарных нарушений препарат вводился через назогастральный зонд. Продолжительность терапии составляла 21 день. При средней тяжести и тяжелом ангиоспазме использовалась постоянная микроструйная инфузия нимодипина 60-80 мг/сутки.

В группу оперированных вошли 108(83,7%)пациентов, в группу не оперированных – 21(16,3%) человек. Причиной отказа от проведения оперативного вмешательства послужили тяжелое состояние пациента, обусловленное развитием грубого очагового неврологического дефицита

вследствие смазгогенной церебральной ишемии, нарастанием общемозговой симптоматики из-за развития гидроцефалии, интравентрикулярного или обширного паренхиматозного кровоизлияния, гипертензионно-дислокационного синдрома, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (ИБС, пневмония и др.) или невозможность клипирования шейки аневризмы из-за ее топографо-анатомических особенностей.

Хирургическое лечение заключалось в клипировании шейки аневризмы. Наиболее часто применяли костно-пластическую трепанацию черепа – у 102(94,4%) пациентов, укутывание мышц – у 3 и эндоваскулярную эмболизацию отсоединяемыми микроспиральями Cordis – у 3. По показаниям производились декомпрессивная трепанация, наложение ВПШ, удаление ВМГ, наложение дренажа по Арндту.

В раннем периоде заболевания (1-3 сутки АСАК) были прооперированы 17(15,7%), в отсроченном (начиная с 4-х суток АСАК)-91(84,3%). В течение 1-3 суток от начала развития АСАК были прооперированы 17(15,7%), в течение 4-7 суток -23(21,3%), в течение 8-14 суток- 14 (13 %), 15-21 суток -12(11%), свыше 22 суток -42(39%). Распределение оперированных пациентов в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства представлено в табл.4

*Таблица 4.*

**Распределение оперированных пациентов в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства**

1-3 сутки от начала АСАК	4-7сутки от начала АСАК	8-14сутки от начал АСАК	15-21сутки от начала АСАК	>22 суток от начала АСАК
17(13,2%)	23(17,8%)	14(10,9 %)	12(9,3%)	42(32,6%)

Соответствие групп пациентов, поступивших в раннем и отсроченном периодах заболевания по полу, возрасту, тяжести состояния, причинам заболевания, наличию или отсутствию церебрального ангиоспазма и его осложнений, клиническим, нейровизуализационным и нейрофизиологическим характеристикам и исходам заболевания представлено в главах собственных наблюдений (главы 3 и 4).

Обследование больных на этапе поступления в стационар включало подробный сбор анамнеза с момента начала заболевания, анамнеза жизни (при необходимости – при помощи родственников и сопроводительных медицинских документов), оценку общесоматического и неврологического статуса при поступлении и в динамике, осмотр и наблюдение нейрохирурга, невролога и нейрореаниматолога, нейроофтальмолога, нейроотолога, терапевта.

Для оценки тяжести состояния при субарахноидальном кровоизлиянии применялась классификация Hunt-Hess (табл. 5).

*Таблица 5.*

**Классификация тяжести состояния при  
субарахноидальном кровоизлиянии (по W.Hunt и R.Hess)**

Степень тяжести	Критерии
1	Бессимптомное течение, возможна слабовыраженная головная боль, ригидность мышц затылка.
2	Головная боль умеренная или слабовыраженная. Менингеальный синдром выражен. Очаговая неврологическая симптоматика отсутствует за исключением возможного поражения глазодвигательных нервов.
3	Менингеальный синдром выражен. Сознание расстроено до оглушения. Очаговая симптоматика умеренно выражена.
4	Менингеальный синдром выражен. Сознание расстроено до сопора. Очаговая симптоматика выражена.
5	Имеются признаки нарушения витальных функций. Кома разной глубины. Акинетический мутизм.

Примечание: если заболевание протекает на фоне артериальной гипертензии, диабета, тяжелого атеросклероза, хронического заболевания легких или сопровождается тяжелым, подтвержденным лабораторными методами спазмом сосудов головного мозга, то тяжесть состояния оценивается на степень выше.

Для оценки тяжести церебральной недостаточности использовалась градация: средней тяжести, тяжелая, крайне тяжелая [29].

Для оценки двигательного дефицита использовалась шкала Zacharia [29].

По клинико-анатомическим характеристикам в соответствии с клинико-анатомической классификацией, предложенной В.В. Лебедевым в 1991 году, выделяли:

I Неосложненное АСАК

II Субарахноидально-перенхиматозное кровоизлияние

III Субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние

IV Субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние

V АСАК с субдуральными (изолированными или сочетанными с паренхиматозными или вентрикулярными) гематомами.

Для последующей оценки прогностической значимости клинического метода в соответствии с рекомендациями В.И. Самойлова (1990) были выделены 7 ведущих неврологических синдромов, имевших место в первые сутки заболевания:

- 1) сопорозно -коматозный синдром (ведущее клиническое проявление - нарушение сознания по типу сопора или комы, очаговые неврологические симптомы не определяются, менингеальные симптомы в течение первых 2-6 часов отсутствуют);
- 2) гипоталамический синдром;
- 3) менингеально-психомоторный синдром;
- 4) менингеальный синдром;



- 5) менингеально-радикулярный синдром;
- 6) менингеально-фокальный синдром;
- 7) эпилептический синдром.

Для оценки заболевания выделены периоды:

- ранний- 1-3 сутки от начала развития АСАК;
- отсроченный – начиная с 4-х суток заболевания.

В соответствии с ними были выделены группы пациентов, у которых церебральный ангиоспазм был зафиксирован в раннем и в отсроченном периодах заболевания, а также группа оперированных и не оперированных пациентов.

Для более детального изучения диагностической значимости КТ-АГ и транскраниальной доплерографии в разные сроки заболевания использовали также следующие временные периоды:

- ранний (1-3 сутки АСАК);
- ранний отсроченный (4-7 сутки АСАК);
- отсроченный (8-14 сутки АСАК);
- поздний отсроченный (15-21 сутки АСАК);
- поздний (22 и далее сутки АСАК).

Для верификации осложненного ангиоспазма использовалась ишемия, выявляемая клинически и/или по данным КТ головного мозга. Под термином отсроченная церебральная ишемия понимали как необъяснимое иначе клиническое ухудшение, которого не было при поступлении или в пределах одного дня после проведения оперативного вмешательства.

Для предварительной оценки исходов заболевания на этапе выписки из нейрохирургического стационара использовалась шкала исходов Глазго [52] (см.табл.6).

**Шкала исходов комы Glasgow (GOS) для оценки  
исходов заболевания**

Степень	Описание	Определение
1	Хорошее восстановление	Больной может вести независимую жизнь с малым неврологическим дефицитом или без него
2	Умеренно нетрудоспособен	У больного имеется неврологический или интеллектуальный дефицит, но он независим
3	Тяжело инвалидизирован	Пациент в сознании, но полностью зависим от других в повседневной активности
4	Вегетативное состояние	-
5	Смерть	-

Для оценки исходов заболевания использовали также термин «неблагоприятные исходы», под которым понимали исходы от 3 баллов и выше по GOS.

Лабораторные исследования включали клинические (общий анализ крови, общий анализ мочи) и биохимические анализы (глюкоза крови, креатинин, электролиты, функциональные пробы печени, оценка гемостаза, в т.ч. МНО).

Всем пациентам проводилось исследование АД, ЭКГ, ЧСС, пульсоксиметрия при необходимости - в режиме мониторинга, ТКУЗДГ-мониторинг, в условиях РАО – неинвазивное и инвазивное измерение давления ликвора, ЦВД, инвазивное мониторирование церебральной гемодинамики, прикроватный ТКУЗДГ-мониторинг церебральной гемодинамики, при необходимости - ЭЭГ-мониторинг, мониторинг вызванных потенциалов.

Объем нейровизуализационного обследования включал на догоспитальном этапе КТ головного мозга, в некоторых случаях – КТ-АГ интракраниальных артерий, МРТ головного мозга и МР-ангиография. При

поступлении в клинику выполнялись КТ головного мозга, КТ-АГ интракраниальных артерий, которые в ряде случаев были дополнены данными ЦАГ, МРТ, МР-АГ интракраниальных артерий.

Для контроля послеоперационных изменений и при подозрении на повторное ОНМК проводилась КТ головного мозга.

## 2.2. Инструментальные методы исследования

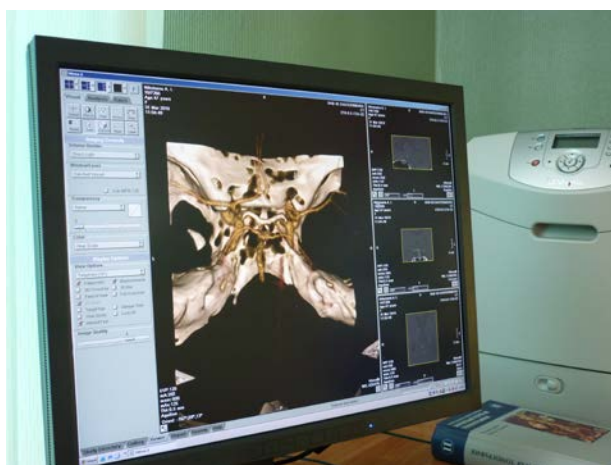
КТ-АГ выполнялась с помощью высокоскоростного спирального мультidetекторного томографа (16-детекторного) SIEMENS SENSATION 16 (см.рис.2):



**Рис.2.** Высокоскоростной мультidetекторный компьютерный томограф.

Протокол исследования: толщина среза 1 мм, интервал реконструкции 0.7 мм, область сканирования каудокраниальная, контраст «Гадовист» (Gadobutrol, SHERING AG), «Омнипак» (Iohexol, NYCOMED IRELAND Ltd), объем 50 мл, способ введения – в кубитальную вену автомат.инъектором, скорость введения 3-4 мл/с, интервал между

инъекцией и началом получения данных 15 сек, использование трехмерной реконструкции изображения (см. рис.3).



**Рис.3.** Трехмерная реконструкция изображения.

Результат каждой КТ-АГ помимо специалиста по лучевой диагностике оценивался двумя нейрохирургами. Решение о дальнейшей тактике ведения больного и методе хирургического лечения принималось на основании изображений, полученных при КТ-АГ интракраниальных артерий. У пациентов без признаков АСАК и аневризм по данным КТ-АГ ЦАГ не проводилась. У пациентов с подтвержденным АСАК, но без признаков церебральной артериальной аневризмы по данным КТ-АГ, выполнялась ЦАГ. Последняя выполнялась и в тех случаях, когда при наличии подтвержденной на КТ-АГ артериальной аневризмы в силу ее анатомических особенностей нейрохирург считает необходимым

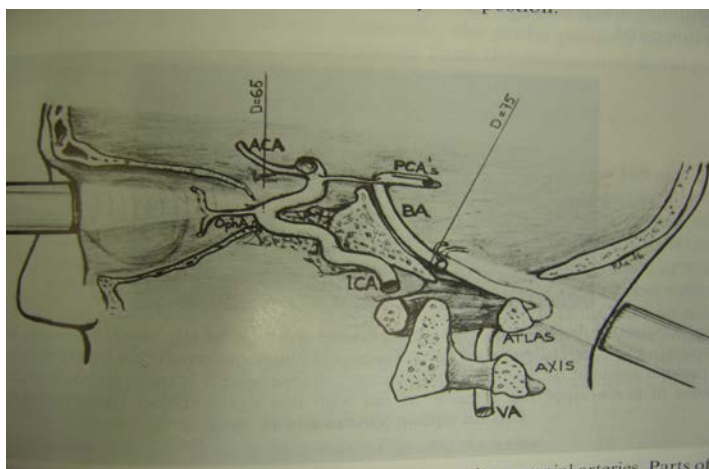
выполнение ЦАГ либо для принятия решения о методе оперативного вмешательства, либо для контроля послеоперационных изменений.

КТ-ангиография в течение 1-3 суток от начала развития АСАК была выполнена у 52(40,31%) больных, КТ-АГ в сроки свыше 4 суток от начала развития АСАК была проведена у 77(59,69%) пациентов.

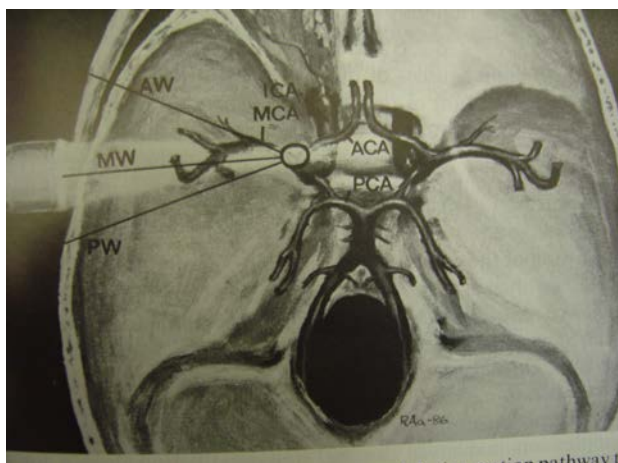
Все церебральные аневризмы, выявленные при КТ-АГ, позднее были подтверждены интраоперационными находками

В ходе исследования не было зафиксировано случаев заболеваемости или осложнений, связанных с КТ-АГ.

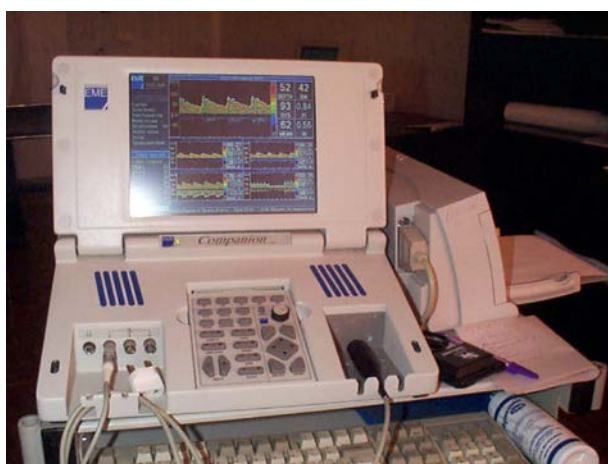
В клинике всем пациентам проводился мониторинг ТКУЗДГ. В условиях РАО исследование выполнялось прикроватно 2-4 раза в день. Оценка динамики церебрального ангиоспазма во время пребывания пациента в условиях ОРИТ при помощи транскраниальной доплерографии производилась ежедневно прикроватно не менее двух раз в день. Транскраниальная ультразвуковая доплерография для оценки кровотока в интра (СМА) – и экстракраниальных артериях (ВСА) (см. рис.4 и рис.5) проводилась портативным аппаратом «COMPANION»(Nicolet,USA) (см.рис.6) по специальному протоколу для отделений реанимации и интенсивной терапии [9].



**Рис.4.** Ультразвуковые окна черепа: глазничное и субокципитальное.



**Рис.5.** Ультразвуковые окна черепа: темпоральное.



**Рис. 6.** Аппарат «Companion» («Nicolet», USA).

Проведение ТКУЗДГ в условиях ОРИТ (см.рис.7) имело ряд особенностей:

-технические неудобства (раны, швы, повязка, двигательная активность, икота, психомоторное возбуждение и др.) у больного;

-ятрогенная модификация церебральной гемодинамики (медикаменты, ликворные дренажи, ИВЛ);

-наличие одновременно нескольких причин изменения мозгового кровотока у одного больного;

-многократность исследования.



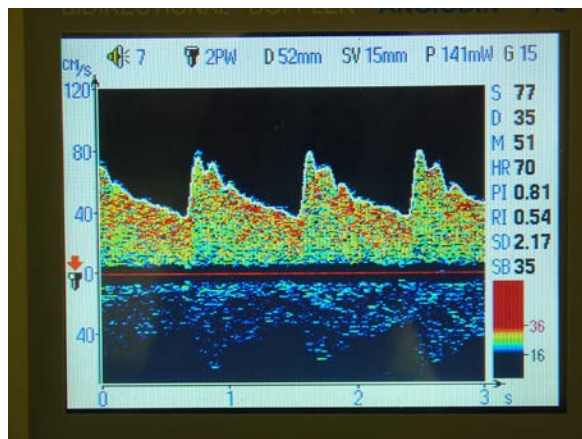
**Рис.7.** Проведение ТКУЗДГ - исследования в условиях ОРИТ.

В условиях нейрохирургического отделения ТКУЗДГ - исследование проводили ежедневно 1-2 раза в день.

В рутинном исследовании для СМА определяли следующие показатели кровотока:

- линейную скорость кровотока в СМА (см/с) (табл. 7);
- систолическую скорость ( $V_s$ ) – максимальную скорость за сердечный цикл;
- диастолическую скорость ( $V_d$ ) – скорость в конце сердечного цикла;
- среднюю скорость ( $V_m$ ) – показывающую, с какой скоростью через артерию протекала бы кровь без пульсации и отражающую кинетическую энергию потока (табл. 8);
- пульсативный индекс Gosling ( $P_i$ ) и резистивный индекс Pourcelot ( $R_i$ );
- индексы периферического сопротивления, показывающие как быстро происходит снижение скорости в течение сердечного цикла, то есть торможение потока (табл. 8);
- коэффициент овершута (КО) - отношение средней скорости первых двух пиков доплерограммы после восстановления кровотока к средней скорости до компрессии (табл. 8);

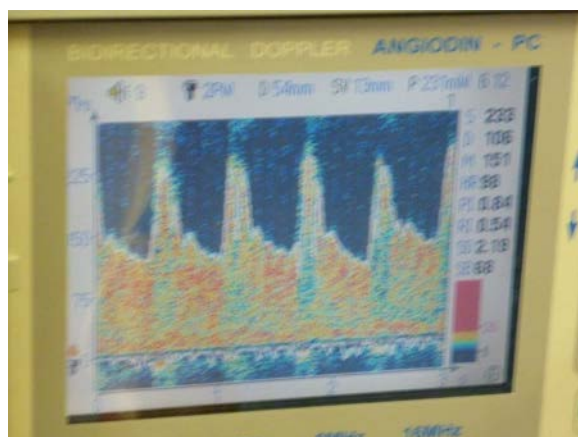
-индекс Линдегарда – отношение  $V_m$  по СМА к  $V_m$  по ипсилатеральной ВСА, косвенно отражает соотношение диаметров указанных артерий.



**Рис.8.** Допплерограмма магистрального кровотока по средней мозговой артерии.

Паттерн ангиоспазма:  $V_m > N$ ,  $P_i <$  или  $= N$ ,  $KO <$  или  $= N$  [15].

При значениях  $V_m < 120$  см/с речь идет о легком спазме, 120-200 см/с-среднем и  $>200$  см/с - тяжелом спазме [15] (рис.9).



**Рис.9.** Допплерограмма пациента с тяжелым ангиоспазмом по средней мозговой артерии.



Таблица 7.

**Нормальные значения средней линейной скорости кровотока**

возраст	Нормальные значения ЛСК в СМА, см/с
до 20 лет	37.5-86.7
20-40	38.2-80.6
40-60	34.2-81.0
старше 60	22.9-67.7

Таблица 8.

**«Реанимационная» норма для параметров доплерограммы средней мозговой артерии**

Параметр	Медиана	Диапазон нормы
Средняя скорость, см/с ( $V_m$ )	61	38-92
Индекс пульсативности ( $P_i$ )	0.81	0.60-1.20
Индекс резистивности ( $R_i$ )	0.54	0.44-0.67
Коэффициент овершута ( $KO$ )	1.31	1.12-1.58

**2.3. Статистическая обработка результатов исследования**

Для статистического анализа данных использовали программы Microsoft Excel с приложением AtteStat, "SPSS 16.0" (SPSS, Inc). Все количественные признаки тестировали на соответствие их распределению нормальному критерием Шапиро-Уилка. Параметрические данные описаны в виде среднего и стандартного отклонения (в скобках).

Непараметрические признаки в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках), за исключением признаков с менее 7 порядками, которые представлены указанием количества и доли (в процентах) для каждого порядка. Биноминальные признаки представлены в виде доли и в скобках 95%-го доверительного интервала (ДИ) для этой доли. Другие качественные признаки описывали простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории. Сравнительный анализ параметрических количественных признаков, после теста на равенство дисперсий, проводили с помощью критерия Стьюдента либо Аспина-Уелча. Корреляционный анализ для качественных переменных проводился при помощи показателя подобия Рассела-Рао. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков выполняли с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивались критерием  $\chi^2$ , при необходимости использовался точный критерий Фишера. Многофакторный анализ данных проводили с помощью бинарной логистической регрессии, когда независимые переменные вводились в анализ на основе наибольшей статистической значимости и исключались из анализа, если значение вероятности критерия разности, умноженного на -2 значения логарифмического правдоподобия, превышало 0.10. Для всех сравнений ошибка первого рода ( $\alpha$ ) устанавливалась равной 0,05. Нулевая гипотеза об отсутствии различий между группами отвергалась, если вероятность ошибки ( $p$ ) отклонить эту нулевую гипотезу была меньше 0,05. В тексте, рисунках и таблицах представлены только данные, отвечающие критериям достоверности ( $p < 0.05$ ).

Для оценки надежности диагностических методов использовались показатели чувствительности и специфичности, выраженные в процентах, приводимые с 95%-ным ДИ и вычисленные по формулам:

**чувствительность** = доля пациентов с заболеванием/состоянием, которое точно идентифицировано диагностическим тестом =  $a / (a+c)$ ,

**специфичность** = доля пациентов без заболевания, которые точно идентифицированы диагностическим тестом =  $d / (b+d)$ , где

a - пациенты с истинно положительным результатом, c- пациенты с ложноотрицательным результатом тестирования, (a+c) - все пациенты, которые имеют заболевание, (b+d)- все пациенты, которые не имеют заболевания, b – пациенты с ложноположительным результатом, d- пациенты с истинно отрицательным результатом тестирования.

## Резюме

Диагностика и мониторинг острого АСАК состоит из нескольких этапов. Основным событием первого этапа диагностики помимо клинического исследования у пациента с подозрением на АСАК является проведение КТ головного мозга, которое достоверно позволяет отличить ишемию от геморрагии (4 уровень). Признаки ишемии обнаруживаются уже в первые 3-6 часов после начала ее развития. Выявление обширной зоны инфаркта указывает на тяжесть процесса и высокий риск вторичного кровоизлияния. При КТ-исследовании геморрагический инсульт выявляется сразу, а субарахноидальное кровоизлияние выявляется в 95% случаев [16]. На практике КТ-ангиография оказалась альтернативой инвазивной ангиографии для определения нейрохирургической тактики при операциях по поводу артериальных аневризм и мальформаций (Schellinger et al, 2003) [16].

ТКУЗДГ полезна для выявления и контроля любых процессов, препятствующих церебральному кровотоку (спазм, стеноз, окклюзия), но у  $\frac{1}{4}$  пациентов это исследование затруднено из-за особенностей анатомического строения. Ограничение визуализации стенки артерии (как при дуплексном сканировании) ограничивает метод ТКУЗДГ в дифференциации причины повышения линейной скорости кровотока, поэтому всегда необходимо соотносить результаты обследования с конкретной клинической ситуацией. Особенности доплерографического мониторинга в ОРИТ позволяют считать его отдельным направлением ТКУЗДГ, появившимся как результат адаптации классических принципов к новым условиям работы [15].

Проведенное нами исследование имело следующие ограничения:

-КТ-АГ выполнялась у больных однократно на этапе поступления в стационар в разные периоды заболевания;

-по этическим соображения не было пациентов, у которых не проводился ТКУЗДГ-мониторинг;

-критерием верификации ангиоспазма являлось наличие ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга;

- нерандомизированный характер отбора пациентов привел к асимметрии внутри групп.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО МЕТОДА

### 3.1 Данные клинического обследования

У 43(33,3%) пациентов по данным анамнеза в догеморрагическом периоде заболевания были отмечены головные боли разной степени интенсивности, иногда сопровождающиеся синкопальными расстройствами.

Начало геморрагического периода у всех 129(100%) исследуемых пациентов было внезапным и сопровождалось головной болью выраженной интенсивности. Среди общемозговых симптомов также были отмечены тошнота или рвота – у 44(34%), разной степени выраженности угнетение сознания - у 83(64%), психомоторное возбуждение – у 7(5,4%), когнитивные нарушения – у 21(16,2%), головокружение – у 21(16,2%), фокальные судорожные приступы с переходом в генерализованные – у 7(5,4%), боли в шее у 20(15,5%) и двухстороннее угнетение сухожильных рефлексов вследствие компрессии излившейся в субарахноидальное пространство кровью задних спинномозговых корешков - у 1 человека. У 15(11,6%) присутствовали гипоталамические нарушения в виде вазомоторных симпато-адреналовых реакций (тахикардия, артериальная гипертензия, гипертермия, тахипноэ и др.) и гипергликемии. Менингеальные симптомы были зафиксированы у 97(75%) пациентов.

Очаговая неврологическая симптоматика у пациентов исследуемой группы была представлена поражением корешков черепных нервов, пирамидными и афатическими нарушениями (табл.9).

**Очаговая неврологическая симптоматика у пациентов  
исследуемой группы**

Симптомы	Количество больных (доля в % от 129)
Симптомы, вызванные поражением корешков черепных нервов	46(35,6%)
Зрительный нерв	11 (8,5%)
Глазодвигательные нервы (3,4 пара)	16(12,4%)
Тройничный нерв	1(0,7%)
Отводящий нерв	7(5,4%)
Лицевой нерв	7(5,4%)
Бульбарная группа	4(3,1%)
Пирамидные нарушения и парезы	19(14,7%)
Афатические нарушения	12(9,3%)

В зависимости от преобладающих в первые сутки развития заболевания симптомов в соответствии с классификацией В.И. Самойлова [62] было выделено 7 групп неврологических синдромов (см. рис.10 и табл.10):

1. Сопорозно-коматозный синдром (СКС), при котором ведущим в клинической картине было нарушение сознания по типу сопора или комы, не было очаговых симптомов, а менингеальные симптомы появлялись спустя несколько часов от начала развития заболевания, был выявлен у 14(11%) пациентов. СКС наблюдался преимущественно при разрывах аневризм передних отделов Виллизиева круга (табл. 10) и чаще всего сопровождался образованием внутримозговой гематомы – у 6(42,8%) пациентов. По данным КТ-ангиографии у 4(28,5%) выявлены признаки

церебрального ангиоспазма, по данным ТКУЗДГ ангиоспазм был подтвержден у 1 пациента.

2. Гипоталамический синдром, наблюдавшийся у 15(12%) пациентов также преимущественно при разрыве аневризм передних отделов Виллизиева круга (табл.10), в 2 случаях сопровождался признаками церебрального ангиоспазма по данным КТ-ангиографии и ТКУЗДГ и в 5(33,3%) – развитием интравентрикулярного кровоизлияния.

3. Менингеально-психомоторный синдром был выявлен у 7(5%) пациентов после разрыва аневризм передних отделов Виллизиева круга и практически не сопровождался очаговыми неврологическими симптомами и признаками церебрального ангиоспазма по данным КТ-ангиографии и ТКУЗДГ (табл.10).

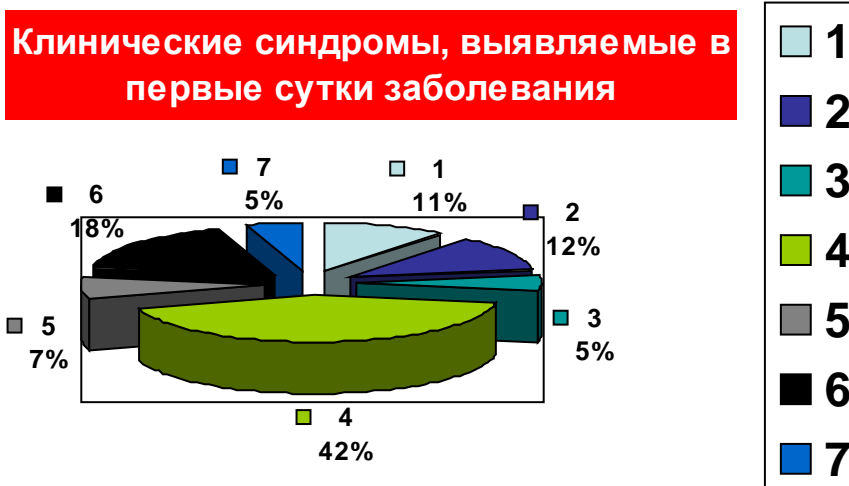
4. Менингеальный синдром зафиксирован у 55(43%) пациентов исследуемой группы и также наблюдался при разрыве аневризм преимущественно передних отделов Виллизиева круга (табл.10). В 11(20%) случаях ему сопутствовали базально расположенные сгустки крови, в 11(20%) – внутримозговые гематомы и в 8(14,5%) случаях - интравентрикулярные кровоизлияния. В 7(12,7%) случаях были отмечены признаки церебрального ангиоспазма при проведении КТ-АГ и в 5(9%) случаях – при проведении ТКУЗДГ.

5. Менингеально-радикулярный синдром, при котором в клинической картине преобладали оболочечные симптомы и симптомы поражения корешков черепных нервов, был отмечен у 9(7%) больных также после разрыва аневризм, преимущественно аневризм передних отделов Виллизиева круга (табл.10). В 2 случаях ему сопутствовали расположенные базально сгустки крови и в 1 случае – интравентрикулярное кровоизлияние. Не было зафиксировано признаков церебрального ангиоспазма по данным КТ-АГ, у 1 пациента был выявлен ангиоспазм при ТКУЗДГ.



6. Менингеально-фокальный синдром, характеризовавшийся сочетанием менингеальных, двигательных и/или афатических нарушений, был выявлен у 23(18%) пациентов после разрыва аневризм преимущественно передних отделов Виллизиева круга (табл.10). В 7(30%) случаях ему сопутствовали внутримозговые гематомы, в 2 - интравентрикулярные кровоизлияния. У 3 пациентов при проведении КТ-АГ были выявлены признаки церебрального ангиоспазма, у 2 – при проведении ТКУЗДГ.

7. Эпилептический синдром наблюдался у 6(5%) пациентов исследуемой группы после разрыва преимущественно аневризм передних отделов Виллизиева круга (табл.10). В 2 случаях наблюдались базально расположенные сгустки крови, в 2 – интравентрикулярные кровоизлияния, в 1 случае – внутримозговая гематома. У 2 больных при КТ-АГ выявлены признаки церебрального ангиоспазма.



- 1 сопорозно-коматозный
- 2 гипоталамический
- 3 менингеально-психомоторный
- 4 менингеальный
- 5 менингеально-радикулярный
- 6 менингеально-фокальный
- 7 эпилептический

**Рис.10.** Клинические симптомы, выявляемые в первые сутки АСАК в соответствии с классификацией В.И. Самойлова (1990).

**Клинические, рентгенологические и доплерографические находки у пациентов исследуемой группы в первые сутки развития заболевания**

Клинический синдром	Наиболее частая локализация аневризмы данным КТ-АГ	Наиболее частая локализация сгустков крови по КТ головного мозга	Наличие признаков церебрального ангиоспазма по КТ-АГ	Наличие признаков церебрального ангиоспазма ТКДГ
Сопорозно-коматозный N=14(11%)	ПМА-ПСА 5(35,7%)	ВМГ 6(42,8%)	4(28,5%)	1(7,1%)
Гипоталамический N=15(12%)	ПМА-ПСА 5(33,3%) и СМА 5(33,3%)	ИВК 5(33,3%)	2(13%)	2(13%)
Менингеально-психомоторный N=7(5%)	ПМА-ПСА 3(42,8%)	Базально 2(28,5%)	0	0
Менингеальный N=55(43%)	ПМА-ПСА 28(51%)	Базально 11(20%) ВМГ 11(20%)	7(12,7%)	5(9%)
Менингеально-радикулярный N=9(7%)	ВСА 3(33,3%)	Базально 2(22,2%)	0	1 (11,1%)
Менингеально-фокальный N=23(18%)	СМА 10(43,4%)	ВМГ 7(30%)	3(13%)	2(8,6%)
Эпилептический N=6(5%)	СМА 2(33,3%), ВСА 2(33,3%)	Базально 2(33,3%), ИВК 2(33,3%)	2(33,3%)	0

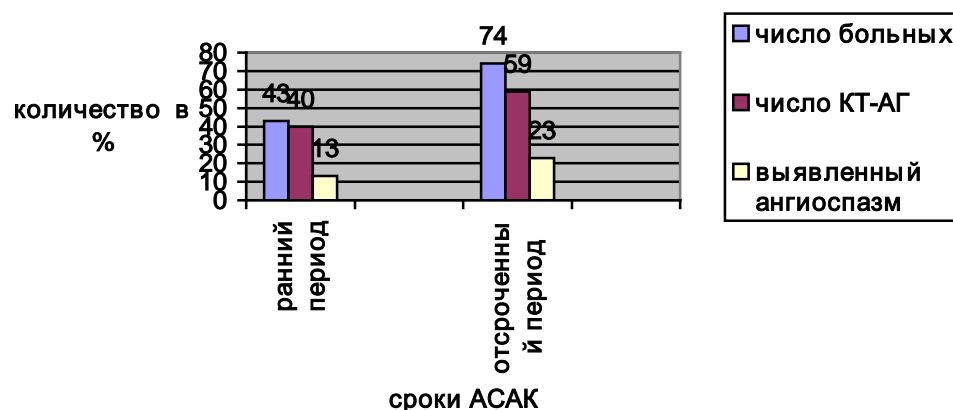
В качестве критерия верификации осложненного церебрального ангиоспазма была выбрана церебральная ишемия, выявляемая клинически и/или по данным КТ головного мозга.

Клинические признаки ишемии головного мозга на фоне ангиоспазма отмечались, начиная с 4-7 суток от момента развития АСАК. Ее основными неврологическими проявлениями считали появление или углубление имеющейся общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, отсутствовавшей исходно. Очаговая неврологическая симптоматика характеризовалась появлением глазодвигательных, бульбарных, зрительных, вестибулярных нарушений, развитием парезов и параличей, формированием моторной и сенсорной афазии, в ряде случаев – психотических реакций.

В раннем периоде заболевания (1-3 сутки от начала развития АСАК) поступили 55(43%) пациентов, остальные 74(57%) пациента поступили в отсроченном периоде заболевания (начиная с 4-х суток АСАК) (см. рис.10).

КТ-ангиография в течение 1-3 суток от начала развития АСАК была выполнена у 52(40,3%) больных, КТ-АГ в сроки свыше 4 суток от начала развития АСАК была выполнена у 77(59,6%) (рис.11).

Из 129 пациентов при проведении КТ-АГ ранний ангиоспазм был выявлен у 17(13.2%), отсроченный - у 31(23.4%) человек и у 81(63%) не было ангиографически подтвержденного вазоспазма (рис.11).



**Рис.11.** Распределение количества поступивших пациентов, выполненных исследований КТ-АГ и случаев ангиографически подтвержденного вазоспазма в зависимости от сроков АСАК.

Формирование очагов инфаркта вследствие спазма и церебральной ишемии, выявляемых на КТ головного мозга, было выявлено у 20(15%) пациентов; клинические признаки отсроченной церебральной ишемии наблюдались у 29(22.65%), число летальных исходов -23(17.8%), число случаев тяжелой инвалидизации (2 и 3 балла по шкале исходов Глазго) – 28 (21.7%).

Для оценки динамики ангиоспазма при проведении ежедневного мониторинга ТКУЗДГ для СМА регистрировали  $V_m$ - среднюю скорость кровотока (см/с),  $V_s$ -систолич. скорость (см/с),  $V_d$ ,-диастолич. скорость (см/с),  $P_i$  – пульсативный индекс Гослинга,  $R_i$ - резистивный индекс Pourcelot,  $K_o$ -коэфф.овершута. При значениях  $V_m < 120$  см/с речь шла о легком спазме, 120-200 см/с - среднем и  $>200$  см/с - тяжелом спазме.

Количественные показатели соответствия доплерографических и ангиографических данных представлены в табл.11.

Таблица 11.

**Количественные показатели соответствия  
доплерографических и ангиографических данных**

Выраженность спазма по данным ТКДГ	Пациенты в группе раннего вазоспазма (N=17)	Пациенты в группе отсроченного вазоспазма (N=31)	Пациенты без ангиографически подтвержденного вазоспазма (N=81)
легкой степени $V_m < 120$ см/с	5(29,4%)	6(19,3%)	17(20,9%)
средней степени $V_m 120-200$ см/с	7(41,1%)	12(38,7%)	19(23,4%)
выраженный $V_m > 200$ см/с	4(23,5%)	3(9,7%)	5(6,1%)
норма	1(5,8%)	10(32,2%)	40(49,3%)

### 3.2. Характеристика исследуемых групп

При проведении анализа данных выделены группы больных с ранним ангиоспазмом, выявляемым ангиографически в течение первых 3 суток заболевания, и отсроченным ангиоспазмом, выявляемым начиная с 4 суток от начала развития АСАК.

#### 3.2.1. Группа пациентов с ангиографически подтвержденным ранним ангиоспазмом

В группе пациентов с ранним ангиоспазмом (n=17) было 9(53%) мужчин и 8(47%) женщин в возрасте от 21 до 64 лет. Средний возраст (медиана) составил 50 лет (границы межквартильного интервала 40-52,2).

У 10(59%) пациентов была выявлена аневризма ПМА-ПСА. Распределение пациентов в зависимости от локализации аневризм представлено ниже в табл.12. Множественные аневризмы были выявлены у 1 пациента.

Таблица 12.

**Локализация аневризм у больных с ранним ангиоспазмом**

Локализация	Количество больных	Доля в %
ПМА-ПСА	10	59%
ВСА	1	5,8%
СМА	4	24%
ЗМА	1	5,8%
ПА	1	5,8%

Размеры выявленных аневризм составляли от 3,2 до 20 мм, среднее значение (медиана) - 6 мм (4-6,4). Первичное АСАК имело место у 16(94%) больных, вторичное – у 1 пациента.

Продолжительность госпитализации у больных с ранним ангиоспазмом составила от 9 до 42 суток, среднее значение (медиана)- 18(14-22).

Количество пациентов, поступивших с тяжестью состояния по шкале Н-Н1, составило 1 человек, Н-Н2 -10(59%), Н-Н3 - 6(35%) (табл.13).

Таблица 13.

**Распределение пациентов с ранним ангиоспазмом в соответствии с тяжестью состояния по шкале Hunt-Hess**

Тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess	Число больных
1	1
2	10 (59%)
3	6 (35%)

В клинической картине у пациентов с ранним ангиоспазмом преобладали проявления менингеального синдрома (41%).

Частота встречаемости различных клинических вариантов заболевания по классификации В.И. Самойлова в данной группе представлена в табл.14.

*Таблица 14.*

**Распределение пациентов с ранним ангиоспазмом в зависимости от преобладающего клинического синдрома**

Преобладающий клинический синдром	Число больных
Сопорозно-коматозный	3
Гипоталамический	2
Менингеально-психомоторный	0
Менингеальный	7 (41%)
Менингеально-радикулярный	0
Менингеально-фокальный	3
Эпилептический	2

У 10(59%) пациентов с ранним ангиоспазмом наблюдались признаки отсроченной церебральной ишемии, очаг ишемии на КТ был выявлен у 7(41%). Клинически и/или по данным КТ головного мозга ишемия вследствие церебрального ангиоспазма была подтверждена у 11(64,7%) пациентов с ранним ангиоспазмом. По данным КТ головного мозга у 4(23,5%) больных с ранним ангиоспазмом были выявлены сгустки крови базально, у 5(29,4%) - интравентрикулярно, внутримозговая гематома - у 5(29,4%).

По данным ТКУЗДГ церебральный ангиоспазм в этой группе был подтвержден у 15(88%) больных: у 4(23,5%) больных спазм по ТКУЗДГ

был выявлен в течение 1-3 суток АСАК, у 11(64,7%) – только начиная с 4 суток АСАК.

Оперативное лечение в группе пациентов с ранним ангиоспазмом проведено у 13(76,5%) человек, 4(23,5%) не были оперированы. Распределение оперированных пациентов данной группы в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства представлено в табл.15.

*Таблица 15.*

**Распределение оперированных пациентов с ранним ангиоспазмом в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства**

1-3 сутки от начала АСАК	4-7 сутки от начала АСАК	8-14 сутки от начала АСАК	15-21 сутки от начала АСАК	≥22 суток от начала АСАК
4(23,5%)	5(29,4%)	1	1	2(11,7%)

Число неблагоприятных исходов у больных с ранним ангиоспазмом составило 8(47%) человек, число летальных исходов-7(41%) человек.

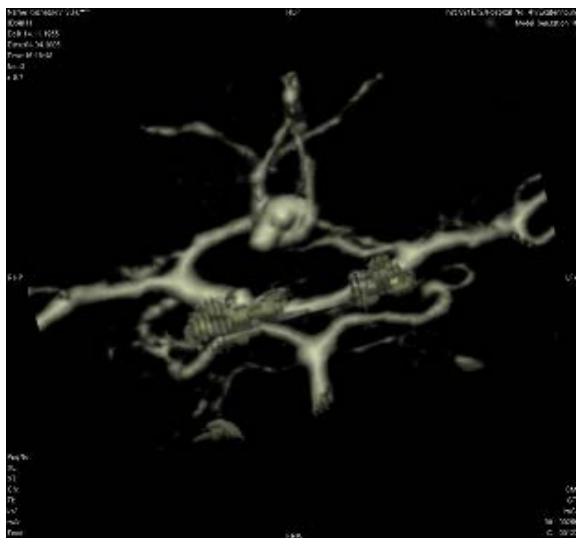
Один из вариантов течения заболевания у пациентов с ранним ангиоспазмом, выявляемым при КТ-АГ, демонстрирует клинический пример 1.



### Клинический пример 1

Пациент К. 50 лет ИБ№ 42752. Поступил в клинику 04.04.05 на 2-е сутки АСАК, Н-Н 3. В первые сутки заболевания выявлен менингеально-фокальный синдром.

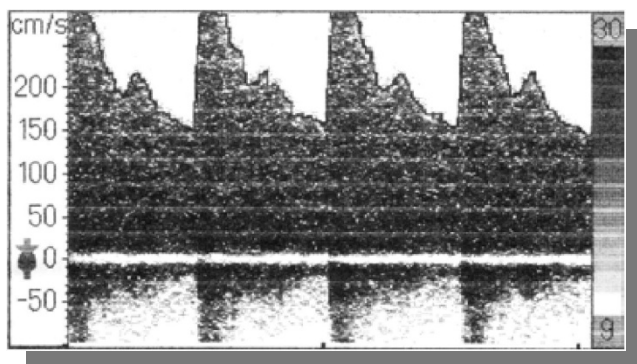
КТ-АГ выполнена на 2-е сутки. Выявлена мешотчатая аневризма ПСА размером 6 мм, признаки спазма А1 слева (рис.12).



**Рис.12.** Артериальная мешотчатая аневризма ПСА, признаки спазма А1 слева, вторые сутки от начала развития АСАК.

При проведении КТ головного мозга признаки ВМГ и ИВК.

При динамическом мониторинге ТКУЗДГ признаки спазма высокой степени выявлены на 6-е сутки развития заболевания (рис.13).



**Рис.13.** Допплерограмма на 6-е сутки демонстрирует ангиоспазм высокой степени.

Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы в разные сроки заболевания представлены в табл.16.

*Таблица 16.*

**Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы в разные сроки заболевания**

	1-3 сутки АСАК	4-7 сутки АСАК	8-14 сутки АСАК	15-21 сутки АСАК	свыше 22 суток АСАК
Vm	72	190	146	175	139
Vs	125	300	183	247	166
Vd	45	133	110	89	75
Ri	0,64	0,56	0,40	0,58	0,54
Pi	1,22	0,89	1,12	0,97	1,01
KO	1,14	1,14			1,19

На 19-е сутки (21.04.2005) произведено клипирование шейки аневризмы ПСА. На 5-е сутки после оперативного вмешательства диагностировано появление очага ишемии в бассейне правой СМА на КТ головного мозга (см. рис.14), что совпало с появлением признаков отсроченной церебральной ишемии, повлекшей в последствие летальный исход.



**Рис.14.** Очаг ишемии в бассейне правой СМА по данным КТ головного мозга, двадцать четвертые сутки от начала развития АСАК.

Применяя уравнение множественной логистической регрессии [90] и данные многофакторного анализа относительно неблагоприятных исходов (см. глава 5), получаем:

$$P(Y=1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot \phi_1 + \beta_2 \cdot \phi_2 + \beta_3 \cdot \phi_3 + \beta_4 \cdot \phi_4}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot \phi_1 + \beta_2 \cdot \phi_2 + \beta_3 \cdot \phi_3 + \beta_4 \cdot \phi_4}},$$

где  $e$  = обозначение основания натурального логарифма = 2.71828182845905,

$\beta_0 = 0,632$ ,  $\beta_1=1,286$ ,  $\beta_2 =-2.356$ ,  $\beta_3 = -2.308$ ,  $\beta_4 =-1.308$  (значения коэффициента регрессии для исследуемых факторов, полученные при проведении многофакторного анализа см. глава 5),

$\phi_1$ -степень тяжести по шкале Hunt-Hess =3,

$\phi_2$ - наличие или отсутствие операции = 0 (так как пациента предполагается оперировать),

$\phi_3$  –наличие или отсутствие внутримозговой гематомы =1,

$\phi_4$ - наличие или отсутствие церебральной ишемии, выявляемой клинически и/или по КТ головного мозга =0,

$P(Y = 1)$  – вероятность положительного результата (в данном случае неблагоприятного исхода) = 0.96, то есть риск развития неблагоприятного исхода 96%.

### **3.2.2. Группа пациентов с ангиографически подтвержденным отсроченным ангиоспазмом**

Группа пациентов с отсроченным ангиоспазмом (n=31) состояла из 17(54,8%) мужчин и 14(45.2%) женщин в возрасте от 18 до 66 лет. Средний возраст (медиана) составил 47 лет (границы межквартильного интервала 35-53). У 11(35,4%) была выявлена аневризма ПМА-ПСА.

Распределение пациентов в зависимости от локализации аневризм представлено ниже в табл.17. Множественные аневризмы выявлены у 5(16%) пациентов.

*Таблица 17.*

#### **Локализация аневризм у больных с отсроченным ангиоспазмом**

Локализация	Количество больных	Доля в %
ПМА-ПСА	11	35,4%
ВСА	8	25,8%
СМА	7	22,5%
ЗМА	3	9,6%
ПА	2	6,4%

Размеры выявленных аневризм составляли от 2,8 до 25,7 мм, среднее значение (медиана)-6 мм (4,5-7,8). Первичное АСАК имело место у 22(71%) больных, вторичное – у 9(29%).

Продолжительность госпитализации у больных с отсроченным ангиоспазмом составила от 4 до 61 суток, среднее значение (медиана)-21(14-25).

Количество пациентов, поступивших с тяжестью состояния по шкале Н-Н 1, составило 12(38,7%) человек, Н-Н2-14(45,1%), Н-Н3-5(16,1%) (табл.18).

*Таблица 18.*

**Распределение пациентов с отсроченным ангиоспазмом  
в соответствии с тяжестью состояния по шкале Hunt-Hess**

Тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess	Число больных
1	12 (38,7%)
2	14 (45,1%)
3	5 (16,1%)

В клинической картине у пациентов с отсроченным ангиоспазмом в 45,1% случаев преобладали проявления менингеального синдрома. Частота встречаемости различных клинических вариантов заболевания по классификации В.И. Самойлова в данной группе представлена в табл.19

Таблица 19.

**Распределение пациентов с отсроченным ангиоспазмом  
в зависимости от преобладающего клинического синдрома**

Преобладающий клинический синдром	Число больных
Сопорозно-коматозный	4 (12,9%)
Гипоталамический	4 (12,9%)
Менингеально-психомоторный	0
Менингеальный	14 (45,1%)
Менингеально-радикулярный	2 (6,4%)
Менингеально-фокальный	3 (9,6%)
Эпилептический	4 (12,9%)

У 11(35,5%) пациентов с отсроченным ангиоспазмом наблюдались признаки отсроченной церебральной ишемии, очаг ишемии на КТ был выявлен у 7(22,6%). Клинически и/или по данным КТ головного мозга ишемия вследствие церебрального ангиоспазма была подтверждена у 12(38,7%) пациентов с отсроченным ангиоспазмом. По данным КТ головного мозга у 10(32,2%) с отсроченным ангиоспазмом были выявлены сгустки крови базально, у 5(16,1 %) - интравентрикулярно, внутримозговая гематома - у 10(32,2%).

По данным ТКУЗДГ церебральный ангиоспазм в этой группе был подтвержден у 20(64,5%) больных.

Оперативное лечение в группе пациентов с отсроченным ангиоспазмом проведено у 22(71%), 9(29%) - не оперированы. Распределение оперированных пациентов данной группы в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства представлено в табл.20.

Таблица 20.

**Распределение оперированных пациентов с отсроченным ангиоспазмом в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства**

4-7сутки от начала АСАК	8-14 сутки начала АСАК	15-21 сутки начала АСАК	≥22 суток начала АСАК
3(9,6%)	6(19,3 %)	4(12,9%)	9(29%)

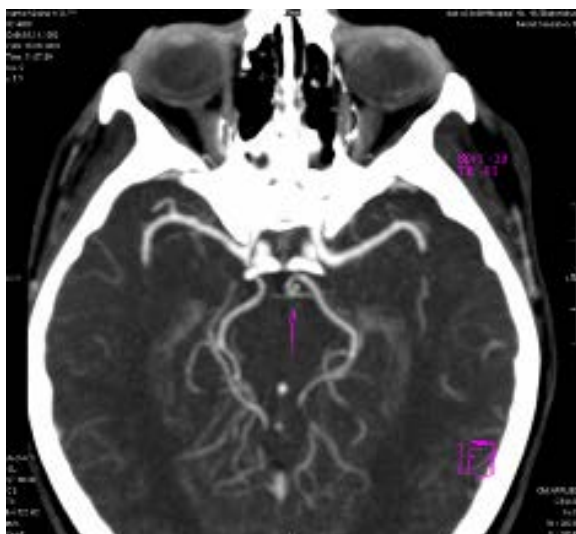
Число неблагоприятных исходов у больных с отсроченным ангиоспазмом составило 8(25.8%) человек, число летальных исходов-6(19,3%).

Один из вариантов течения заболевания у пациентов с отсроченным ангиоспазмом, выявляемым при КТ-АГ, демонстрирует клинический пример 2.

**Клинический пример 2**

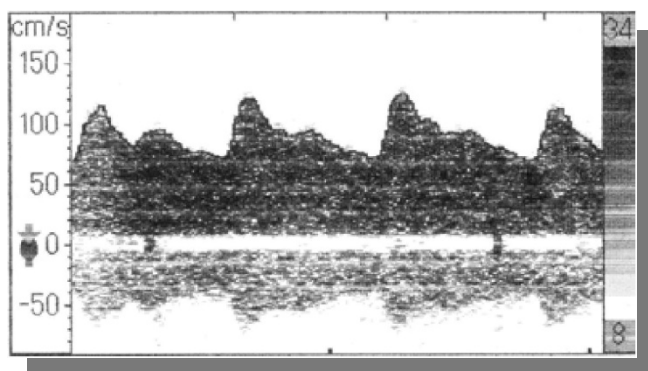
Пациентка В. 53 лет. ИБ№43256. Поступила в клинику 14.06.05. Заболела внезапно: появились выраженной интенсивности головные боли, затем тошнота, рвота. В первые сутки заболевания в клинической картине преобладали проявления менингеального синдрома, Н-Н 1.

КТ-АГ выполнена на 22-е сутки от начала развития АСАК: выявлена мешотчатая артериальная аневризма ПМА-ПСА до 4 мм в диаметре, признаки церебрального ангиоспазма (рис.15).



**Рис. 15.** Артериальная аневризма ПМА-ПСА, признаки ангиоспазма, двадцать вторые сутки от начала развития АСАК.

По данным ТКУЗДГ признаков церебрального ангиоспазма не выявлено (см. рис.16).



**Рис.16.** Допплерограмма без признаков ангиоспазма.

Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы в разные сроки заболевания представлены в табл.21.



Таблица 21.

**Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы  
в разные сроки заболевания**

	1-3 сутки АСАК	4-7 сутки АСАК	8-14 сутки АСАК	15-21 сутки АСАК	свыше 22 суток АСАК
Vm	65	70	79	56	40
Vs	93	94	114	88	60
Vd	46	59	69	35	28
Ri	0,51	0,37	0,40	0,60	0,52
Pi	0,75	0,56	0,75	0,96	0,81
KO	1,20	1,20	1,18	1,18	1.29

Клинически признаков ОЦИ и очагов инфаркта на КТ головного мозга не выявлено (см. рис.17).



**Рис. 17.** КТ головного мозга без патологии, тридцатые сутки от начала развития АСАК.

На 33-и сутки (22.06.2005) выполнена операция клипирования шейки аневризмы ПМА-ПСА аневризмы, послеоперационный период без осложнений. Выписана в удовл. состоянии, GOS 1.

Используя уравнение логистической регрессии [90] и данные многофакторного анализа относительно развития неблагоприятного исхода (глава 5), получаем:

$$P(Y=1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * \phi_1 + \beta_2 * \phi_2 + \beta_3 * \phi_3 + \beta_4 * \phi_4}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 * \phi_1 + \beta_2 * \phi_2 + \beta_3 * \phi_3 + \beta_4 * \phi_4}},$$

где  $e$  = обозначение основания натурального логарифма = 2.71828182845905,

$\beta_0 = 0,632$ ,  $\beta_1 = 1,286$ ,  $\beta_2 = -2.356$ ,  $\beta_3 = -2.308$ ,  $\beta_4 = -1.308$  (значения коэффициента регрессии для исследуемых факторов, полученные при проведении многофакторного анализа),

$\phi_1$ -степень тяжести по шкале Hunt-Hess = 1,

$\phi_2$ - наличие или отсутствие операции = 0 (так как пациента предполагается оперировать),

$\phi_3$  –наличие или отсутствие внутримозговой гематомы = 0,

$\phi_4$ - наличие или отсутствие церебральной ишемии, выявляемой клинически и/или по КТ головного мозга = 0,

$P(Y = 1)$  – вероятность положительного результата (в данном случае неблагоприятного исхода) = 0.87, то есть риск развития неблагоприятного исхода 87%.

### 3.2.3. Группа пациентов без ангиографически подтвержденного ангиоспазма

В группе пациентов без признаков церебрального ангиоспазма по данным КТ-ангиографии (n=81) было 39(48%) мужчин и 42(52%) женщин в возрасте от 18 до 69 лет. Средний возраст (медиана) составил 48 лет (границы межквартильного интервала 42,5-54). У 25(31%) пациентов была выявлена аневризма ПМА-ПСА. Распределение пациентов в зависимости от локализации аневризм представлено ниже в табл. 22. Множественные аневризмы были выявлены у 16(19,8%) пациентов.

Таблица 22.

#### Локализация аневризм у больных без ангиоспазма по КТ-АГ

Локализация	Количество больных	Доля в %
ПМА-ПСА	25	31%
ВСА	18	22,2%
СМА	24	29,6%
ЗМА	9	11,1%
ПА	5	6,1%

Размеры выявленных аневризм составляли от 2 до 19,5 мм, среднее значение (медиана) - 6,8 мм (4,05-8). Первичное АСАК имело место у 64(79%) больных, вторичное – у 17(21%).

Продолжительность госпитализации у больных без рентгенологических признаков ангиоспазма составила от 3 до 71 суток, среднее значение (медиана)-18(14-22).

Количество пациентов, поступивших с тяжестью состояния по шкале Н-Н 1, составило 41(50,6%) человек, Н-Н2-32(39,5%), Н-Н3-8(9,8%) (табл.23).

*Таблица 23.*

**Распределение пациентов без рентгенологических признаков ангиоспазма в соответствии с тяжестью состояния по шкале Hunt-Hess**

Тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess	Число больных
1	41 (50,6%)
2	32 (39,5%)
3	8 (9,8%)

В клинической картине у 34(42%) пациентов без ангиоспазма по данным КТ-ангиографии преобладали проявления менингеального синдрома. Частота встречаемости различных клинических вариантов заболевания по классификации В.И. Самойлова в данной группе представлена в табл.24.

Таблица 24.

**Распределение пациентов без признаков ангиоспазма по данным КТ-ангиографии в зависимости от преобладающего клинического синдрома**

Преобладающий клинический синдром	Число больных
Сопорозно-коматозный	7 (8,6%)
Гипоталамический	9 (11,1%)
Менингеально-психомоторный	8,6 (7%)
Менингеальный	34 (42%)
Менингеально-радикулярный	7 (8,6%)
Менингеально-фокальный	17 (21%)
Эпилептический	0

У 8(9,8%) пациентов без признаков ангиоспазма по данным КТ-ангиографии наблюдались признаки отсроченной церебральной ишемии, очаг ишемии на КТ был выявлен у 7(8,6%). Клинически и/или по данным КТ головного мозга ишемия вследствие церебрального ангиоспазма была подтверждена у 12(14,8%) пациентов данной группы. По данным КТ головного мозга у 10(12,3%) больных без признаков ангиоспазма на сериях КТ-АГ были выявлены сгустки крови базально, у 9(11,1%) - интравентрикулярно, внутримозговая гематома - у 9(11,1%).

По данным ТКУЗДГ церебральный ангиоспазм в этой группе был подтвержден у 34(42%) больных: у 6(7,4%) больных спазм по ТКУЗДГ был выявлен в течение 1-3 суток АСАК, у 28(34,5%) – только начиная с 4 суток АСАК.

Оперативное лечение в группе пациентов без ангиоспазма по КТ-ангиографии проведено у 73(90%) человек, 8(10%) не были оперированы. Распределение оперированных пациентов данной группы в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства представлено в табл.25.

*Таблица 25.*

**Распределение оперированных пациентов без признаков ангиоспазма по данным КТ-ангиографии в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства**

1-3 сутки от начала АСАК	4-7сутки от начала АСАК	8-14 сутки от начала АСАК	15-21 сутки от начала АСАК	≥22 суток от начала АСАК
10(12,3%)	15(18,5%)	9(11,1 %)	8(9,8%)	31(38,2%)

Число неблагоприятных исходов у больных без признаков ангиоспазма по данным КТ-ангиографии составило 12(14,8%) человек, число летальных исходов - 9(11,1%).

Один из вариантов течения заболевания у пациентов без ангиографически подтвержденного ангиоспазма демонстрирует клинический пример 3.

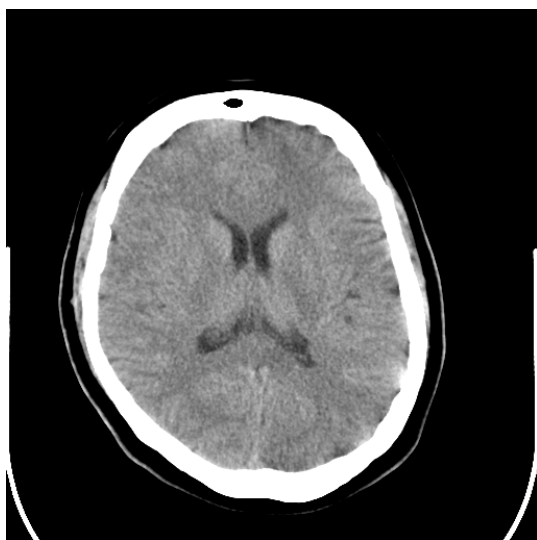
### Клинический пример 3.

Пациентка С.33 лет, ИБ№ 42856. Поступила в клинику 09.04.04. Заболела 09.04.04, в течение 1 суток преобладали проявления менингеального синдрома, Н-Н 1. КТ-АГ выполнена на 1-е сутки от начала развития АСАК: выявлена артериальная мешотчатая аневризма левой ЗМА (размер шейки 3-4 мм, длинника 5-6 мм), гипоплазия предкоммуникационной части правой ЗСА и ЗМА, изменений пробега и калибра экстра - и интракраниальных отделов сонных артерий не выявлено (рис.18).



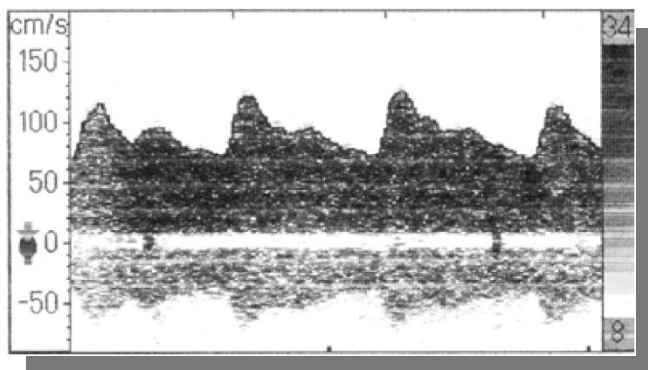
**Рис. 18.** Аневризма ЗМА слева, первые сутки от начала развития АСАК.

На серии КТ в мозговой ткани очаговых изменений и признаков объемного образования не выявлено (рис.19).



**Рис. 19.** КТ головного мозга без патологии, четырнадцатые сутки от начала развития АСАК.

По данным ТКУЗДГ признаков ангиоспазма не зарегистрировано (см. рис.20).





**Рис.20.** ТКУЗДГ без признаков ангиоспазма, седьмые сутки от начала развития АСАК.

Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы в разные сроки заболевания представлены в табл. 26.

*Таблица 26.*

**Максимальные значения исследуемых параметров доплерограммы в разные сроки заболевания**

	1-3 сутки САК	4-7 сутки САК	8-14 сутки САК	15-21 сутки САК	свыше 22 суток САК
Vm	75	94	100	90	90
Vs	110	130	143	128	141
Vd	50	63	80	65	64
Ri	0,58	0,52	0,44	0,49	0,95
Pi	0,81	0,71	0,56	0,70	0,96
KO		1,13			

26.04.04. на 17-е сутки выполнена ДТ ЗЧЯ слева, клипирование аневризмы задней нижней мозжечковой артерии. Выписана на 27-е сутки заболевания в удовлетворительном состоянии, GOS1.

Используя уравнение логистической регрессии [90] и данные многофакторного анализа относительно развития неблагоприятного исхода (глава 5), получаем:

$$P(Y=1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 * \phi_1 + \beta_2 * \phi_2 + \beta_3 * \phi_3 + \beta_4 * \phi_4}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 * \phi_1 + \beta_2 * \phi_2 + \beta_3 * \phi_3 + \beta_4 * \phi_4}},$$

где  $e$  = обозначение основания натурального логарифма = 2.71828182845905,

$\beta_0 = 0,632$ ,  $\beta_1=1,286$ ,  $\beta_2 =-2.356$ ,  $\beta_3 = -2.308$ ,  $\beta_4 =-1.308$  (значения коэффициента регрессии для исследуемых факторов, полученные при проведении многофакторного анализа),

$\phi_1$ -степень тяжести по шкале Hunt-Hess =1,

$\phi_2$ - наличие или отсутствие операции = 0 (так как пациента предполагается оперировать),

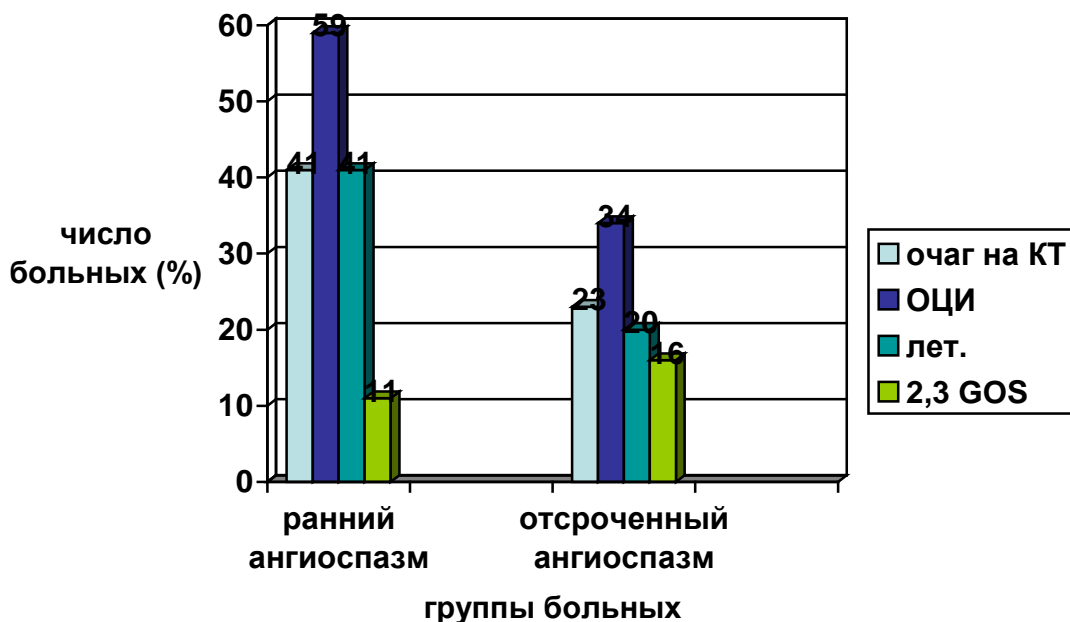
$\phi_3$  –наличие или отсутствие внутримозговой гематомы =0,

$\phi_4$ - наличие или отсутствие церебральной ишемии, выявляемой клинически и/или по КТ головного мозга =0,

$P(Y = 1)$  – вероятность положительного результата (в данном случае неблагоприятного исхода) = 0.87, то есть риск развития неблагоприятного исхода 87%.

### 3.3. Сравнительная характеристика течения и исходов заболевания в исследуемых группах

В группе больных с ранним ангиоспазмом доля пациентов с развитием очаговых ишемических изменений на КТ головного мозга составила 41,17%, отсроченная церебральная ишемия диагностирована в 58,8%, летальные исходы имели место в 41,1% случаев, тяжелая инвалидизация в 11,7%. В группе больных с отсроченным ангиоспазмом частота развития очаговых изменений на КТ головного мозга составила 23,3%, частота развития отсроченной церебральной ишемии – 34,6%, частота летальных исходов – 20% и частота случаев тяжелой инвалидизации 16,6 (рис. 21).



**Рис. 21.** Частота ишемии мозга по данным КТ, отсроченной церебральной ишемии, летальных исходов и исходов с тяжелой

инвалидизацией при различных сроках церебрального ангиоспазма при АСАК\*.

По оси X- распространенность сравниваемых показателей в группах больных с ранним и отсроченным ангиоспазмом.

По оси Y- число больных в %.

\*АСАК - субарахноидальное кровоизлияние.

\*Очаг на КТ - очаговое ишемическое поражение мозговой ткани, выявляемое на КТ головного мозга, не связанное с оперативным вмешательством.

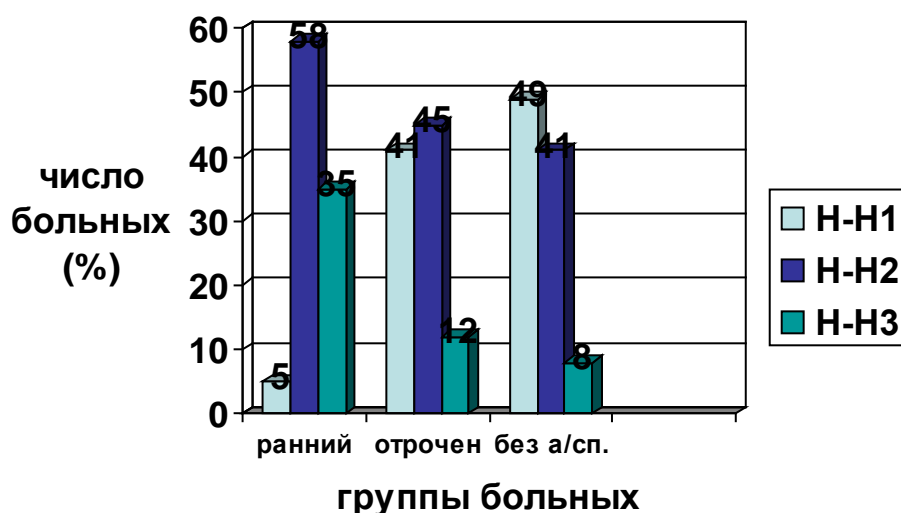
\*ОЦИ - отсроченная церебральная ишемия.

\*лет. – летальный исход.

\*2,3 GOS - оценка по шкале исходов Глазго 2,3 балла, что соответствует тяжелой инвалидизации.

В группе пациентов с ранним ангиоспазмом тяжесть состояния по шкале Hunt-Hess в большинстве случаев составляла 2 балла (58,8%) и 3 балла (35,2%).

На рис.22 показано распределение пациентов по тяжести состояния (шкала Hunt-Hess) в группах с ранним и отсроченным ангиоспазмом, выявляемом при КТ-АГ, а также в группе без ангиоспазма, подтвержденного ангиографически.



**Рис. 22.** Тяжесть состояния по Hunt-Hess у больных после разрыва аневризмы со спазмом и без спазма (N=129).

По оси X- группы больных с ранним, отсроченным ангиоспазмом и без ангиографически подтвержденного ангиоспазма.

По оси Y- число больных в %.

При анализе влияния различных клинических, нейрорентгенологических и нейрофизиологических факторов на течение ангиоспазма в исследуемых группах были установлены:

-статистически значимые корреляции средней силы между наличием церебрального ангиоспазма при проведении КТ-ангиографии в сроки от 1 до 3 суток развития заболевания и развитием ишемии клинически и/или по КТ г/мозга ( $r= 0,43, p = 0,000$ ); между наличием раннего ангиоспазма при проведении КТ-АГ и развитием летального исхода ( $r= 0,434, p= 0,000$ );

-статистически значимые слабые связи были выявлены между наличием отсроченного ангиоспазма при КТ-ангиографии, проводимой в сроки свыше 4 суток от начала развития заболевания, и развитием ишемии клинически и/или по КТ головного мозга ( $r=0,38, p=0,0000$ ); между наличием отсроченного ангиоспазма при КТ-АГ и развитием летального исхода ( $r= 0,37, p = 0,000$ );

-была выявлена статистически значимая корреляция средней силы между наличием инфаркта на КТ головного мозга и развитием летального исхода ( $r=0,41, p=0,000$ ) и менее сильная связь между наличием отсроченной церебральной ишемии и развитием летального исхода ( $r =0,38, p = 0,000$ );

-статистически значимые корреляции средней силы между тяжестью состояния пациента по шкале Hunt-Hess 3 при поступлении и неблагоприятным исходом заболевания ( $\geq 3$  баллов по шкале исходов Глазго) ( $r=0,43; p=0,0000$ ) и статистически значимые, но слабые связи между развитием неблагоприятных исходов и тяжестью состояния по

шкале Hunt-Hess 2 и 1 ( $r=0,27$ ;  $p=0,0000$  и  $r=0,29$ ;  $p = 0,000$ , соответственно);

-статистически значимые корреляции средней силы между наличием интравентрикулярного кровоизлияния и развитием неблагоприятного исхода (3 и более балла по шкале исходов Глазго) ( $r=0,42$ ;  $p=0,000$ ) и более слабые статистически достоверные связи между наличием сгустков крови базально или внутримозговой гематомы и развитием неблагоприятных исходов ( $r= 0.40$ ;  $p=0,000$ );

-не было выявлено статистически значимых связей между фактами проведения оперативного вмешательства и развитием ишемии, диагностируемой клинически и/или по КТ головного мозга, и развитием неблагоприятных исходов ( $r=0,08$ ;  $p = 0,21$ ).

Обобщение статистически значимых значений коэффициента Рассел -Рао для исследуемых факторов представлено в табл. 27.

Таблица 27.

**Статистически значимые значения коэффициента  
корреляции Рассел-Рао для исследуемых факторов**

Фактор	Ишемия клинически и/или по КТ	Неблагоприятный исход (GOS $\geq$ 3)	Летальный исход
Ранний ангиоспазм по КТ- АГ	<b>0.43</b>	<b>0.43</b>	<b>0.43</b>
Отсроченный ангиоспазм по КТ- АГ	0.38	0.37	0.37
Hunt-Hess III	<b>0.42</b>	<b>0.43</b>	<b>0.42</b>
Hunt-Hess II	0.29	0.29	0.29
Hunt-Hess I	0.27	0.27	0.27
ИВК	<b>0.42</b>	<b>0.42</b>	<b>0.42</b>
Базальное АСАК	0.40	0.40	0.40
ВМГ	0.40	0.40	0.40



### 3.4. Течение и исходы заболевания у оперированных и не оперированных пациентов

Оперативное вмешательство было проведено у 108(83,7%) пациентов. При статистической обработке данных для всех пациентов, включенных в исследование, не было получено значимых корреляций между фактом проведения и сроками оперативного вмешательства и развитием неблагоприятного исхода.

Течение заболевания у оперированных пациентов представлено на рис. 23.

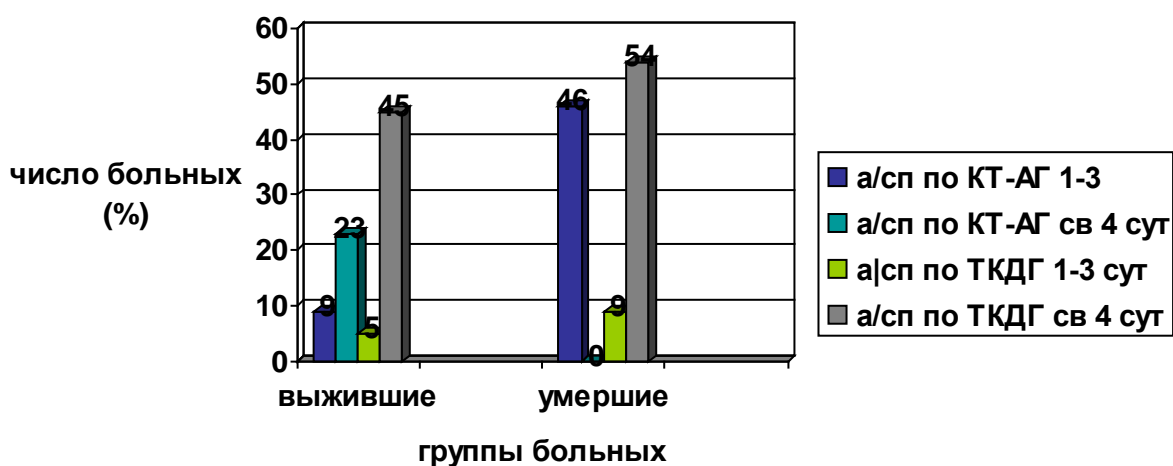


Рис.23. Течение заболевания у оперированных пациентов.

Группы оперированных и не оперированных пациентов были однородны по клиническому составу. В группе оперированных больных средний показатель тяжести состояния по шкале Hunt-Hess составил 2(1,2). В группе не оперированных пациентов средний показатель тяжести состояния по шкале Hunt-Hess составил 2(2,2).

Летальность в группе оперированных больных имела место в 11(10,1%) из 108 оперированных случаев, в группе не оперированных – в 12(57,1%) из 21 не оперированных случаев.

В течение 1-3 суток от начала развития САК были прооперированы 17(13,1%) пациентов, в течение 4-7 суток -23(17,8%), в течение 8-14 суток- 14 (10,8%), 15-21 суток -12 (9,3%) , свыше 22 суток -42(32,5%) пациента.

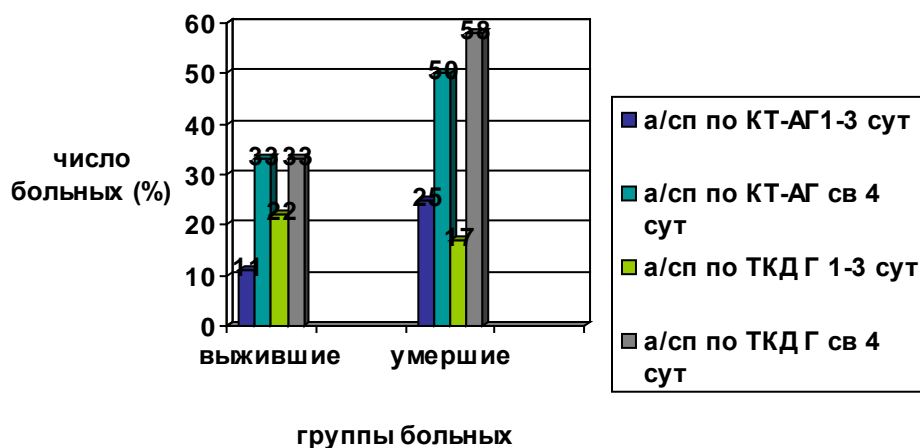
При статистической обработке данных в этой группе были установлены:

-статистически значимые связи средней силы между наличием раннего ангиоспазма при проведении КТ - АГ и развитием ишемии головного мозга, выявляемой клинически и/или при КТ-исследовании ( $r=0,45$ ,  $p = 0,000$ ), между наличием раннего ангиоспазма и развитием летального исхода ( $r= 0,453$ , $p = 0,000$ );

-статистически значимые слабые связи между наличием отсроченного ангиоспазма при КТ-АГ и развитием ишемии головного мозга, выявляемой клинически и/или при КТ-исследовании ( $r=0,35$ ,  $p = 0,000$ ), между наличием отсроченного спазма и развитием летального исхода ( $r=0,356$ ,  $p = 0,000$ ).

В группу не оперированных вошел 21(16,3%) пациент.

Течение заболевания у не оперированных пациентов представлено на рис. 24.



**Рис.24.** Течение заболевания у не оперированных пациентов.

При статистической обработке данных для этой группы были установлены:

-статистически достоверные связи средней силы для отсроченного ангиоспазма и развития ишемии мозга, выявляемой клинически и/или при КТ-исследовании ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,002$ ), для отсроченного ангиоспазма и развития летального исхода ( $r = 0,5$ ,  $p = 0,002$ ); и несколько менее сильные связи между развитием раннего ангиоспазма и развитием ишемии головного мозга ( $r = 0,4$ ,  $p = 0,01$ );

-статистически достоверная слабая связь между наличием раннего ангиоспазма и развитием летального исхода ( $r = 0,33$ ,  $p = 0,04$ ).

При анализе прогностичности КТ-АГ и ТКУЗДГ в отношении ишемии, выявляемой клинически и/или при КТ г/мозга в группе не оперированных пациентов для КТ-АГ чувствительность составила 100% (95%ДИ 0,21;0,64), специфичность 67% (95%ДИ 0,39;0,93); для ТКУЗДГ чувствительность составила 100%(95%ДИ 0,21; 0,64), специфичность 58% (95%ДИ 0,30; 0,86).

Для более детального сравнения течения ангиоспазма у выживших и умерших оперированных и не оперированных пациентов было выделено 4 группы больных:

- группа 1- умершие оперированные пациенты
- группа 2- выжившие оперированные пациенты
- группа 3-выжившие не оперированные пациенты
- группа 4- умершие не оперированные пациенты.

Число умерших пациентов составило 23 (17,8% от общего числа больных 129) человека. Из них оперированных было 11 (10% от 108 оперированных) человек, не оперированных -12 (57% от 21 не оперированных) человек.

1. В группе умерших оперированных пациентов 5(45,6%) человек имели при поступлении оценку тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 2, 4(36,4%) - Hunt-Hess 1, 2 - Hunt-Hess 3.

Развитие ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга было зафиксировано у 6 (54,5%) человек.

Ангиоспазм в сроки 1-3 суток АСАК по данным КТ-АГ был зафиксирован у 4(45,6%) человек, ни у одного из пациентов не было выявлено отсроченного ангиоспазма.

По данным ТКУЗДГ ранний вазоспазм был зафиксирован у 1(9,1%) человека, у 6(54,5%) человек наблюдали ангиоспазм, начиная с 4-х суток АСАК.

2. В группу выживших оперированных пациентов вошли 97(89% из 108 оперированных человек).

Из них 48(49 %) человек имели при поступлении оценку тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 3, 41(42,3%) - Hunt-Hess 2, 8(8,2 %) - Hunt-Hess 1.

Развитие ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга было зафиксировано у 20(20,1%) человек.

Признаки ангиоспазма по данным КТ-АГ были выявлены у 31(32%) пациента, раннего – у 9(9,2%) человек, отсроченного – у 22(22,6%).

По данным ТКУЗДГ признаки ангиоспазма были выявлены у 49(51%) человек, раннего - у 5(5,1%) человек, отсроченного – у 44 (45,3%).

В сравнении с группой выживших в группе оперированных умерших пациентов преобладали больные:

- с тяжестью состояния при поступлении Hunt-Hess 1 и 2,
- с признаками ишемии клинически и/или по КТ головного мозга (54,5% против 20,1% у выживших),
- с признаками раннего ангиоспазма по КТ-АГ (45,5% против 9,2% у выживших).

3. В группу не оперированных выживших пациентов вошли 9(42% от 21 не оперированных) человек.

Из них 3 человека имели при поступлении оценку тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 3, 6(66,6%) - Hunt-Hess 2.

Признаки ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга были выявлены у 3 человек.

Ангиоспазм по данным КТ-АГ был выявлен у 4(44,4%) пациентов, ранний – у 1 человека, отсроченный – у 3.

При проведении ТКУЗДГ признаки ангиоспазма были выявлены у 5(55,5%) человек, раннего - у 2(22,2%) человек, отсроченного – у 3 (33,3%).

4. В группу не оперированных умерших пациентов вошли 12 (57% от 21 не оперированных) человек.

1 человек имел при поступлении оценку тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 3, 5(41,6%) - Hunt-Hess 2, 6(50%) - Hunt-Hess 1.

Развитие ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга было зафиксировано у 6(50%) человек.

Ангиоспазм по данным КТ-АГ был зафиксирован у 9(75%) человек, ранний – у 3 человек, отсроченный – у 6(50%).

Признаки ангиоспазма по ТКУЗДГ были выявлены у 9(75%) человек, раннего – у 2 человек, отсроченного – у 7(58,3%).

В сравнении с группой выживших в группе не оперированных умерших пациентов преобладали больные:

- с тяжестью состояния при поступлении Hunt-Hess 1 и 2,
- с признаками ишемии клинически и/или по КТ головного мозга (50% против 33,3% у выживших),
- с признаками ангиоспазма по КТ-АГ (75% против 44,4% у выживших),
- с признаками ангиоспазма по ТКУЗДГ (75% против 55% у выживших),
- преобладали больные с признаками отсроченного ангиоспазма по данным КТ-АГ и ТКУЗДГ.

## Резюме

Данные клинического исследования не являются неожиданностью: у пациентов, включенных в исследование преобладала общемозговая симптоматика, очаговые симптомы были выявлены примерно у 1/3 больных. Наиболее часто выявляемыми клиническими синдромами (по В.И. Самойлову, 1990) были менингеальный (43%) и менинго-фокальный (18%).

В группе пациентов с ранним ангиоспазмом, выявляемом при КТ-АГ, чаще регистрировались случаи ОЦИ(59%), очагов ишемии на КТ головного мозга(41%), неблагоприятных(47%) и летальных исходов(41%), чем у пациентов с отсроченным церебральным ангиоспазмом или без признаков ангиоспазма по данным КТ-АГ.

В группе умерших оперированных пациентов преобладали больные с признаками ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга(54,5%), и раннего ангиоспазма при КТ-АГ(45,6%). В группе не оперированных умерших пациентов преобладали пациенты с признаками ишемии клинически и/или по данным КТ головного мозга (50%), признаками ангиоспазма по КТ-АГ(50%) и ТКУЗДГ(58.3%), чаще отсроченного.

#### ГЛАВА 4. СРАВНЕНИЕ ИНФОРМАТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО АНГИОСПАЗМА (результаты)

Для уточнения информативности клинического метода был выполнен анализ прогностичности для каждого из выявленных клинических синдромов (табл. 28) относительно развития ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов.

*Таблица 28.*

##### Данные анализа прогностичности различных клинических синдромов относительно развития ишемии

Синдром	Чувствительность% (95%ДИ)	Специфичность% (95%ДИ)
Сопорозно-коматозный	9(7,17)	88(81,94)
Гипоталамический	11(8,21)	88(81,94)
Менингеально- психомоторный	0	93(87,97)
Менингеальный	46(29,62)	59(48,68)
Менингеально- радикулярный	0	90(89,96)
Менингеально- фокальный	20(6,7,33)	83(75,90)
Эпилептический	14(2,6,25)	99(96,100)

Сходные показатели получены и при исследовании прогностичности в отношении развития неблагоприятных исходов. Как следует из табл. 27 субоптимальные показатели чувствительности при



высокой специфичности получены лишь для менингеально-фокального синдрома.

В нашей практике применение КТ-ангиографии позволило почти полностью отказаться от использования ЦАГ в urgentной диагностике аневризматического субарахноидального кровоизлияния. Учитывая субоптимальную прогностичность клинического метода основными инструментальными методами диагностики и мониторинга ангиоспазма в данной работе были КТ-АГ интракраниальных артерий и транскраниальная доплерография.

Решение о тактике ведения больного принималось только на основании данных КТ-АГ у 121(93,7%) пациента.

Хирургическое лечение только на основании данных КТ-АГ проведено у 96(74,4%) пациентов. У всех пациентов интраоперационные данные относительно размеров и локализации артериальных аневризм в 100 % случаев совпали с данными, полученными при КТ-ангиографии.

Результаты исследования показывают высокую информативность КТ-ангиографии как для диагностики артериальной аневризмы как причины АСАК, так и для диагностики церебрального ангиоспазма. В ходе исследования выявлено, что КТ-ангиография помимо установки диагноза, уточнения анатомии аневризмы позволяет определить наличие церебрального ангиоспазма, начиная с первых суток развития заболевания.

Для оценки динамики ангиоспазма при проведении ежедневного мониторинга ТКУЗДГ для СМА регистрировали  $V_m$ - среднюю скорость кровотока (см/с),  $V_s$ -систолич. скорость (см/с),  $V_d$ -диастолич. скорость (см/с),  $P_i$  – пульсативный индекс Гослинга,  $R_i$ - резистивный индекс Pourcelot,  $K_o$ -коэфф.овершута. При значениях  $V_m < 120$  см/с речь шла о легком спазме, 120-200 см/с - среднем и  $>200$  см/с - тяжелом спазме.

Количественные показатели соответствия доплерографических и ангиографических данных представлены в табл.29.

**Количественные показатели соответствия доплерографических  
и ангиографических данных**

Выраженность спазма по данным ТКУЗДГ	Пациенты в группе раннего вазоспазма (N=17)	Пациенты в группе отсроченного вазоспазма (N=31)	Пациенты ангиографически подтвержденного вазоспазма (N=81)
легкой степени $V_m < 120$ см/с	5(29,4%)	6(19,3%)	17(20,9%)
средней степени $V_m 120-200$ см/с	7(41,1%)	12(38,7%)	19(23,4%)
выраженный $V_m > 200$ см/с	4(23,5%)	3(9,7%)	5(6,1%)
норма	1(5,8%)	10(32,2%)	40(49,3%)

При исследовании прогностичности для всей исследуемой группы вне зависимости от сроков заболевания (при 95% ДИ)

чувствительность по отношению к развитию ишемии составила  
- для КТ-АГ-66% (50%;81%), для ТКУЗДГ-89% (78%;99%);

специфичность по отношению к развитию ишемии составила

-для КТ-АГ- 73%(64%;82%), для ТКУЗДГ-59%(48%;68);

чувствительность по отношению к развитию неблагоприятных исходов составила

-для КТ-АГ -57%(38%;75%), для ТКУЗДГ-71%(54%;88%);

специфичность по отношению к развитию неблагоприятных исходов составила

- для КТ-АГ-68%(59%;77%), для ТКУЗДГ-50%(40%;60%).

Данные о прогностичности обоих методов относительно развития ишемии и неблагоприятных исходов в раннем и отсроченном периодах заболевания приведены в табл. 30 и 31.

*Таблица 30.*

**Показатели прогностичности относительно развития ишемии для КТ-ангиографии и ТКУЗДГ в раннем и отсроченном периодах заболевания**

	Ранний ангиоспазм по данным КТ-АГ	Отсроченный ангиоспазм по данным КТ-АГ	Ранний ангиоспазм по данным ТКУЗДГ	Отсроченный ангиоспазм по данным ТКУЗДГ
Чувствительность в отношении ишемии (95%ДИ)	31% (16%,46%)	34% (18%,50%)	17% (4%,29%)	71% (56%,86%)
Специфичность в отношении ишемии (95%ДИ)	94% (88%,98%)	80% (71%,87%)	96% (91%,99%)	64% (54%,73%)

**Показатели прогностичности относительно развития  
неблагоприятных исходов для КТ-АГ и ТКУЗДГ в раннем и  
отсроченном периодах заболевания**

	Ранний ангиоспазм по данным КТ-АГ	Отсроченный ангиоспазм по данным КТ-АГ	Ранний ангиоспазм по данным ТКУЗДГ	Отсроченный ангиоспазм по данным ТКДУЗГ
Чувствительность в отношении неблагоприятных исходов(95%ДИ)	29% (11%,45%)	29% (11%,45%)	14% (1%,27%)	54% (35%,72%)
Специфичность в отношении Неблагоприятных исходов(95%ДИ)	91% (85%,96%)	77% (69%,85%)	94% (89%,98%)	56% (46%,66%)

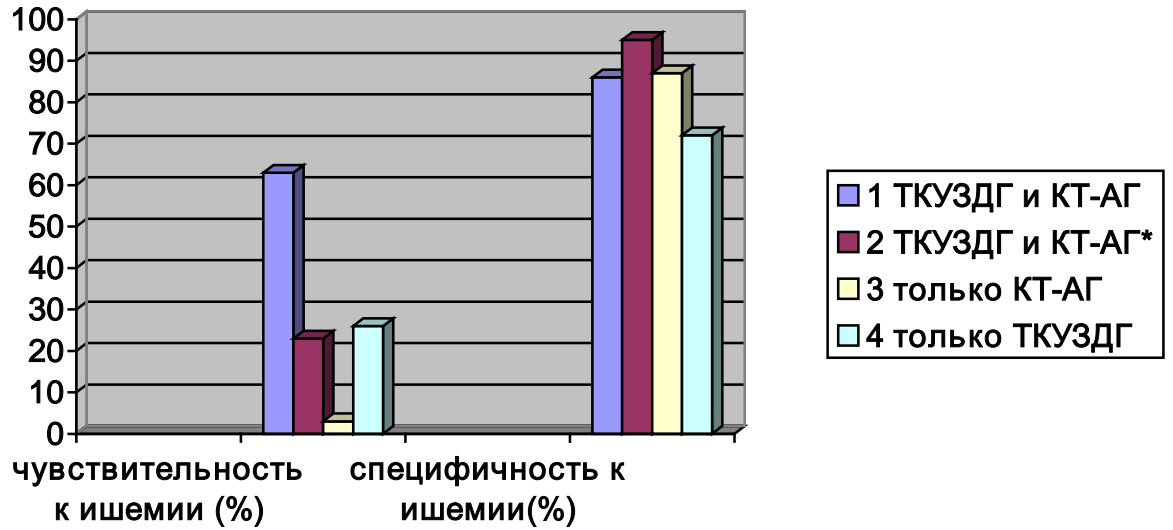
Несмотря на то, что в раннем периоде заболевания (то есть в 1-3 сутки от начала развития субарахноидального кровоизлияния) оба метода обладают субоптимальной чувствительностью, КТ-АГ все же имеет большую диагностическую ценность относительно развития ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов заболевания (три и более балла по шкале GOS).

При исследовании динамики изменения абсолютных значений средней линейной скорости кровотока для СМА в разные сроки заболевания не было получено статистически значимых результатов относительно развития ишемии и неблагоприятных исходов.

Для более детального сравнения прогностической ценности ТКУЗДГ и КТ-АГ было выделено 5 групп:

- 1) группа больных, у которых ангиоспазм был подтвержден при проведении и КТ-АГ и ТКУЗДГ численностью 35(27.1% от 129) человек;
- 2) группа больных, у которых ангиоспазм по ТКУЗДГ был выявлен в день выявления спазма при КТ-АГ численностью 13(10.1% от 129) человек;
- 3) группа больных, у которых ангиоспазм был подтвержден только данными КТ-АГ численностью 13(10.1% от 129) человек;
- 4) группа больных, у которых ангиоспазм был подтвержден только данными ТКУЗДГ численностью 35(27.1% от 129) человек;
- 5) группа больных, у которых ангиоспазм не был выявлен ни при КТ-АГ, ни при ТКУЗДГ численностью 46(35.6% от 129) человек.

Показатели прогностичности для данных групп приведены ниже в табл. 32. Прогностичность различных сочетаний инструментальных методов в отношении ишемии представлена ниже на рис. 25. Сходные значения прогностичности получены и в отношении неблагоприятных исходов заболевания.



**Рис.25.** Прогностичность инструментальных методов в отношении ишемии.

*1-Ангиоспазм по КТ-АГ и ТКУЗДГ*

*2-Ангиоспазм по ТКУЗДГ и КТ-АГ\* в один и тот же день*

*3-Ангиоспазм только по КТ-АГ*

*4-Ангиоспазм только по ТКУЗДГ*

Таблица 32.

**Сравнительные данные, полученные при исследовании  
прогностичности в 5 группах**

	Группа 1 (а/сп по ТКУЗДГ и КТ-АГ)	Группа 2 (а/сп по ТКУЗДГ+ КТ-АГ) *	Группа 3 (а/сп по КТ-АГ)	Группа 4 (а/сп по ТКУЗДГ)	Группа 5 (без а/сп)
Чувствительность по отношению к ишемии %(95%ДИ)	63(46;78)	23(8;36)	3(2;8)	26(11;72)	9(1;17)
Специфичность по отношению к ишемии %(95%ДИ)	86(79;93)	95(90;99)	87(89;93)	72(63;81)	54(44;64)
Чувствительность по отношению к неблагоприятным исходам %(95%ДИ)	46(27;64)	25(8;41)	11(1;22)	25(8;41)	18(3;32)
Специфичность по отношению к неблагоприятным исходам % (95%ДИ)	78(70;86)	94(89;98)	90(84;95)	72(63;81)	59(49;68)

\* Ангиоспазм, выявленный при КТ-АГ, в тот же день подтвержден данными ТКУЗДГ

При анализе полученных данных, очевидно, что обе методики взаимно дополняют друг друга, так как при их совместном применении чувствительность относительно развития ишемии и неблагоприятных

исходов возрастает, а специфичность практически не снижается; при этом нет необходимости проводить их в один и тот же день.

Показатели прогностичности ТКУЗДГ и КТ-АГ относительно ишемии в разные сроки заболевания представлены на рис. 26. и рис.27.:

Прогностичность КТ-ангиографии в разные сроки АСАК относительно ишемии (%) (95%ДИ)				
Чувствительность <b>31(16,34)</b> Специфичность <b>94(88,98)</b>	Чувствительность 14(2,25) Специфичность 91(85,97)	Чувствительность 9(1,17) Специфичность 98(94,100)	Чувствительность 9(1,17) Специфичность 97(93,100)	Чувствительность 3(2,8) Специфичность 94(88,98)
1-3 сутки АСАК	4-7 сутки АСАК	8-14 сутки АСАК	15-21 сутки АСАК	> 22 суток АСАК

Рис.26. Прогностичность КТ-ангиографии (чувствительность и специфичность, %, 95%ДИ), относительно развития ишемии в разные сроки АСАК

Прогностичность ТКУЗДГ в разные сроки АСАК относительно ишемии % (95%ДИ)				
Чувствительность 9(1,17) Специфичность 94(88,98)	Чувствительность <b>37(21,53)</b> Специфичность <b>78(69,86)</b>	Чувствительность <b>51(34,67)</b> Специфичность <b>74(65,83)</b>	Чувствительность <b>37(21,53)</b> Специфичность <b>81(72,88)</b>	Чувствительность 11(1,21) Специфичность 91(85,97)
1-3 сутки АСАК	4-7 сутки АСАК	8-14 сутки АСАК	15-21 сутки АСАК	> 22 суток АСАК

Рис.27. Показатели прогностичности ТКУЗДГ (чувствительность и специфичность, %, 95%ДИ), относительно развития ишемии в разные периоды АСАК.



Сходные значения прогностичности инструментальных методов в разные сроки заболевания получены и относительно неблагоприятных исходов.

Оба метода обладают субоптимальными показателями чувствительности, но в раннем периоде АСАК наибольшей прогностической ценностью обладает КТ-АГ, а в отсроченном и позднем отсроченном периодах заболевания ТКУЗДГ.

## Резюме

Исследование прогностичности клинического метода относительно развития ишемии и неблагоприятных исходов показало наличие субоптимальных показателей чувствительности при высокой специфичности лишь для менингеально-фокального синдрома.

В нашем исследовании применение КТ-АГ помимо установки диагноза, уточнения анатомии аневризмы позволяло определить наличие церебрального ангиоспазма начиная с первых суток развития заболевания. На основании только данных КТ-АГ было прооперировано большинство пациентов, при этом совпадение интраоперационных находок относительно анатомии и размеров аневризм было 100%-ным.

При сравнении прогностичности методов относительно развития ишемии и неблагоприятных исходов для всей исследуемой группы независимо от сроков заболевания ТКУЗДГ обладала большей чувствительностью, но более низкой специфичностью, чем КТ-АГ. В раннем периоде заболевания чувствительность КТ-АГ была почти вдвое выше, чем ТКУЗДГ при сходных показателях специфичности. В отсроченном периоде заболевания чувствительность была выше у ТКУЗДГ, а специфичность у КТ-АГ. Обе методики взаимно дополняют друг друга, так как при их совместном применении чувствительность относительно развития церебральной ишемии и неблагоприятных исходов возрастает, а специфичность практически не снижается; при этом нет необходимости проводить их в один и тот же день.

## **ГЛАВА 5. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ И НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМ КРОВОИЗЛИЯНИЕМ**

### **5.1. Выявление факторов риска развития церебральной ишемии, летальных и неблагоприятных исходов у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием**

Для оптимизации процесса диагностики и последующего лечения пациентов в остром периоде АСАК нам представляется необходимым оценить факторы риска развития церебрального ангиоспазма, осложняющего течение основного заболевания. С этой целью было произведено сравнение значимости качественных признаков с использованием критерия  $\chi^2$ , при необходимости (число случаев меньше 6) использовался точный критерий Фишера.

Анализировались такие факторы, как:

- возраст,
- пол,
- тяжесть состояния при поступлении,
- сроки от развития АСАК,
- наличие очаговой неврологической симптоматики,
- распространенность кровоизлияния,
- наличие или отсутствие признаков ангиоспазма при КТ-АГ и ТКУЗДГ,
- сроки выявления ангиоспазма,
- размеры аневризм и их множественность,
- факт операции или ее отсутствие,
- сроки проведения оперативного вмешательства и др.

Результаты анализа представлены в табл. 33 и 34. Как видно из представленных в табл. 33 данных, относительно развития ишемии значимыми являются оценка тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 1 и 2, наличие ангиоспазма, подтвержденного данными КТ-АГ и ТКУЗДГ, раннего ангиоспазма, подтвержденного данными КТ-АГ и ТКУЗДГ, отсроченного ангиоспазма по данным ТКУЗДГ, наличие фокальных неврологических симптомов и внутримозговой гематомы. С точки зрения развития неблагоприятных исходов (табл. 34) наиболее значимыми оказались такие факторы, как оценка тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 1-3, факт выявления ангиоспазма по КТ-АГ, наличие раннего ангиоспазма по данным КТ-АГ интракраниальных артерий, отсутствие операции и операция, проведенная в сроки свыше 22 суток от начала развития АСАК, наличие внутримозговой гематомы и интравентрикулярного кровоизлияния по данным КТ головного мозга.

*Таблица 33.*

**Сравнение значимости признаков относительно  
развития ишемии**

Фактор	Значение $\chi^2$ ( $p < 0.01$ )
Н-Н1	8.23
Н-Н2	5.79
Ангиоспазм по КТ-АГ	<b>15.071</b>
Ангиоспазм по ТКУЗДГ	4.77
Ранний ангиоспазм КТ-АГ	<b>11.88</b>
Ранний ангиоспазм ТКУЗДГ	2.43 *
Отсроченный ангиоспазм ТКУЗДГ	<b>12.17</b>
Стволовые симптомы	0.0016
ВМГ	4.12

\*-значение точного критерия Фишера

У 43(33,3%) пациентов по данным анамнеза в догеморрагическом периоде заболевания были отмечены головные боли разной степени интенсивности, иногда сопровождающиеся синкопальными расстройствами.

Таблица 34.

**Сравнение значимости признаков относительно  
развития неблагоприятного исхода**

Фактор	Значение $\chi^2$ ( $p < 0.01$ )
Н-Н1	3.77*
Н-Н2	0.003
Н-Н3	<b>25.48</b>
Ангиоспазм по КТ-АГ	5.04
Ранний ангиоспазм по КТ-АГ	5.79
Отсутствие операции	<b>24.55</b>
Операция в сроки более 22 суток от начала развития САК	3,47*
ВМГ	<b>31.9</b>
ИВК	6.95

\*-значение точного критерия Фишера

Следующим этапом был проведен многофакторный анализ данных с помощью бинарной логистической регрессии, когда независимые переменные вводились в анализ на основе наибольшей статистической значимости и исключались из анализа, если значение вероятности критерия разности, умноженного на -2 значения логарифмического правдоподобия, превышало 0.10. Результаты представлены ниже в табл. 35,36.

Таблица 35.

**Многофакторный анализ относительно развития ишемии**

	В-значение	Станд. ошибка	Вальд	Ст. св.	Р- значение	OR	95% ДИ для OR	
							нижний	верхний
Ангиоспазм КТ-АГ	<b>-1,334</b>	0,459	8,453	1	0,004	0,263	0,107	0,647
Ангиоспазм По ТКУЗДГ	<b>-2,144</b>	0,585	13,421	1	0,000	0,117	0,037	0,369
<b>Константа</b>	<b>0,411</b>	0,330	1,553	1	0,213	1,508		

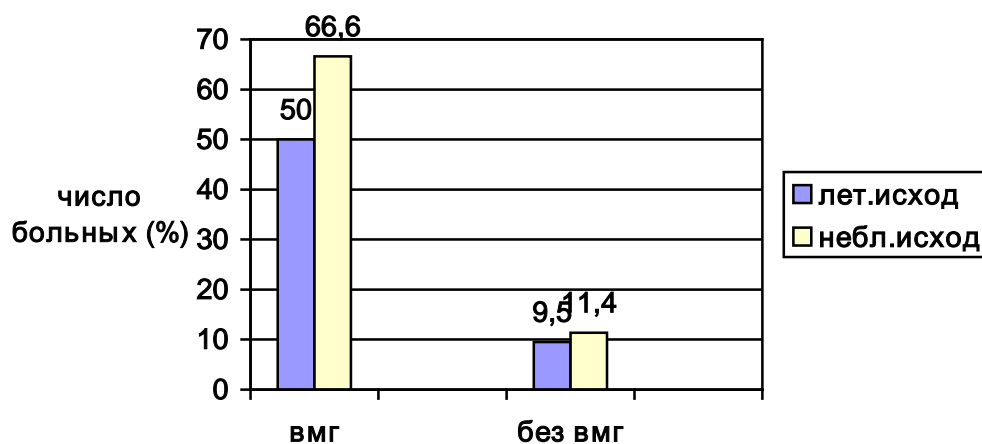
Таблица 36.

**Многофакторный анализ относительно развития неблагоприятного исхода**

	В- значение	Станд. ошибка	Вальд	Ст.св.	Р- значение	OR	95% ДИ для OR	
							нижний	верхний
Оценка по шкале Hunt-Hess	<b>1,286</b>	0,473	7,403	1	0,007	3,617	1,433	9,132
Отсутствие операции	<b>-2,356</b>	0,713	10,933	1	0,001	0,095	0,023	0,383
ВМГ	<b>-2,647</b>	0,694	14,550	1	0,000	0,071	0,018	0,276
Ишемия клинически и/или по КТ г/мозга	<b>-1,308</b>	0,641	4,160	1	0,041	0,270	0,077	0,950
<b>Константа</b>	<b>0,632</b>	1,403	0,203	1	0,652	1,881		

Таким образом, по результатам многофакторного анализа у пациентов с АСАК было выявлено достоверное увеличение риска развития ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, при наличии признаков ангиоспазма при проведении КТ-АГ и ТКУЗДГ. Для развития неблагоприятного исхода заболевания значимыми являются такие факторы как степень тяжести пациента по шкале Hunt-Hess при поступлении, отсутствие или наличие операции, внутримозговой гематомы и признаков церебральной ишемии.

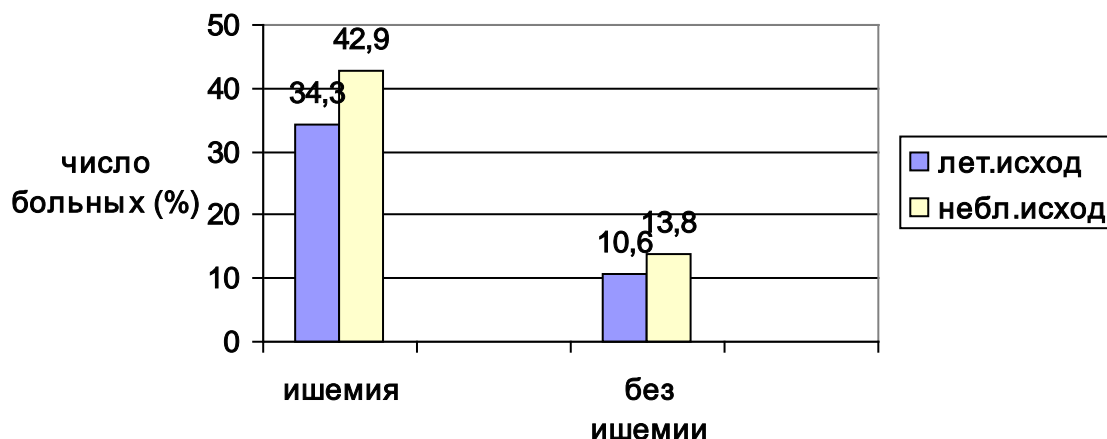
При анализе факторов риска развития неблагоприятных исходов было выявлено достоверное его увеличение при отсутствии операции и наличии внутримозговой гематомы (табл. 31). Полученные данные свидетельствует о преимуществах активной хирургической тактики для пациентов с АСАК, так как наличие паренхиматозного или паренхиматозно-субарахноидального кровоизлияния (чаще при разрыве супраклиноидной аневризмы, аневризмы СМА) помимо очагового неврологического дефицита ведет к развитию нарастающей внутримозговой компрессии. Внутримозговая гематома была выявлена у 24(18,6%) из 129 пациентов. Из них в 12(50%) случаях был зафиксирован летальный, а в 16(66,6%) случаях – неблагоприятный исход. Среди 105(81,3%) пациентов без признаков паренхиматозного кровоизлияния летальный исход наблюдали у 10(9,5%), а неблагоприятный исход – у 12(11,4%) пациентов (рис.28).



**Рис. 28.** Распределение числа летальных и неблагоприятных исходов в группах больных с наличием или отсутствием признаков внутримозговой гематомы.

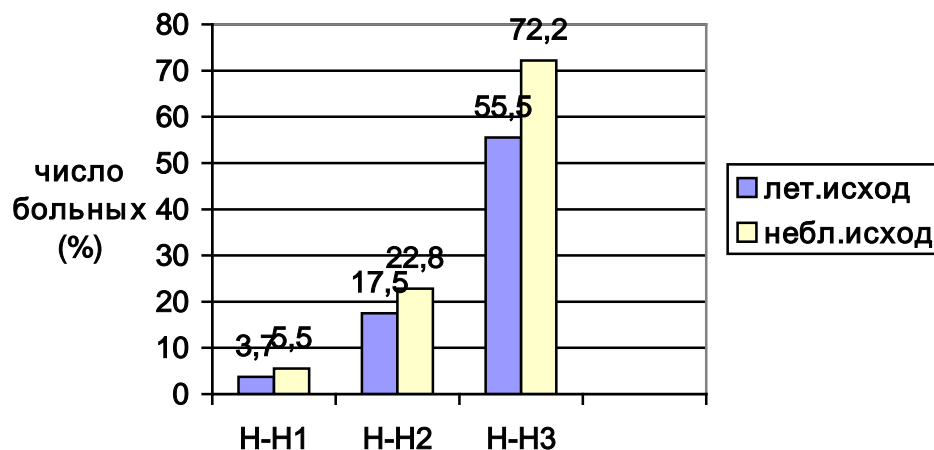
Свою роль в развитии неблагоприятных исходов заболевания у пациентов с АСАК сыграл и такой установленный фактор риска, как ишемия головного мозга, выявляемая клинически и/или по данным КТ головного мозга. Из 35(27,1%) больных с признаками церебральной ишемии у 12(34,3%) был зафиксирован летальный исход, у 15(42,9%) - неблагоприятные исходы. Среди 94(72,8%) пациентов без признаков церебральной ишемии частота летальных исходов составила 10(10,6%) случаев, а частота неблагоприятных исходов 13(13,8%) (рис. 29).





**Рис.29.** Распределение числа летальных и неблагоприятных исходов в группах больных с наличием или отсутствием признаков церебральной ишемии.

По данным многофакторного анализа на развитие неблагоприятных исходов при АСАК также оказывает влияние степень тяжести состояния пациента, оцениваемая по шкале Hunt-Hess. У 54(41%) больных с оценкой Н-Н1 количество летальных исходов составило 2 случая, неблагоприятных исходов - 3. У 57(44%) пациентов с оценкой Н-Н2 было зафиксировано 10(17,7%) летальных и 13(22,8%) неблагоприятных исходов. У 18(14%) пациентов с оценкой Н-Н3 у 10(55,5%) человек был летальный исход, у 13(72,2%) – неблагоприятный исход (рис. 30).



**Рис. 30.** Распределение летальных и неблагоприятных исходов у пациентов с АСАК в зависимости от оценки степени тяжести состояния при поступлении по шкале Hunt-Hess.

Таким образом, выявленные предикторы развития неблагоприятных исходов можно разделить на некорректируемые – такие как степень тяжести состояния пациента при поступлении – и корректируемые. Выявление корректируемых факторов (церебральная ишемия, факт наличия или отсутствия внутримозговой гематомы и оперативного вмешательства) может способствовать оптимизации лечебной тактики у каждого конкретного пациента.

## **5.2. Использование уравнения множественной логистической регрессии для расчета риска развития ишемии и неблагоприятных исходов**

Далее используя уравнение множественной логистической регрессии [90] можно рассчитать приблизительный риск развития ишемии и неблагоприятного исхода для каждого конкретного пациента, обладающего тем или иным набором значимых признаков:

$$P(Y=1) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot \phi_1 + \beta_2 \cdot \phi_2 + \beta_3 \cdot \phi_3}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \cdot \phi_1 + \beta_2 \cdot \phi_2 + \beta_3 \cdot \phi_3}},$$

где  $e$  = обозначение основания натурального логарифма = 2.71828182845905,

$\beta_0$  = константа переменных в уравнении, табл.30,31,

$\beta_1 \beta_2 \beta_3$  = значение В для исследуемых факторов см. табл. 30,31,

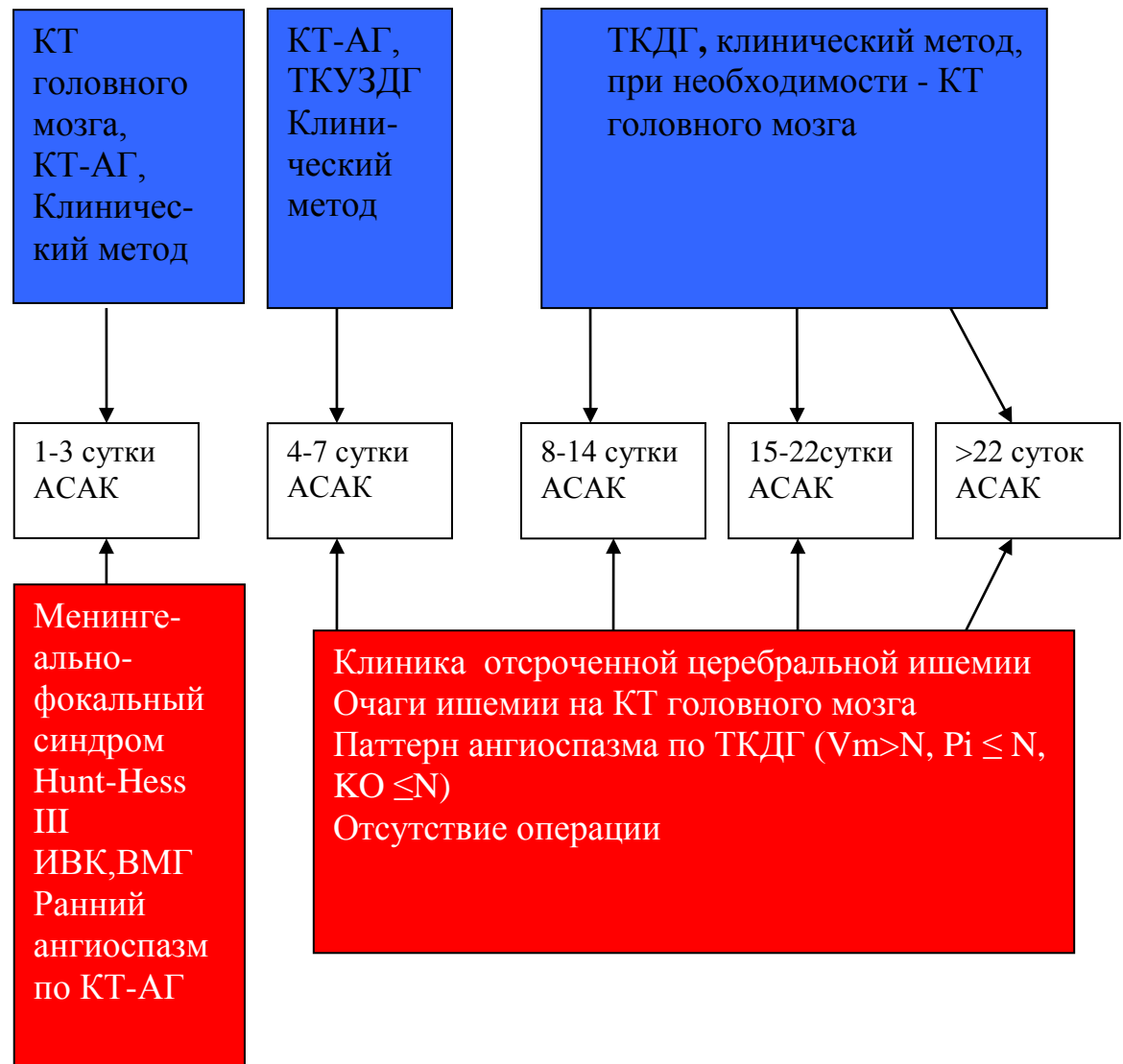
$\phi_1, \phi_2, \phi_3$  = значение исследуемых факторов,

$P(Y = 1)$  – вероятность положительного результата (в данном случае ишемии или неблагоприятного исхода).

Практическое применение уравнения логистической регрессии для оценки вероятности развития неблагоприятного исхода у конкретного пациента показано ранее на клинических примерах в главе 3.

На основании полученных в работе данных предложен алгоритм использования различных диагностических методов в разные сроки АСАК с указанием выявленных факторов риска развития неблагоприятных исходов заболевания (рис. 31).

## Методы исследования



## Факторы риска развития неблагоприятных исходов заболевания

**Рис. 31.** Алгоритм использования различных диагностических методов в разные сроки АСАК

## Резюме

Выявленные предикторы развития церебральной ишемии (наличие признаков ангиоспазма при проведении КТ-АГ и ТКУЗДГ) и неблагоприятных исходов (отсутствие операции, наличие внутримозговой гематомы, ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, степень тяжести состояния по шкале Hunt-Hess) можно разделить на некорректируемые – такие как степень тяжести состояния пациента при поступлении – и корректируемые. Выявление корректируемых факторов (церебральная ишемия, факт наличия или отсутствия внутримозговой гематомы и оперативного вмешательства) может способствовать оптимизации лечебной тактики у каждого конкретного пациента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота встречаемости АСАК по данным разных авторов составляет от 6 до 16 на 100 000 населения. Приблизительно 25% пациентов с АСАК погибают в течение первых 24 часов и около 45% - в течение первого месяца заболевания (В.В.Крылов, 2000).

В раннем периоде разрыва аневризмы сосудистый спазм с помощью церебральной ангиографии диагностируется у 2/3 больных с субарахноидальным кровоизлиянием, ишемические осложнения развиваются у 2/3 больных с сосудистым спазмом и у 1/3 больных являются основной причиной неблагоприятных исходов (В.В. Крылов, А.С.Гусев, 1997).

Сосудистый спазм, определяемый с помощью ангиографии и сопровождающийся неврологическими расстройствами, относится к так называемому симптоматическому спазму. При помощи церебральной ангиографии в первые семь суток после разрыва аневризмы спазм диагностируется в 42%, в течение 2-ой недели - в 60% и на третьей неделе – в 48 % случаев. Ишемическое поражение мозга в остром периоде АСАК, наблюдаемое на КТ в виде областей пониженной плотности, встречается в 64.3% случаев и наиболее часто встречается в конце 2-ой недели (В.В.Крылов, 2000). Все описанные изменения приводят к сужению просвета артерий и последующей ишемии мозговой ткани.

Многие зарубежные авторы считают целесообразным выделение терминов «ранний вазоспазм» (ультраранний вазоспазм, острая церебральная вазоконстрикция или острый артериальный спазм) для обозначения сосудистого спазма, выявляемого при ангиографии в течение первых 48 часов после разрыва аневризмы и «отсроченный церебральный вазоспазм» для определения сосудистого спазма, который возникает от 4 до 14 дня после АСАК (P.N. Colum, 2006; A.J.Frontera, 2009; J.Dreier, 2006; D. Zemke, 2007; M.E. Baldwin, 2004).

Термин «клинический» или «симптоматический» вазоспазм используется для описания неврологического ухудшения, связанного с АСАК при отсутствии других причин и не всегда подразумевает наличие ангиографически подтвержденного сосудистого спазма. Симптоматический спазм в литературе часто используется попеременно с понятиями «отсроченный ишемический неврологический дефицит» и/или «отсроченная церебральная ишемия». Этот термин наиболее целесообразно использовать для определения обратимого или стойкого неврологического ухудшения и/или образования церебрального инфаркта вследствие ангиографически подтвержденного вазоспазма.

Отсроченную церебральную ишемию определяют как необъяснимое иначе клиническое ухудшение и/или новый инфаркт на КТ-сканах, которого не было сразу после начала лечения разорвавшейся аневризмы, либо как новый инфаркт на КТ-сканах, который не отмечали при поступлении или в пределах одного дня после проведения оперативного лечения (A.J. Frontera, J.Claassen, 2009; P.N.Colum, 2006).

Частота развития ишемии коррелирует с распространенностью спазма на ангиограммах: спазм 1-4 сегментов артерий сопровождается развитием ишемии в 53% случаев, спазм 4-7 сегментов – в 75% , 7-9 сегментов – в 93% (В.В. Крылов, 2000).

В литературе на сегодняшний день опубликованы относительно редкие и противоречивые данные о факторах риска развития церебрального ангиоспазма, прогностической ценности клинического метода, различных радиологических методов и транскраниальной ультразвуковой доплерографии для развития отсроченной церебральной ишемии, инфарктов на КТ головного мозга вследствие вазоспазма и исходов заболевания у больных с АСАК (S.Ferguson, 2007, R.A.Solomon, 1991).

Отмечена связь с развитием симптомного церебрального ангиоспазма у больных с АСАК таких факторов, как возраст моложе 50

лет, оценка по шкале WFNS 1-2 и гипергликемия при поступлении пациента вне зависимости от проводимого лечения (C.Charpentier,G.Audibert и др.,1999).

Наиболее важным фактором развития церебрального инфаркта на КТ головного мозга у больных с АСАК считают клинический вазоспазм (S.Fergusen, R.L. Macdonald, 2007). Сообщают о влиянии на развитие церебральных инфарктов на КТ головного мозга таких факторов как ухудшение состояния больного по шкале WFNS, использование катетеризационной вентрикулостомии, клипирования аневризмы, наличия предоперационного ангиоспазма, клинические признаки церебрального ангиоспазма, спазм при ТКУЗДГ, спазм при ЦАГ (А.А. Rabinstein, J.A. Friedman,S.D. Weigand и др., 2004). Некоторые авторы показали, что увеличение скоростей кровотока, регистрируемое при проведении ТКУЗДГ, лишь очень незначительно увеличивает риск развития отсроченной церебральной ишемии после АСАК с максимальной чувствительностью метода на восьмые сутки заболевания. 40% пациентов с развившейся отсроченной церебральной ишемией никогда не имели повышения максимальных средних скоростей кровотока свыше 120 см/с (E. Carrera, J. M. Schmidt и др., 2009).

М.Е.Baldwin, R.L. Macdonald, 2004 отметили одинаковую значимость раннего и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при ЦАГ, относительно развития неблагоприятных исходов у больных с АСАК.

На первый взгляд наличие прямого патогенетического пути: АСАК - ангиографически подтвержденный вазоспазм – церебральный инфаркт - неблагоприятный исход (смерть или инвалидизация) является очевидным и не требующим дальнейших исследований.

В таком случае, вероятно, ангиографический вазоспазм и/или образование ишемического инфаркта вследствие вазоспазма можно использовать в качестве прогностического маркера течения и исхода заболевания. Однако подробные количественные данные на каждом



пункте этой цепочки отсутствуют. Недостаточно данных также относительно сравнительной значимости раннего и отсроченного вазоспазма для течения и исхода заболевания у оперированных и не оперированных пациентов.

Целью исследования было оценить характеристики церебрального ангиоспазма, осложняющего течение аневризматического субарахноидального кровоизлияния и выявление факторов риска развития церебральной ишемии и неблагоприятных исходов заболевания.

В исследование вошли данные 129 пациентов: 66(51,1%) мужчин и 63(48,8%) женщин в возрасте от 18 до 69 лет.

Для оценки заболевания выделены периоды:

- ранний- 1-3 сутки от начала развития АСАК;
- отсроченный – начиная с 4-х суток заболевания.

В соответствии с ними были выделены группы пациентов, у которых церебральный ангиоспазм был зафиксирован в раннем и в отсроченном периодах заболевания, а также группа оперированных и не оперированных пациентов.

В раннем периоде заболевания (1-3 сутки от начала развития АСАК) поступили 55(43%) пациентов, остальные 74(57%) - поступили в отсроченном периоде заболевания (начиная с 4-х суток АСАК).

В группу оперированных вошли 108(83,7%), в группу не оперированных – 21(16,3%).

Группы оперированных и не оперированных были однородны по клиническому составу. В группе оперированных средний показатель тяжести состояния по шкале Hunt-Hess составил 2(1,2). В группе не оперированных - средний показатель тяжести состояния по шкале Hunt-Hess составил 2(2,2).

В качестве методов диагностики использовались:

на догоспитальном этапе: КТ головного мозга и/или люмбальная пункция, реже МРТ и МР-ангиография;

в стационаре: КТ головного мозга, КТ-ангиография интракраниальных артерий, ТКУЗДГ, оценка неврологического статуса, общеклиническое исследование. Для оценки тяжести состояния пациентов на этапе поступления в нейрохирургическое отделение использовалась шкала Hunt-Hess (Н-Н). Для последующей оценки прогностической значимости клинического метода в соответствии с классификацией В.И. Самойлова (1990) были выделены 7 ведущих неврологических синдромов, имевших место в первые сутки заболевания. В работе также были использованы шкала Zacharia для оценки двигательного дефицита и клинико-анатомическая классификация, предложенная В.В. Лебедевым в 1991 году;

при выписке: шкала исходов комы Glasgow (GOS). Для оценки исходов заболевания использовали также термин «неблагоприятные исходы», под которым понимали исходы от 3 баллов и выше по GOS.

Ведение больных с АСАК, осложнившимися церебральным ангиоспазмом, включало в себя интраваскулярное объемное вмешательство (гиперволемию), воздействие на кровяное давление (индуцированную гипертензию) и оптимизацию оксигенации и вязкости крови (гемодилюцию) – так называемую 3Н-терапию. В тех случаях, когда было выполнено клипирование аневризмы проводилась 3Н-терапия без ограничения АД до 22 мм рт.ст. с поддержанием ЦВД на уровне 8-12 мм рт.ст. При отсутствии возможности клипирования аневризмы пациентам проводилась 2Н-терапия с поддержанием АД на уровне 160/100 мм рт.ст. и ограничением ЦВД на уровне от 6 до 10 мм рт.ст.

Пациенты получали нимотоп по схеме 2 таблетки 6 раз в день, в случае бульбарных нарушений препарат вводился через назогастральный зонд. Продолжительность терапии составляла 21 день. При средней тяжести и тяжелом ангиоспазме использовалась постоянная микроструйная инфузия нимодипина 60-80 мг/сутки.

Хирургическое лечение заключалось в клипировании шейки аневризмы – у 102(94,4%) пациентов, укутывании мышц – у 3 и эндоваскулярной эмболизации отсоединяемыми микроспиральями Cordis – у 3. По показаниям производились декомпрессивная трепанация, наложение ВПШ, удаление ВМГ, наложение дренажа по Арендту. Причиной отказа от проведения оперативного вмешательства послужили тяжелое состояние пациента, обусловленное развитием грубого очагового неврологического дефицита вследствие спазмогенной церебральной ишемии, нарастанием общемозговой симптоматики из-за развития гидроцефалии, интравентрикулярного или обширного паренхиматозного кровоизлияния, гипертензионно-дислокационного синдрома, наличие тяжелой сопутствующей соматической патологии (ИБС, пневмония и др.) или невозможность клипирования шейки аневризмы из-за ее топографо-анатомических особенностей.

У 43(33,3%) - по данным анамнеза в догеморрагическом периоде заболевания были отмечены головные боли разной степени интенсивности, иногда сопровождающиеся синкопальными расстройствами.

Начало геморрагического периода у всех 129(100%) пациентов было внезапным и сопровождалось головной болью выраженной интенсивности. Среди общемозговых симптомов также были отмечены тошнота или рвота, разной степени выраженности угнетение сознания, психомоторное возбуждение, когнитивные нарушения, головокружение, фокальные судорожные приступы с переходом в генерализованные, боли в шее и двухстороннее угнетение сухожильных рефлексов вследствие компрессии излившейся в субарахноидальное пространство кровью задних спинномозговых корешков. У 15(11,6%) - присутствовали гипоталамические нарушения в виде вазомоторных симпато-адреналовых реакций (тахикардия, артериальная гипертензия, гипертермия, тахипноэ и др.) и гипергликемии. Менингеальные симптомы были зафиксированы у 97(75%).

В качестве критерия верификации осложненного церебрального ангиоспазма была выбрана церебральная ишемия, выявляемая клинически и/или по данным КТ головного мозга.

Клинические признаки ишемии головного мозга на фоне ангиоспазма отмечались, начиная с 4-7 суток от момента развития АСАК. Ее основными неврологическими проявлениями считали появление или углубление имеющейся общемозговой и очаговой неврологической симптоматики, отсутствовавшей исходно. Очаговая неврологическая симптоматика характеризовалась появлением глазодвигательных, бульбарных, зрительных, вестибулярных нарушений, развитием парезов и параличей, формированием моторной и сенсорной афазии, в ряде случаев – психотических реакций.

В раннем периоде заболевания (1-3 сутки от начала развития АСАК) поступили 55(43%) пациентов, остальные 74(57%) - поступили в отсроченном периоде заболевания (начиная с 4-х суток АСАК).

КТ-ангиография в течение 1-3 суток от начала развития АСАК была выполнена у 52(40,3%), КТ-АГ в сроки свыше 4 суток от начала развития АСАК была выполнена у 77(59,6%).

Из 129 пациентов при проведении КТ-АГ ранний ангиоспазм был выявлен у 17(13.2%), отсроченный - у 31(23.4%) и у 81(63%) не было ангиографически подтвержденного вазоспазма.

Формирование очагов инфаркта вследствие спазма и церебральной ишемии, выявляемых на КТ головного мозга, было выявлено у 20(15%) ; клинические признаки отсроченной церебральной ишемии наблюдались у 29(22.65%), число летальных исходов -23(17.8%), число случаев тяжелой инвалидизации (2 и 3 балла по шкале исходов Глазго) – 28 (21.7%).

В группе больных с ранним ангиоспазмом доля пациентов с развитием очаговых ишемических изменений на КТ головного мозга составила 41,17%, отсроченная церебральная ишемия диагностирована в

58,8%, летальные исходы имели место в 41,1% случаев, тяжелая инвалидизация в 11,7 %.

В группе больных с отсроченным ангиоспазмом частота развития очаговых изменений на КТ головного мозга составила 23,3%, частота развития отсроченной церебральной ишемии – 34,6%, частота летальных исходов -20% и частота случаев тяжелой инвалидизации 16,6 %.

Летальность в группе оперированных больных имела место в 11(10,1%) из 108 оперированных случаев, в группе не оперированных – в 12(57,1%) из 21 не оперированных случаев.

Для уточнения информативности клинического метода был выполнен анализ прогностичности для каждого из выявленных клинических синдромов относительно развития ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов. Субоптимальные показатели чувствительности при высокой специфичности получены лишь для менингеально-фокального синдрома. Сходные показатели получены и при исследовании прогностичности в отношении развития неблагоприятных исходов.

При исследовании прогностичности инструментальных методов для всей исследуемой группы вне зависимости от сроков заболевания (при 95% ДИ) чувствительность по отношению к развитию ишемии составила для КТ-АГ-66% (50%;81%), для ТКУЗДГ-89% (78%;99%). Специфичность по отношению к развитию ишемии составила для КТ-АГ-73%(64%;82%), для ТКУЗДГ-59%(48%;68). Чувствительность по отношению к развитию неблагоприятных исходов составила для КТ-АГ - 57%(38%;75%), для ТКУЗДГ-71%(54%;88%). Специфичность по отношению к развитию неблагоприятных исходов составила для КТ-АГ-68%(59%;77%), для ТКУЗДГ-50%(40%;60%).

При анализе прогностичности различных сочетаний КТ-АГ и ТКУЗДГ выявлено, что обе методики взаимно дополняют друг друга, так

как при их совместном применении чувствительность относительно развития ишемии и неблагоприятных исходов возрастает, а специфичность практически не снижается; при этом нет необходимости проводить их в один и тот же день.

Оба метода обладают субоптимальными показателями чувствительности, но в раннем периоде АСАК наибольшей прогностической ценностью обладает КТ-АГ, а в отсроченном и позднем отсроченном периодах заболевания ТКУЗДГ.

Для оптимизации процесса диагностики и последующего лечения пациентов в остром периоде АСАК было проведено сравнение значимости качественных признаков с использованием критерия  $\chi^2$ , при необходимости (число случаев меньше 6) использовался точный критерий Фишера. Относительно развития ишемии значимыми являются оценка тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 1 и 2, наличие ангиоспазма, подтвержденного данными КТ-АГ и ТКУЗДГ, раннего ангиоспазма, подтвержденного данными КТ-АГ и ТКУЗДГ, отсроченного ангиоспазма по данным ТКУЗДГ, наличие фокальных неврологических симптомов и внутримозговой гематомы. С точки зрения развития неблагоприятных исходов наиболее значимыми оказались такие факторы, как оценка тяжести состояния по шкале Hunt-Hess 1-3, факт выявления ангиоспазма по КТ-АГ, наличие раннего ангиоспазма по данным КТ-АГ интракраниальных артерий, отсутствие операции и операция, проведенная в сроки свыше 22 суток от начала развития АСАК, наличие внутримозговой гематомы и интравентрикулярного кровоизлияния по данным КТ головного мозга.

Следующим этапом был проведен многофакторный анализ данных с помощью бинарной логистической регрессии, когда независимые переменные вводились в анализ на основе наибольшей статистической значимости и исключались из анализа, если значение вероятности

критерия разности, умноженного на  $-2$  значения логарифмического правдоподобия, превышало 0.10.

По результатам многофакторного анализа у пациентов с АСАК было выявлено достоверное увеличение риска развития ишемии, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, при наличии признаков ангиоспазма при проведении КТ-АГ и ТКУЗДГ. Для развития неблагоприятного исхода заболевания значимыми являются такие факторы как степень тяжести пациента по шкале Hunt-Hess при поступлении, отсутствие или наличие операции, внутримозговой гематомы и признаков церебральной ишемии.

При анализе факторов риска развития неблагоприятных исходов было выявлено достоверное его увеличение при отсутствии операции и наличии внутримозговой гематомы.

Полученные данные свидетельствует о преимуществах активной хирургической тактики для пациентов с АСАК.

## ВЫВОДЫ

1. При возникновении раннего ангиографически подтвержденного ангиоспазма частота развития отсроченной церебральной ишемии составляет 59%, образования ишемических инфарктов на КТ головного мозга 41%, летальных исходов 41%, что значимо выше, чем в группе больных с АГ подтвержденным отсроченным ангиоспазмом (35,5%, 22,6% и 19,3%, соответственно).

2. КТ-АГ как метод диагностики церебрального ангиоспазма у больных с АСАК обладает большей прогностической ценностью в отношении развития ишемии головного мозга, выявляемой клинически и/или по данным КТ головного мозга, и неблагоприятных исходов заболевания (3 степень и > по GOS) по сравнению с ТКУЗДГ и клиническим методом. В острейшем периоде заболевания наибольшей чувствительностью для осложненного ангиоспазма также обладает КТ-АГ, в отсроченном периоде - ТКУЗДГ. Методы взаимно усиливают друг друга, поэтому предпочтительно их сочетать. Выявлено отсутствие корреляции между абсолютными значениями ЛСК при ТКУЗД и развитием ишемии и неблагоприятных исходов. При исследовании прогностичности клинического метода получены субоптимальные показатели только для менингеально-фокального синдрома.

3. Среди оперированных, но умерших, пациентов течение заболевания чаще осложняется развитием раннего ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ (46%) и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при проведении ТКУЗДГ (54%), по сравнению с выжившими (9% и 45%, соответственно). Среди не оперированных, но умерших, пациентов течение заболевания чаще осложняется развитием раннего (25%) и отсроченного (50%) ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ, и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при



проведении ТКУЗДГ(58%), по сравнению с выжившими (11%,33% и 33%, соответственно).

4. Наиболее значимыми факторами, влияющими на течение и исходы заболевания у пациентов с АСАК можно считать наличие признаков церебрального ангиоспазма, выявляемого при проведении КТ-АГ и ТКУЗДГ, признаков ишемии головного мозга, выявляемой клинически или при проведении КТ головного мозга, степень тяжести состояния по шкале Hunt–Hess, наличия внутримозговой гематомы по данным КТ головного мозга и оперативного вмешательства.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1) В работе с пациентами, перенесшими АСАК, в острейшем и отсроченном периодах заболевания рекомендуется использовать мультимодальный мониторинг, включающий в себя помимо клинического исследования, обязательное проведение КТ-АГ интракраниальных артерий и мониторинг ТКУЗДГ.

2) На этапе ургентной диагностики для выявления причины кровоизлияния и решения вопроса о возможности проведения хирургического вмешательства рекомендуется опираться на данные КТ-АГ.

3) Методы взаимно дополняют и усиливают друг друга. Нет необходимости стремиться подтвердить ангиоспазм, выявленный при КТ-АГ, в тот же день с помощью ТКУЗДГ – исследования.

4) Начиная с 3-х суток развития АСАК, рекомендуется применение прикроватного ТКУЗДГ исследования не реже 2 раз в сутки, которое при подозрении на наличие ангиоспазма следует продолжать до 20-22 суток с момента развития АСАК.

5) Для оценки риска развития неблагоприятного исхода заболевания целесообразно использовать уравнение логистической регрессии

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритм оценки состояния церебральной гемодинамики с помощью кросспектрального анализа спонтанных колебаний кровотока и артериального давления / В. Семенютин, В. Алиев, А. Козлов, П. Никитин, А. Патцак // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 288.
2. Аневризмы сосудов головного мозга / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, А. Г. Захаров, М. Ю. Мятчин, Г. П. Титова // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1995. - № 1. – С. 18-23.
3. Антонов И. Л. Справочник по диагностике и прогнозированию нервных болезней в таблицах и перечнях / И. Л. Антонов, Я. А. Лупьян. - Минск: Беларусь, 1986. - 287с.
4. Белкин А. А. Допплерографическая оценка ауторегуляции мозгового кровообращения при коматозных состояниях структурной природы / А. А. Белкин, С. Н. Инюшкин, А. М. Алашеев // Материалы 3 Съезда нейрохирургов России. - СПб., 2002. - С. 412.
5. Белкин А. А. Нейромониторинг как критерий адекватности мозгового кровотока при различных температурных режимах искусственного кровообращения / А. А. Белкин, А. Л. Левит, К. Б. Никитин // Материалы Четвертого Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. – Москва, 1998. - С. 178.
6. Белкин А. А. Нейромониторинг церебральной недостаточности / А. А. Белкин // Материалы Международного симпозиума «Теоретические и клинические проблемы современной реаниматологии». - Москва, 1999. - С. 73.

7. Белкин А. А. Современный алгоритм организации помощи при инсульте в Екатеринбурге / А. А. Белкин // Сб. науч. трудов сотрудников «ГКБ № 40». – Екатеринбург, 2005. – С. 8-9.
8. Белкин А. А. Сравнительная оценка лечебно-тактических алгоритмов на догоспитальном этапе при инсультах / А. А. Белкин, С. Н. Инюшкин, Л. Е. Чемова // Совершенствование организации и оказания экстренной мед. помощи на современном этапе. – Екатеринбург, 2008. – С. 282-284.
9. Белкин А. А. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии: метод. руководство для врачей / А. А. Белкин, А. М. Алашеев, С. Н. Инюшкин. - Екатеринбург, 2004. – 39 с.
10. Белкин А. А. Транскраниальная доплерография как метод диагностики и мониторинга церебральной недостаточности при критических состояниях /А. А. Белкин, С. Н. Инюшкин // Материалы V международного симпозиума «Повреждения мозга». - СПб., 1999. - С. 15-19.
11. Белова А. Н. Нейрореабилитация: руководство для врачей / А. Н. Белова - 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Антидор, 2002. – 570 с.
12. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации /А. Н. Белова, О. Н. Щепетова - М.: Антидор, 2002.- 440 с.
13. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с артериальными аневризмами в острой стадии кровоизлияния / О. Белоусова, Ю. Филатов, Ш. Элиава, С. Золотухин, А. Хейреддин, И. Сазонов, А. Цейтлин, А. Даушева, Н. Курдюмова // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 249.
14. Веберс Д. О. Руководство по цереброваскулярным заболеваниям / Д. О. Веберс, В. Л. Фейгин, Р. Д. Браун. - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 1999 – 672 с.

15. Верещагин Н. В. Гетерогенность инсульта в клинической практике / Н.В.Верещагин // Атмосфера. Нервные болезни. - 2004. - № 21. - С. 19-20.
16. Верещагин Н. В. Принципы диагностики и лечения больных с острыми ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / Н. В. Верещагин, З. А. Суслина, М. А. Пирадов // Атмосфера. Нервные болезни.- 2002. -№ 21. - С. 8-14.
17. Гайдар Б. В. Допплерографическая оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга при нейрохирургической патологии / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1998. - № 3. - С. 31 - 35.
18. Гайдар Б. В. Оценка реактивности мозгового кровотока с применением ультразвуковых методов диагностики / Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. - М.: Видар, 1998. - С. 249 - 260.
19. Гайдар Б. В. Полуколичественная оценка ауторегуляции кровоснабжения головного мозга в норме / Б. В. Гайдар, Д. В. Свистов, К. Н. Храпов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2000. - № 6. - С. 38 - 40.
20. Гайдар Б. В. Практическое руководство по транскраниальной доплерографии /Б. В. Гайдар, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов. - СПб.: Росс. ВМА, 1994 - 78 с.
21. Геморрагический инсульт / Под ред. В. И. Скворцовой, В. В. Крыло-ва. – М.: ГЭОТАР. - Медиа, 2005. – 160 с.
22. Герман М. И. Оценка функциональных исходов геморрагических инсультов в зависимости от вида лечения / М.

- И. Герман, С. П. Маркин // Вестн. новых мед. технологий. – 2005. – № 2. – С. 33-34.
23. Даушева А. А. Допплерографическая диагностика артериального спазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием / А. А. Даушева, А.Е. Мякота, Т.П. Тиссен // Журн. вопросы нейрохирургии.- 1995.- № 2. – С. 10 -14.
24. Диагностика церебрального вазоспазма при разрывах артериальных аневризм головного мозга путем мониторинга нитроксида цереброспинальной жидкости по его стабильным метаболитам / В. Мороз, Л. Сенько, О. Цимейко, И. Скороходова // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 276.
25. Доказательная медицина в лечении больных в остром периоде разрыва артериальных аневризм / О. Белоусова, Ю. Филатов, Ш. Элиава, А. Парфенов, Н. Курдюмова, Ю. Пилипенко // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 149-250.
26. Европейские рекомендации по ведению инсульта EUSI: профилактика и лечение / Пер. и ред. Л. И. Волковой. - Екатеринбург, 2004. – 48 с.
27. Захаров А. Г. Ангиографическая диагностика сосудистого спазма при разрывах аневризм головного мозга / А. Г. Захаров, В. В. Крылов // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1992. № 6 - С. 3 -7.
28. Зубков Ю. Н. Клиника постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии и ишемии мозга при разрыве внутримозговых аневризм / Ю. Н. Зубков, Н. Е. Иванова, Т. Н. Пирская // Нейрохирургия. - 1999. – № 1. - С. 13- 19.
29. Инсульт. Клинико-организационное руководство по оказанию медицинской помощи пациентам с острым нарушением

- мозгового кровообращения (профилактика, диагностика, лечение) на догоспитальном и госпитальном этапах) – Екатеринбург: Изд-во АМБ, 2004 . - с.130.
30. Инсульт: практическое руководство для ведения больных / Ч. П. Варлоу, М. С. Деннис, Ж. ван Гейн, Г. Ж. Ханкий, П. А. Г. Сандерлок, Ж. М. Бамфорд, Ж. Вордлау.; пер. с англ. А. В. Борисова, Л. В. Бульбы, Ю. И. Бульбы. - СПб.: «Политехника», 1998. - 629 с.
  31. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и профилактики / Под ред. Н. В. Верещагина, М. А. Пирадова, З. А. Суслиной. - М.: Интер-медика, 2002.- 208 с.
  32. Интенсивная терапия с применением гиперволемической гипертонической гемодилюции в остром периоде субарахноидальных кровоизлияний у больных с артериальными аневризмами / Н. В. Курдюмова, А. Л. Парфенов, М. С. Фокин, Е. А. Гриненко, Ш. Ш. Элиава, А. С. Хейреддин, И. А. Сазонов // Журн. вопросы нейрохирургии. – 2006. - № 2. – С. 48-53.
  33. Интраоперационная контактная доплерография в хирургии аневризм сосудов головного мозга / Ш. Ш. Элиава, О. Д. Шехтман, С. П. Золотухин, И. А. Сазонов, А. С. Хейреддин //Журн. вопросы нейрохирургии. – 2006. - № 2. – С. 42-48.
  34. Коновалов А. Н. Хирургическое лечение артериальных аневризм головного мозга / А. Н. Коновалов. - М.: Медицина, 1973. – 327 с.
  35. Контактная интраоперационная доплерография в хирургии аневризм сосудов головного мозга / О. Шехтман, Ш. Элиава, С. Золотухин, И. Сазонов, А. Хейреддин // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 308
  36. Крылов В. В. Ангиометрическая диагностика сосудистого спазма заднего отдела виллизиева круга в остром периоде

- разрыва артериальных аневризм сосудов головного мозга / В. В. Крылов, А. С. Гусев, А. Г. Захаров // Ишемия мозга - СПб., 1997. - С. 187-189.
37. Крылов В. В. Диагностика сосудистого спазма и ишемии мозга в остром периоде разрыва внутричерепных артериальных аневризм / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, А. Г. Захаров // Невролог. журн. - 1996. - № 3. - С. 15-21.
38. Крылов В. В. Компьютерная томография головного мозга при разрыве внутричерепных артериальных аневризм / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, А. И. Ишмухаметов // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1991. - № 4. - С. 25-30.
39. Крылов В. В. Контралатеральная хирургия аневризм головного мозга / В. В. Крылов, В. В. Ткачев, Г. Ф. Добровольский - М.: Медицина, 2002. - 192 с.
40. Крылов В. В. Прогноз ишемических осложнений после раннего хирургического лечения аневризм головного мозга / В. В. Крылов, Ю. Г. Куликов, А. Г. Захаров // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1995. - № 4. - С. 11.
41. Крылов В. В. Результаты хирургического лечения аневризм головного мозга на фоне сосудистого спазма в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / В. В. Крылов, А. Г. Захаров, А. С. Сарибекян // 4-й Всесоюзный съезд нейрохирургов. - М., 1988. - С. 8.
42. Куперберг Е. Б. Ультразвуковая доплерография в ангиохирургии цереброваскулярных заболеваний / Е. Б. Куперберг // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. - М.: Видар, 1998. - С. 163-189.
43. Курдюмова Н. В. Особенности инфузионной терапии у больных в остром периоде аневризматического субарахноидального

- кровоизлияния / Н. В. Курдюмова, В. Г. Амчеславский // Журн. вопросы нейрохирургии. – 2004. - № 3. – С. 39-42.
44. Лебедев В. В. Неотложная нейрохирургия: руководство для врачей / В. В. Лебедев, В. В. Крылов. – М.: Медицина, 2000. – 568 с.
45. Лебедев В. В. Руководство по неотложной нейрохирургии / В. В. Лебедев, Л. Д. Быковников. - М.: Медицина., 1987. - 336 с.
46. Лучевая диагностика внутричерепных кровоизлияний: руководство для врачей / Б. В. Гайдар, Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 280 с.: илл.
47. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга / Г. Е. Труфанов, Т. Е. Рамешвили, В. А. Фокин, Д. В. Свистов. – СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2006. - 224 с.
48. Медведев Ю. А. Постгеморрагическая констриктивно-стенотическая артериопатия как составная часть церебрального вазоспазма / Ю. А. Медведев, Ю. Н. Зубков, Ж. Закарявичус // Нейрохирургия. - 1998. - № 1. - С. 22-27.
49. Медведев Ю. А. Рефрактерность постгеморрагической констриктивно-стенотической артериопатии к вазодилатационной медикаментозной терапии (морфологические аспекты) / Ю. А. Медведев, Ж. Закарявичус // Нейрохирургия. - 2002. № 2. - С. 16-22.
50. Методические рекомендации по организации неврологической помощи больным с инсультами в Санкт-Петербурге. - СПб: Человек, 2002.- 42 с.
51. Неврология / Под ред. В. И. Скворцовой // Клинические рекомендации. Вып.1. / Под ред. И. Я. Денисова, Ю. Л. Шевченко. - М., 2004. -С. 570-578.



52. Неврология и нейрохирургия: клинические рекомендации / Под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 368 с.
53. Никитин Ю. М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений артерий дуги аорты и основания мозга // Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / Под ред. Ю. М. Никитина, А. И. Труханова. - М.: Видар, 1998. - С. 64-114.
54. Новикова Л. Б. Новые методы лучевой диагностики в исследовании острого церебрального инсульта в условиях специализированного городского противоинсультного центра Уфы / Л. Б. Новикова, Э. И. Сайфуллина // Журн. неврологии и психиатрии. Инсульт. – 2006. - № 18. – С. 32-35.
55. Новые технологии диагностики ауторегуляции сосудов головного мозга / М. Р. Кузнецов, Н. Ф. Берестень, А. И. Федин, Т. М. Ибрагимов, М. В. Добрянский, Е. А. Холопова, Е. П. Москаленко, В. В. Косторуб, Е. Э. Дубровин, А. И. Евграфов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2006. - № 3. – С. 24-28.
56. Парфенов В. А. Лечение и профилактика церебрального инфаркта / В. А. Парфенов // Фарматека. – 2005. - № 20. – С. 101-106.
57. Пастухова Е. К вопросу использования метода транскраниальной доплерографии при спонтанных субарахноидальных кровоизлияниях (ССАК) / Е. Пастухова // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 282.
58. Пирадов М. А. Нейрореаниматология инсульта: состояние проблемы / М. А. Пирадов // Вестн. РАМН. – 2003. - № 12. – С. 68-70

59. Проблемы экстренной консультативной нейрохирургической помощи / В. В. Крылов, М. С. Гельфенбейн, В. В. Лебедев, Ю. С. Иоффе // Невролог. журн. - 1996. - № 2. – С. 33-36.
60. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов, Ш. Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, В. В. Ткачев // Журн. вопросы нейрохирургии. – 2006. - № 3. – С. 3-10.
61. Сакович В. П. Новые аспекты этиологии и открытой хирургии интракраниальных аневризм / В. П. Сакович, В. С. Колотвинов, Е. Р. Лебедева. – Екатеринбург: УГМА, 2007. - 220 с.
62. Самойлов В. И. Субарахноидальное кровоизлияние / В. И. Самойлов. - Л.: Медицина, 1990. – 232 с.
63. Свистов Д.В. Современное состояние церебральной ангиографии и ее место в комплексе методов диагностики сосудисто-мозговых заболеваний / Д. В. Свистов, Д. В. Кандыба, А. В. Савелло // Материалы 3 съезда нейрохирургов России – Спб., 2002. - С. 674-675.
64. Современное состояние проблемы микрохирургии артериальных аневризм головного мозга / А. Коновалов, Ю. Филатов, Ш. Элиава, В. Корниенко, С. Золотухин, И. Сазонов // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 265-266.
65. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии. Клинический атлас / В. В. Крылов, С. А. Гусев, Г. П. Титова, А. С. Гусев. - М.: Мак-центр, 2000. - 192 с.
66. Спазм артерий вертебро-базилярной системы в раннем периоде разрыва артериальных аневризм / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, А. Г. Захаров, Л. И. Сумский, Н. С. Куксова, А. С. Гусев // Ишемия мозга. - СПб., 1997. - С. 191-193.

67. Суслина З. А. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / З. А. Суслина, Ю. Я. Варакин, Н. В. Верещагин. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 254 с.
68. Тактика хирургического лечения внутричерепных артериальных аневризм при ишемии мозга / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, А. Г. Захаров, Л. И. Сумский, Н. С. Куксова, И. Г. Золотухина // Поленовские чтения: науч. труды РНХИ им. А.Л.Поленова.- СПб., 1995. – С. 4.
69. Тактика хирургического лечения внутричерепных артериальных аневризм при сосудистом спазме и ишемии мозга / В.В. Крылов, В. В. Лебедев, А. Г. Захаров, Л. И. Сумский, Н. С. Куксова, А. И. Ишмухаметов // Журн. вопр. нейрохирургии. - 1996. - № 3. - 3-8.
70. Ткачев В. Лечение аневризм сосудов головного мозга у больных пожилого возраста в раннем периоде субарахноидального кровоизлияния (САК) / В. Ткачев, В. Лукьянчиков, В. Крылов // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 297-298.
71. Ткачев В. Результаты хирургии множественных церебральных аневризм / В. Ткачев, В. Крылов // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 297.
72. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенютин, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов – СПб: «ЭЛБИ-СПб», 2008. – 281 с.
73. Транскраниальная доплерография в оценке церебральной гемодинамики при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / В.В. Крылов, Ю.С. Мордвинов, Э.Я. Дубров, И.С. Кузнецова // Ишемия мозга.- СПб., 1997. – С. 190-191.

74. Тул Дж. Ф. Сосудистые заболевания головного мозга: руководство для врачей / Дж. Ф. Тул. ; пер. с англ. ; под ред. Е. И. Гусева, А. Б. Гехт. – 6-е изд. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2007. – 608 с.
75. Ультразвуковая диагностика (практическое руководство). Доплерография / Под ред. В. В. Митькова. - М.: Видар, 1999. – 989 с.
76. Хирургическое лечение аневризм головного мозга на фоне сосудистого спазма в остром периоде / В. В. Крылов, В. В. Лебедев, В. Н. Шелковский, Н.С. Куксова, А. Г. Захаров // Журн. вопросы нейрохирургии. - 1987. - № 2. - С. 3-8.
77. Церебральный вазоспазм и ишемия в остром периоде разрыва артериальных аневризм головного мозга / О. Цимейко, В. Мороз, И. Скорохода, Н. Шахин // IV съезд нейрохирургов России: материалы съезда. – М., 2006. – С. 304-305.
78. Шахнович А. Р. Диагностика нарушений мозгового кровообращения. Транскраниальная доплерография /А.Р. Шахнович, В.А. Шахнович - М.: Медицина, 1996. - 446 с.
79. Шахнович В. А. Ишемический инсульт. Нейросонология / В. А. Шахнович. - М.: АСТ, 2006. - 308 с.
80. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. -1985. - № 9. - С.1282-1291.
81. Этапное хирургическое лечение больного с сочетанной сосудистой патологией головного мозга / А. Ю. Лубнин, Д. Ю. Усачев, С. Б. Яковлев, В. А. Лукшин, Е. А. Бухарин, Л. А. Израелян, А. А. Огурцова, С. Абусаид, Т. А. Абрамов // Журн. вопросы нейрохирургии. – 2005. - № 3. – С. 24-28.
82. Acute Focal Neurological Deficits in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage : Relation of Clinical Course, CT Findings, and

- Metabolite Abnormalities Monitored With Bedside Microdialysis / A. Sarrafzadeh, D. Haux, O. Sakowitz, G. Benndorf, H. Herzog, I. Kuechler, A. Unterberg // *Stroke*. - 2003. – Vol.34. - P. 1382.
83. Acute physiological derangement is associated with early radiographic cerebral infarction after subarachnoid haemorrhage / A.M. Naidech, J. Drescher, P. Tatil, A. Shaibani, H.H. Batjer, M.J. Alberts // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – P. 1340-1344.
84. Anderson G. B. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage / G. B. Anderson, R. Asforth, D. E. Steinke // *Am.J.Neuroradiol.* – 2000. - № 21. - P. 1011-1015.
85. Association Analysis of Common Variants of ELN, NOS2A, APOE and ACE2 to Intracranial Aneurysm / Y. Mineharu, K. Inoue, S. Inoue, S. Yamada, K. Nozaki, K. Takenaka, N. Hashimoto, A. Koizumi // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. - P. 1189.
86. Asymptomatic versus symptomatic infarcts from vasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage: Serial magnetic resonance imaging / M. Shimoda, M. Takeuchi, J. Tominaga, S. Oda, A. Kumasaka, R. Tsugane // *Neurosurgery*. – 2001. – Vol. 49. – P. 1341-1350.
87. Baba Y. Cost-effectiveness of screening unruptured cerebral aneurysms in Japan / Y. Baba, M. Takahashi, Y. Kogori // *Eur.Radiol.* – 2000. - Vol. 10. - P. 362-365.
88. Banks J.L. Outcomes validity and reliability of the modified Rankin scale: Implications for stroke clinical trials: A literature review and synthesis / J.L. Banks, C.A. Marotta // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1091-1096.
89. Basilar Artery Vasospasm and Delayed Posterior Circulation Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / G. E. Svirni, D. H.

- Lewis, R. Correa, G. W. Britz, C.M. Douville, D. W. Newell // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 1867.
90. Bowers D. Medical Statistics from Scratch. An Introduction for Health Professionals / D. Bowers. - Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2008 . - 302 PP.
  91. Carrere E. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage / E. Carrere, J.M. Schmidt, M.J. Oddo // Neurosurgery. - 2009. –Vol. 65, № 2, - P. 316-23.
  92. Cahil J. Subarachnoid Hemorrhage Is It Time for a New Direction? / J. Cahill, J.H. Zhang // Stroke. – 2009. – Vol. 40. – P. 86.
  93. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: A systematic review / J.W. Hop, G.J. Rinkel, A. Algra, J. van Gijn // Stroke. – 1997. – Vol. 28. – P. 660-664.
  94. Cerebral autoregulation dynamics in humans / R. Aaslid, K. F. Lindgaard, W. Sorteberg, H. Nomes // Stroke. - 1989. - Vol. 20, № 1. – P. 45-52.
  95. Cerebrovascular reactivity and vasospasm after subarachnoid hemorrhage: A pilot study/ J. A. Frontera, T. Rundek, J. M. Schmidt, J. Claassen, A. Parra, K. E. Wartenberg, R. E. Temes, S. A. Mayer, J. P. Mohr, R. S. Marshall // Neurology. - 2006. – Vol. 66, № 5. - P. 727 - 729.
  96. Changes in Intervention and Outcome in Elderly Patients With Subarachnoid Hemorrhage / M. Johansson, K. G. Cesarini, C. F. Contant, L. Persson, P. Enblad // Stroke. – 2001. – Vol. 32. – P. 2845.
  97. Cognitive Function Before and After Surgery in Patients With Unruptured Intracranial Aneurysm / Y. Otawara, K. Ogasawara, A. Ogawa, K. Yamadate // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 142.
  98. Colum P.N. Can angiographic vasospasm be used as a surrogate marker in evaluating therapeutic interventions for cerebral vasospasm

- ? / N. P. Colum, R. Macdonald // *Neurosurg. Focus.* – 2006. – Vol. 21. – P. 3.
99. Computed tomographic demonstrated infarcts after surgical and endovascular treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage / B.L. Hoh, W.T. Jr. Curry, B.S. Carter, C.S. Ogilvy // *Acta Neurochir.* – 2004. – Vol. 146. – P. 1177–1183.
100. CT Angiography for the Detection of Cerebral Vasospasm in Patients with Acute Subarachnoid Hemorrhage / G. B. Anderson, R. Ashforth, D. E. Steinke, J. M. Findlay // *American Journal of Neuroradiology.* – 2000. – Vol. 21. – P. 1011-1015.
101. CT angiography: source images and postprocessing techniques in the detection of cerebral aneurysms / B. K. Velthuis, M. S. van Leeuwen, T. D. Witkamp, S. Boomstra, L. M. Ramos, G. J. Rinkel // *AJR Am J. Roentgenol.* - 1997. – Vol. 169. – P. 1411-1413.
102. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage What Is the Most Clinically Relevant Definition? / A. J. Frontera, A. Fernandez, J. M. Schmidt, J. Claassen, K. E. Wartenberg, N. Badjatia, E. S. Connolly, S. A. Mayer // *Stroke.* - 2009. – Vol. 40. – P. 1963.
103. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations / J. P. Dreier, J. Woitzik, M. Fabricius, R. Bhatia, S. Major, C. Drenckhahn, T.-N. Lehmann, A. Sarrafzadeh, L. Willumsen, J.A. Hartings, O. W. Sakowitz, J. H. Seemann, A. Thieme, M. Lauritzen, A. J. Strong // *Brain.* - 2006. – Vol. 129, № 2. - P. 3224-3237.
104. Delayed ischemia after subarachnoid hemorrhage: result of vasospasm alone or a broader vasculopathy? / D. Zemke, M. U Farooq, A. M. Yahia, A. Majid // *Vascular Medicin.* – 2007. - Vol. 12, № 3. – P. 243-249.
105. Diagnostic Accuracy of Magnetic Resonance Angiography for Cerebral Aneurysms in Correlation With 3D–Digital Subtraction

- Angiographic Images / M. Okahara, H. Kiyosue, M. Yamashita, H. Nagatomi, H. Hata, T. Sagi-noya, Y. Sagara, H. Mori // *Stroke*. – 2002. - Vol. 33. - P. 1803.
106. Diagnosing Delayed Cerebral Ischemia With Different CT Modalities in Patients With Subarachnoid Hemorrhage With Clinical Deterioration/ J. W. Dankbaar, N. K. de Rooij, B. K. Velthuis, C. J.M. Frijns, G. J.E. Rinkel, I. C. van der Schaaf // *Stroke*. - 2009. – Vol. 40, № 11. – P. 3493 - 3498.
107. Diringer M.N. Management of aneurismal subarachnoid hemorrhage / M.N. Diringer // *Crit Care Med*. - 2009. - Vol. 37, № 2. – P. 9.
108. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for inhospital complications and poor outcome / M.M.E. Baldwin, R. L. Macdonald, H.M.D. Dezheng, R.L. Novakovia, F.D. Goldenberg, J.I. Frank, A.J. Rosengart // *Stroke*. – 2004. - Vol. 35. – P. 2506-2511.
109. Eberhardt K.E.W. CT- angiography (CTA) in patients with intracranial aneurysms. Comparison with MR- 2001 / K. E. W. Eberhardt, R. Laumer // *Neurochir*. – 2003. – Vol. 64. – P. 104-108.
110. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage / J. Claassen, K.T. Kreiter, R.G. Kowalski, N. Ostapkovich, B.F. Fitzsimmons, E.S. Connolly, S.A. Mayer // *Crit Care Med*. – 2004. - Vol. 32. - P. 832-838.
111. Effect of Age on Cerebral Blood Flow Velocity and Incidence of Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / M. T. Torbey, T.-K. Hauser, A. Bhardwaj, M. A. Williams, J. A. Ulatowski, M. A. Mirski, A. Y. Razumovsky // *Stroke*. - 2001. – Vol. 32. – P. 2005.
112. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: The Fisher scale revisited /



- J. Claassen, G.L. Bernardini, K. Kreiter, J. Bates, D. Copeland, E.S. Connolly, S.A. Mayer // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2012-2020.
113. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial / L. Lennihan, S.A. Mayer, M.E. Fink, A. Beckford, M.C. Paik, H. Zhang, Y.C. Wu, L.M. Klebanoff, E.C. Raps, R.A. Solomon // *Stroke*. – Vol. 31. – P. 383-391.
114. Effect of transluminal angioplasty on cerebral blood flow in the management of symptomatic vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A.D. Firlik, H. Yonas, C.A. Jungreis, A.M. Kaufmann // *J. Neurosurg.* - 1997. – Vol. 86 № 5. – P. 830-839.
115. Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphism (-786T→C) and Increased Risk of Angiographic Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / N. U. Ko, P. Rajendran, H. Kim, M. Rutkowski, L. Pawlikowska, Pui-Yan Kwok, R. T. Higashida, M. T. Lawton, W. S. Smith, J. G. Zaroff, W.L. Young // *Stroke*. – 2008. - Vol. 39. – P. 1103.
116. Evidence for Excess Long-Term Mortality After Treated Subarachnoid Hemorrhage / A. Ronkainen, M. Niskanen, J. Rinne, T. Koivisto, J. Hernesniemi, M. Vapalahti // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 2850.
117. Fergusen S. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / S. Fergusen, R.L. Macdonald // *Neurosurgery*. – 2007. – Vol. 60. - P. 658-667.
118. Fisher A. Emerging therapies for cerebrovascular disorders /A. Fisher // *Stroke*. – 2004. - Vol. 35, № 2. – P. 367-369.
119. Fisher C. M. The correlation of cerebral vasospasm and the amount of subarachnoid blood detected by computerized cranial tomography after aneurism rupture. / C.M. Fisher, J.P. Kistler, J.M. Davis // *Cerebral Arterial Spasm*. - Baltimore, 1980. – P. 397-408.

120. Fogelholm R. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study / R. Fogelholm, J. Hernesniemi, M. Vapalahti // *Stroke*. - 1993 Vol. 24 № 11. – P. 1649-1654.
121. Fujiwara T. Morphological changes in cerebral vascular smooth muscle cells in stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP). A scanning and transmission electron microscopic study. / T. Fujiwara, M. Kondo, R. Tabei // *Virchows Arch*. - 1990. – Vol. 58. - P. 377-382.
122. Fujiwara T. Scanning electron microscopic study of vascular smooth muscle cells in the mesenteric vessels of the monkey: arterial smooth muscle cells / T. Fujiwara, Y. Uehara // *Biomed Res*. – 1982. – Vol. 3. – P. 649-58.
123. Gabrielsen T.O. Normal size of internal carotid, middle cerebral and anterior cerebral arteries / T.O. Gabrielsen, T. Greits // *Acta radiological*. - 1970. – Vol. 10, № 1. – P. 1-10.
124. Gijn van J. Subarachnoid haemorrhage. / J. van Gijn, R.S. Kerr, G.J. Hinkel // *Lancet*. - 2007. – Vol. 369. – P. 306-318.
125. Grzyska U. Selective cerebral intraarterial DSA: complication rate and control of risk factors / U. Grzyska, J. Freitag, H. Zeumer // *Neuroradiology*. – 1990. – Vol. 32. - № 2. - P. 296-299.
126. Grandin C. B. Cosnard Guy Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: Diagnosis with MR angiography / C. B. Grandin // *Am. J. Neuroradiol*. – 2000. - № 21. - P. 1611-1617.
127. Heiserman J.E. Neurologic complications of cerebral angiography / J.E. Heiserman, B.L. Deam // *Am. J. Neuroradiol*. – 1994. - Vol. 15. - № 10. - P. 1401-1407.
128. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome and death after subarachnoid hemorrhage / A.M. Naidech, J.

- Drescher, M.L. Ault, A. Shaibani, H.H. Batjer, M.J. Alberts // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59. – P. 775-780.
129. Hijdra A. Delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. Hijdra, J. van Gijn, S. Stefanko // *Clinicoanatomic correlations, Neurology*. - 1986. – Vol. 36. – P. 329-333.
130. Hypervolemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / G.J.E. Rinkel, V.L. Feigin, A. Algra, J. van Gijn // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1104.
131. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / H. Ohkuma, H. Manabe, M. Tanaka, S. Suzuki // *Stroke*. – 2000. – Vol. 31. – P. 1621–1627.
132. Impairment of Cerebral Perfusion and Infarct Patterns Attributable to Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective MRI and DSA Study / S. Weidauer, H. Lanfermann, A. Raabe, F. Zanella, V. Seifert, J. Beck // *Stroke*. – 2007. – Vol. 38. – P. 1831.
133. Impact of Hospital-Related Factors on Outcome After Treatment of Cerebral Aneurysms / M. F. Berman, R. A. Solomon, S. A. Mayer, S. C. Johnston, P. P. Yung // *Stroke*. - 2003. – Vol. 34. – P. 2200.
134. Jayaraman M. V. Detection of intracranial aneurysms: multidetector row CT- angiography compared with DSA / M.V. Jayaraman, W. W. Mayo-Smith, G. A. Tung // *Radiology*. - 2004. – Vol. 230. – P. 510-518.
135. Juvela S. D-Dimer as an Independent Predictor for Poor Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / S. Juvela, J. Siironen // *Stroke*. – 2006. – Vol. 37. – P. 1451.
136. Juvela S. Prehemorrhage Risk Factors for Fatal Intracranial Aneurysm Rupture / S. Juvela // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1852.

137. Lysakowski C. Transcranial doppler versus angiography in patients with vasospasm due to ruptured cerebral aneurysm / C. Lysakowski, B. Walder // *Stroke*. - 2001. - № 32. – P. 2292.
138. Link J. Common carotid artery bifurcation : preliminary results of CT angiography and color-coded duplex sonography compared with digital subtraction angiography / J. Link, J. Brossman // *Am. J. Roentgenol.* - 1997. - Vol. 168, № 2. – P. 361-365.
139. Measurements of acute cerebral infarction: A clinical examination scale / T. Brott, H. P. Adams, C. P. Olinger, J. R. Marler, W. G. Barsan, J. Biller, J. Spilker, R. Holleran, R. Eberle, Y. Hertzberg // *Stroke*. – 1989. – Vol. 20. - P. 864-870.
140. Moore E. A. Robust processing of intracranial CT angiograms for 3D volume rendering / E. A. Moore, J. P. Grieve, H. R. Jager // *Eur Radiol.* - 2001. - Vol. 11. – P. 137 -141.
141. MR imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: A longterm follow-up study / R. P. Kivisaari, O. Salonen, A. Servo, T. Autti, J. Hernesniemi, J. Ohman // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2001. – Vol. 22. – P. 1143-1148.
142. Multidetector-Row CT Angiography of Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Comparison of Volume-Rendered Images and Digital Subtraction Angiography / D. Y. Yoon, C. S. Choi, K. H. Kim, B.-M. Cho // *American Journal of Neuroradiology*, 2006. - Vol. 27. – P. 370-377.
143. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / C. Charpentier, G. Audibert, F. Guillemin, T. Civit, X. Ducrocq, S. Bracard, H. Hepner, L. Picard, M. C. Laxenaire // *Stroke*. – 1999. – Vol. 30. – P. 1402-1408.

144. Naidech A. M. Classification of cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage impacts outcome. / A.M. Naidech, B.R. Bendok, S.L. Bassin // *Neurosurgery*. – 2009. – Vol. 64. - P. 1052-1058.
145. Ohkuma H. Incidence and Significance of Early Aneurysmal Rebleeding Before Neurosurgical or Neurological Management / H. Ohkuma, H. Tsurutani, S. Suzuki // *Stroke*. - 2001. – Vol. 32. – P. 1176.
146. Oyama K. Vasospasm After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / K. Oyama, L. Criddle / *Critical Care Nurse*. - 2004. – Vol. 24. – P. 58-67.
147. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein, S. Weigand, J. L. Atkinson, E. F. Wijdicks // *Stroke*. - 2005. – Vol. 36. – P. 992-997.
148. Pedersen H. K. CTA in patients with acute subarachnoid haemorrhage: a comparative study with selective, digital angiography and blinded, independent review / H. K. Pedersen, S. J. Bakke, J. K. Hald // *Acta Radiol*. - 2001. - Vol. 42. – P. 43-49.
149. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. / H. P. Adams, N. F. Kassell, J. C. Torner, E. C. Haley // *Neurology*. – 1987. – Vol. 37. – P. 1586-1591.
150. Prediction of Symptomatic Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage: The Modified Fisher Scale. / J. A. Frontera, J. Claassen, J. M. Schmidt, K. E. Wartenberg, R. Temes, E. S. Connolly, R. L. MacDonald, S. A. Mayer // *Neurosurgery*. – 2006. – Vol. 59, № 1. – P. 21-27.
151. Predictors and Impact of Aneurysm Rebleeding After Subarachnoid Hemorrhage / A. M. Naidech, N. Janjua, K. T. Kreiter, N. D. Ostapovich, B.-F. Fitzsimmons, A. Parra, C. Commichau, E. S.

- Connolly, S. A. Mayer // Arch Neurol. - 2005. – Vol. 62, № 3. – P. 410 - 416.
152. Predictors of Cognitive Dysfunction After Subarachnoid Hemorrhage / K. T. Kreiter, D. Copeland, G. L. Bernardini, J. E. Bates, S. Peery, J. Claassen, Y. E. Du, Y. Stern, E. S. Connolly, S. A. Mayer // Stroke.- 2002. – Vol. 33. – P. 200.
153. Predictors, Associated Complications, and Impact on Outcome / J. A. Frontera, A. Fernandez, J. Claassen, M. Schmidt, H. C. Schumacher, K. Wartenberg, R. Temes, A. Parra, N. D. Ostapkovich, M.S. Stephan, A. Mayer // Stroke. - 2006. – Vol. 37. – P. 199.
154. Predicting outcome in poorgrade patients with subarachnoid hemorrhage: A retrospective review of 159 aggressively managed cases / P.D. Le Roux, J.P. Elliott, D.W. Newell, M.S. Grady, H.P. Winn // J. Neurosurg. – 1996. - Vol. 85. – P. 39-49.
155. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein, J. A. Friedman, S. D. Weigand, R. L. McClelland, J. R. Fulgham, E. M. Manno, J. L. Atkinson, E. F. Wijdicks // Stroke. – 2004. – Vol. 35, № 8. – P. 1862-1866.
156. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. J. Rosengart, K. E. Schultheiss, J. Tolentino, R. L. Macdonald // Stroke. – 2007. – Vol. 38. – P. 2315-2321.
157. Prognostic Value of Cerebral Perfusion-Computed Tomography in the Acute Stage After Subarachnoid Hemorrhage for the Development of Delayed Cerebral Ischemia / I. van der Schaaf, M. J. Wermer, Y. van der Graaf, B. K. Velthuis, C. I.B van de Kraats, G. J.E. Rinkel // Stroke. - 2006. – Vol. 37. – P. 409.

158. Qureshi A. I. Risk factors for subarachnoid hemorrhage / A. I. Qureshi, M. F. Suri, A. M. Yahia // *Neurosurgery*. - 2001. – Vol. 49. – P. 607- 612.
159. Rabinstein A. A. Patterns of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A.A. Rabinstein, S. Weigand, L. Atkinson // *Stroke*. - 2005. - Vol. 36. – P. 992-997.
160. Reed S. D. Inpatients costs, length of stay, and mortality for cerebrovascular events in community hospitals / S.D. Reed // *Neurology*. – 2001. - Vol. 57. – P. 305-314.
161. Risk Factors for Fatal Subarachnoid Hemorrhage / S. Yamada, A. Koizumi, H. Iso, Y. Wada, Y. Watanabe, C. Date, A. Yamamoto, S. Kikuchi, Y. Inaba, H. Toyoshima, T. Kondo, A. Tamakoshi // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 2781.
162. Role of the Bloodstream Impacting Force and the Local Pressure Elevation in the Rupture of Cerebral Aneurysms / M. Shojima, M. Oshima, K. Takagi, R. Torii, K. Nagata, I. Shirouzu, A. Morita, T. Kirino // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 1933.
163. Solomon R.A. Relationship between the timing of aneurysm surgery and the development of delayed cerebral ischemia / R. A. Solomon, S. T. Onesti, L. Klebanoff // *J. Neurosurg*. – 1991. – Vol. 75. – P. 56-61.
164. Study Design and Outcome Measures in Studies on Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage / I.C. van der Schaaf, Y. M. Ruigrok, G. J.E. Rinkel, A. Algra, J. van Gijn // *Stroke*. – 2002. – Vol. 33. – P. 2043.
165. Tanabe S. Three-dimensional CT angiography as a screening test for unruptured cerebral aneurysms: its possibilities and disadvantages / S. Tanabe, M. Ontaki // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. - 1997. - Vol. 99. – P. 80.
166. Transcranial Doppler for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage / E. Carrera, J. M. Schmidt, M. Oddo, L.

- Fernandez, J. Claassen, D. Seder, K. Lee, N. Badjatia, E. S. Jr. Connolly, S. A. Mayer // *Neurosurgery*. – 2009, - Vol. 65, № 2. – P. 316-323.
167. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study / C.C. Bishop, S. Powel, O. Rutt, N. L. Browse // *Stroke*. - 1986. – Vol. 17, № 5. – P. 913-915.
168. Transcranial Doppler Versus Angiography in Patients With Vasospasm due to a Ruptured Cerebral Aneurysm / C. Lysakowski, B. Walder, M. C. Costanza, M. R. Tramèr // *Stroke*. – 2001. - Vol. 32. – P. 2292.
169. Treggiari M. M. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? / M. M. Treggiari, S. Deem // *Current Opinion in Critical Care*. - 2009. – Vol. 15. – P. 83-86.
170. Trends in monitoring patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage / J. B. Springborg, H.-J. Frederiksen, V. Eskesen, N. V. Olsen // *Br. J. Anaesth.* - 2005. – Vol. 94, № 3. – P. 259 - 270.
171. Triple therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage / J. Sen, A. Belli, H. Albon, L. Morgan, A. Petzold, N. Kitchen // *Lancet Neuro.* – 2003. – Vol. 12. – P. 614-621.
172. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. / P.A. Barber, A.M. Demchuk, J. Zhang, A.M. Buchan // *Lancet*. – 2000. – Vol. 355. – P. 1670-1674.
173. Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage Interest in Diffusion-Weighted / I. S. Conditte-Auliac, S. Bracard, R. Anxionnat, E. Schmitt, J. C. Lacour, M. Braun, J. Meloneto, A. Cordebar, L. Yin, L. Picard // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32. – P. 1818.
174. Veithuis B. K. Surgical anatomy of the cerebral arteries in patients with subarachnoid hemorrhage: comparison of computerized tomography angiography and digital subtraction angiography / B. K.



- Velthuis, M. S. van Leeuwen, T. D. Witkamp // J. Neurosurg. - 2001. – Vol. 95. – P. 206-221.
175. Villablanca J.P. Detection and characterization of very small cerebral aneurysms by using 2D and 3D helical CT angiography / J. P. Villablanca, R. Jahan, P. Hooshi // AJNR Am J Neuroradiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 1187-1211.
176. What is the most sensitive non-invasive imaging strategy for the diagnosis of intracranial aneurysms? / P. M. White, E. Teasdale, J. M. Wardlaw, Y. Easton // J. Neurol Neurosurg Psychiatry. - 2001. – Vol. 71. - P. 322-328.

