

На правах рукописи

ЧЕКАНОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Екатеринбург – 2011

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор **Шершевер Александр Сергеевич**

Официальные оппоненты

доктор медицинских наук, профессор Нестерова Марина Валентиновна

доктор медицинских наук, профессор Альтман Давид Шурович

Ведущая организация

Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита диссертации состоится «23» марта 2011 г. в «13» часов на заседании Совета по защите докторских диссертаций Д 208.102.03, созданного при Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России, по адресу: 620028 г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д. 17, с авторефератом на сайте УГМА www.usma.ru

Автореферат разослан «22» февраля 2011 г.

Ученый секретарь совета

по защите докторских диссертаций

доктор медицинских наук, профессор

Базарный В.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (В.В.Крылов, 2000).

В раннем периоде разрыва аневризмы сосудистый спазм с помощью церебральной ангиографии диагностируется у 2/3 больных с АСАК, 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, 2000).

Сосудистый спазм, определяемый с помощью ангиографии и сопровождающийся неврологическими расстройствами, относится к так называемому симптоматическому спазму. При помощи церебральной ангиографии (АГ) 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 АГ 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 АГ 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 АГ 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, которого не было 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 АГ: спазм 1-4 сегментов артерий сопровождается развитием ишемии в 53% случаев, спазм 4-7 сегментов – в 75%, 7-9 сегментов – в 93% случаев (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 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 (С.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 АГ (А.А. Rabinstein, J.A. Friedman, S.D. Weigand и др., 2004). E. Carrera, J. M. Schmidt и др., (2009) показали, 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. Сообщают об одинаковой значимости раннего и отсроченного ангиоспазма, выявляемого при АГ, относительно развития неблагоприятных исходов у больных с АСАК (M.E.Baldwin, R.L. Macdonald, 2004).

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.

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.

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 принципиально 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 развития 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.

Основные 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.

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».

Апробация работы

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

Публикации

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

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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клиническая характеристика пациентов

Обследовано 140 пациентов в период с января 2004 года по январь 2006 года с верифицированным АСАК в возрасте от 18 до 69 лет, находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях МУ «Городская клиническая больница № 40». Исследование являлось открытым, нерандомизированным, проспективно-ретроспективным и имело следующие ограничения: КТ-АГ выполнялась у больных однократно на этапе поступления в стационар в разные периоды заболевания; по этическим соображениям 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.

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-АГ 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 АГ 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 АСАК случилось впервые – у 102(79%), повторно - у 27(21%).

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%), аневризма СМА – у 35(27%), 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%).

Размеры выявленных аневризм от 2,0 до 25,7 мм, медиана – 6 (межквартильный интервал 4,2- 8) мм.

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

Количество пациентов, поступивших с тяжестью состояния по шкале Н-Н1, составило 54(41%) человека, Н-Н2-57(44%)-, Н-Н3-18(14%).

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

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).

Методы обследования

На догоспитальном этапе: КТ головного мозга и/или люмбальная пункция, реже МРТ и МР-АГ.

В стационаре: КТ головного мозга, КТ-АГ 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.

Методы лечения

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 мышцей – 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.

Методы статистической обработки материала

Для статистического анализа данных использовались программы Microsoft Excel с приложением AtteStat, "SPSS 16.0" (SPSS, Inc). Все количественные признаки тестировались 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). Биноминальные признаки представлены в виде доли и в скобках 95%-го доверительного интервала (ДИ) для этой доли. Другие качественные признаки описывались простым указанием количества и доли (в процентах) для каждой категории. Сравнительный анализ параметрических количественных признаков, после теста на равенство дисперсий, проводился с помощью критерия Стьюдента либо Аспина-Уелча. Корреляционный анализ для качественных переменных проводился при помощи показателя подобия Рассела-Рао. Сравнительный анализ непараметрических количественных признаков проводился с помощью критерия Манна-Уитни. Качественные признаки сравнивались критерием χ^2 , при необходимости использовался точный критерий Фишера. Многофакторный анализ данных проведен 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 (α) 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

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%) 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 задних спинномозговых корешков излившейся в субарахноидальное пространство кровью - у 1 человека. У 15(11,6%) присутствовали гипоталамические нарушения в виде вазомоторных симпат-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.

Клинические, рентгенологические и доплерографические находки у пациентов в первые сутки заболевания представлены в табл.1.

Таблица 1

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

Клинический синдром	Наиболее частая локализация аневризмы по данным КТ-АГ	Наиболее частая локализация сгустков крови по КТ головного мозга	Наличие признаков церебрального ангиоспазма по КТ-АГ	Наличие признаков церебрального ангиоспазма ТКУЗДГ
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 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-АГ 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.10).

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 АГ подтвержденного вазоспазма.

Формирование очагов инфаркта вследствие спазма и церебральной ишемии, выявляемых на КТ головного мозга, было установлено 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%). Количественные показатели соответствия ангиографических и доплерографических данных представлены в табл.2.

Таблица 2

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 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%)

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.

Течение заболевания у оперированных и не оперированных пациентов представлено на рис. 1 и рис.2.

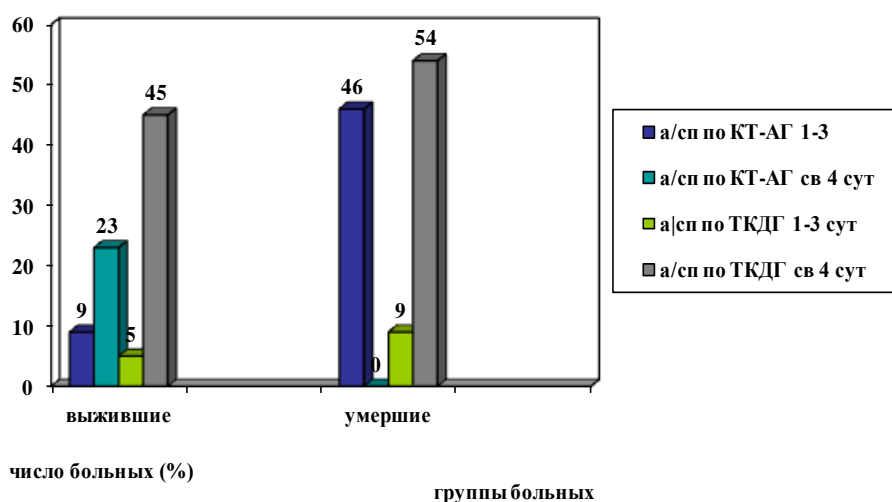


Рис.1. Течение заболевания у оперированных пациентов

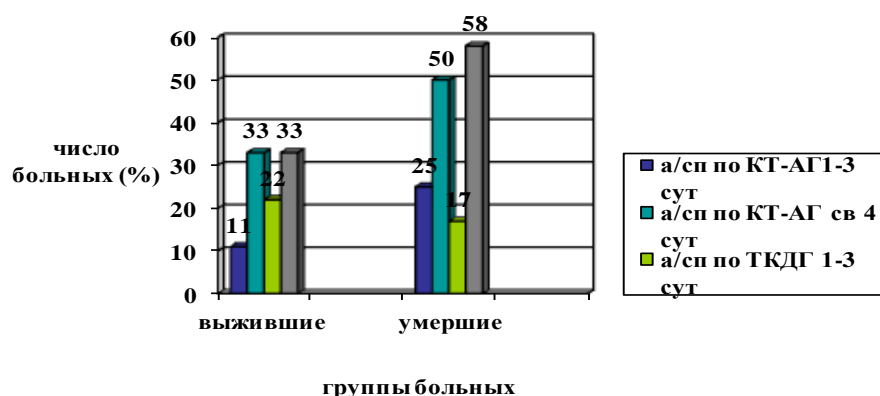


Рис.2. Течение заболевания у не оперированных пациентов.

При выполнении корреляционного анализа с использованием коэффициента корреляции Рассел-Рао сильными считались корреляции при значении коэффициента $R > 0.7$, средней силы- при значении коэффициента $R < 0.7$ и $R > 0.4$, слабыми- при значении коэффициента $R < 0.4$ (табл. 3)

Таблица 3

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	0.43	0.43	0.43
Отсроченный ангиоспазм по КТ-АГ	0.38	0.37	0.37
Hunt-Hess III	0.42	0.43	0.42
Hunt-Hess II	0.29	0.29	0.29
Hunt-Hess I	0.27	0.27	0.27
ИВК	0.42	0.42	0.42
Базальное САК	0.40	0.40	0.40
ВМГ	0.40	0.40	0.40

Для уточнения информативности клинического метода был выполнен анализ прогностичности для каждого из выявленных клинических синдромов (табл. 4) 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%).

Таблица 4.

Данные анализа прогностичности различных клинических синдромов относительно развития ишемии

Синдром	Чувствительность% (95%ДИ)	Специфичность% (95%ДИ)
Сопорозно-комагиозный	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)

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

Группа I - ангиоспазм был подтвержден при проведении и КТ-АГ и ТКУЗДГ численностью 35(27.1% от 129) человек;

Группа II - ангиоспазм по ТКУЗДГ был выявлен в день выявления спазма при КТ-АГ численностью 13(10.1% от 129) человек;

Группа III - ангиоспазм был подтвержден только данными КТ-АГ численностью 13(10.1% от 129) человек;

Группа IV - ангиоспазм был подтвержден только данными ТКУЗДГ численностью 35(27.1% от 129) человек;

Группа V - ангиоспазм не был выявлен ни при КТ-АГ, ни при ТКУЗДГ численностью 46(35.6% от 129) человек.

Исследование прогностичности различных сочетаний инструментальных методов относительно развития ишемии представлено в табл. 5. Сходные результаты получены и относительно развития неблагоприятных исходов.

Таблица 5

Прогностичность инструментальных методов в отношении развития ишемии

Методы	Чувствительность%(95%ДИ)	Специфичность%(95%ДИ)
Ангиоспазм по ТКУЗДГ и КТ-АГ	63(48,78)	86(79,93)
Ангиоспазм по ТКУЗДГ и КТ-АГ в один и тот же день	23(8,36)	95(90,99)
Ангиоспазм по КТ-АГ	3(2,8)	87(89,93)
Ангиоспазм по ТКУЗДГ	26(11,72)	72(63,81)

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 в табл. 6 и табл.7.

Таблица 6

Показатели прогностичности ТКУЗДГ относительно ишемии в разные периоды заболевания

Сутки АСАК	Чувствительность % (95%ДИ)	Специфичность % (95%ДИ)
1-3	9(1,17)	94(88,98)
4-7	37(21,53)	78(69,86)
8-14	51(34,67)	74(65,83)
15-21	37(21,53)	81(72,88)
>22 суток	11(1,21)	91(85,97)

Таблица 7

Показатели прогностичности КТ-АГ относительно ишемии в разные периоды заболевания

Сутки САК	Чувствительность % (95%ДИ)	Специфичность % (95%ДИ)
1-3	31(16,34)	94(88,98)
4-7	14(2,25)	91(85,97)
8-14	9(1,17)	98(94,100)
15-21	9(1,17)	97(93,100)
>22 суток	3(2,8)	94(88,98)

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.

Для оптимизации процесса диагностики и последующего лечения пациентов в остром периоде АСАК было произведено сравнение значимости качественных признаков с использованием критерия χ^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. Результаты представлены ниже в табл. 8. и табл. 9.

Таблица 8

Многофакторный анализ относительно развития ишемии

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

Таблица 9

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	1,286	0,473	7,403	1	0,007	3,617	1,433	9,132
Отсутствие операции	-2,356	0,713	10,933	1	0,001	0,095	0,023	0,383
ВМГ	-2,647	0,694	14,550	1	0,000	0,071	0,018	0,276
Ишемия клинически и/или по КТ головного мозга	-1,308	0,641	4,160	1	0,041	0,270	0,077	0,950
Константа	0,632	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. 9). 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%) – неблагоприятный исход. Среди 105(81,3%) - без признаков паренхиматозного кровоизлияния летальный исход наблюдали у 10(9,5%), а неблагоприятный исход – у 12(11,4%).

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

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

где e = обозначение основания натурального логарифма = 2.71828182845905,

β_0 = константа переменных в уравнении, см. табл.5,6,

$\beta_1 \beta_2 \beta_3$ = значение В для исследуемых факторов см. табл.5,6,

ϕ_1, ϕ_2, ϕ_3 = значение исследуемых факторов,

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

На основании результатов работы предложен алгоритм использования диагностических методов в разные сроки аневризматического субарахноидального кровоизлияния с учетом выявленных факторов риска развития неблагоприятных исходов заболевания (Рис.3):



Рис.3. Алгоритм использования диагностических методов в разные сроки 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 ТКУЗДГ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Оптимизация клинико-инструментальной диагностики церебрального ангиоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / О.В.Чеканова, В.В. Скрыбин // **Сибирский медицинский журнал.-2008.-№4(выпуск 2).-С.71-76.**
2. Клинико-инструментальная диагностика церебрального ангиоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / О.В. Чеканова, А.С. Шершевер // **Уральский медицинский журнал .-2010.-№03.-С.151-156.**
3. Чеканова О.В. Оптимизация клинико-инструментальной диагностики и мониторинга церебрального ангиоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / О.В.Чеканова, В.В.Скрыбин, А.А. Белкин // Тезисы всероссийской научно-практической конференции «VII Поленовские чтения» / Под ред. В.П. Берсенева.-СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2008.-С.236-237.
4. Чеканова О.В. Роль инструментальной диагностики церебрального ангиоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / О.В.Чеканова, А.С. Шершевер // Тезисы IX всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» / Под ред. В.П. Берсенева.-СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2010.-С.231-232.
5. Чеканова О.В. Исходы церебрального ангиоспазма у оперированных и не оперированных больных при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии / О.В.Чеканова, А.С. Щершевер // Тезисы всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» / Под ред. В.П. Берсенева.-СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2010.-С.232-232.

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
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-коматозный синдром
СМЖ	Спинно-мозговая жидкость
ТКУЗДГ	Транскраниальная ультразвуковая доплерография
ХПН	Хроническая почечная недостаточность
ЦАГ	Церебральная ангиография
ЦВД	Центральное венозное давление

ЧЕКАНОВА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА

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

14.01.11 – нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук