

На правах рукописи

ЕРМАКОВ
СЕРГЕЙ ВАСИЛЬЕВИЧ

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА, ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДОВ
СПОНТАННОГО СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Карпов Сергей Михайлович

Научный консультант: кандидат медицинских наук
Можейко Ростислав Александрович

Официальные оппоненты: Вознюк Игорь Алексеевич
доктор медицинских наук, профессор, заместитель
директора по научной работе ГБУ «Санкт-
Петербургский научно-исследовательский институт
скорой помощи И.И. Джанелидзе»

Камчатнов Павел Рудольфович
доктор медицинских наук, профессор, профессор
кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской
генетики ФГАОУ ВО «Российский национальный
исследовательский медицинский университет имени
Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И.Мечникова»
Минздрава России

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2021г. в ____ час на
заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный
медицинский исследовательский центр им. А.В. Алмазова» Минздрава России
(191104, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д.12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова и на сайте: <https://www.almazovcentre.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Как свидетельствуют данные литературы, частота встречаемости субарахноидального кровоизлияния (САК) достигает 25 случаев на 100000 населения в год (Крылов В. В. с соавт., 2016; Иванов А. Ю. с соавт., 2016; Вознюк И. А. и соавт., 2017; Иванцов О. А. с соавт., 2018; Олейник А. А. с соавт., 2020; Murayama Y. et al., 2016; Rouanet C. et al. 2019). Наибольшую распространенность представляет вариант САК аневризматической этиологии. Составляя до 10% всех острых нарушений мозгового кровообращения, аневризматические субарахноидальные кровоизлияния занимают первое место по уровню инвалидизации и летальности, достигающей 45%, несмотря на внедрение современных диагностических и лечебных методик (Рожченко Л.В. с соавт., 2016; Крылов В.В. с соавт., 2018; Скворцова В.И. с соавт., 2018; Alanen M. et al., 2018). Высокие показатели летальности и инвалидизации обусловлены одним из наиболее тяжелых и частых осложнений САК, которым является церебральный ангиоспазм, в свою очередь приводящий в 30-70% случаев к образованию очагов инфаркта головного мозга (Зубков Ю.Н. с соавт., 1999; Васильева И.Г. с соавт., 2013; Камчатнов П. Р. и соавт., 2020; Mir D. et al., 2014).

В настоящее время в литературе доступно достаточно сведений о предикторах развития церебрального ангиоспазма и прогностической ценности неврологических и рентгенологических методов. Внедрены в клиническую практику малоинвазивные эндоваскулярные методы хирургического лечения, тем не менее, мониторинг результатов лечения характеризуется достаточно высоким уровнем летальных исходов. Кроме того, наиболее часто используемые в дебюте САК методы нейровизуализации, в частности мультиспиральная компьютерная томография без перфузионного режима, оказываются малоинформативными, так как на столь раннем этапе морфологический субстрат инсульта только начинает формироваться, поэтому проблему выбора адекватной лечебной тактики и ее своевременного начала по-прежнему нельзя считать решенной.

Степень разработанности темы исследования

В последнее время все больше внимания привлекает лабораторная диагностика цереброваскулярных заболеваний, включающая определение нейроспецифических белков (НСБ) и аутоантител (ауто-АТ) к ним (Головина Н.П. с соавт., 2015; Скворцова В.И. с соавт., 2018; Алексеева Т.М. с соавт., 2020; Топузова М.П. с соавт., 2020; Zaheer S. et al., 2012; Whiteley W., 2012; Kerz T. et al., 2016). В приведенных исследованиях показан характер иммунологических изменений на фоне острой и хронической патологии головного мозга. Однако применительно к аневризматическому САК, на сегодняшний день имеется существенно меньше исследований, отражающих динамику аутоантител к НСБ. Ввиду изложенного выше, актуальным является изучение возможности прогнозирования выраженного церебрального ангиоспазма и определения показаний для применения нейроинтервенционных методов его профилактики, основываясь на изменениях в динамике нейроиммунных маркеров.

Учитывая высокое не только медицинское, но и социальное значение аневризматического САК, целесообразным является клинико-лабораторное обоснование применения, проверка прогностической ценности определения аутоантител к НСБ в плазме крови у пациентов с САК, а также создание алгоритма их применения в зависимости от клинической ситуации.

Цель исследования

Улучшить исход лечения пациентов с аневризматическим САК путем внедрения в клиническую практику определения аутоантител к нейроспецифическим белкам в плазме крови.

Задачи исследования

1. Оценить уровни аутоантител к нейроспецифическим белкам в остром периоде субарахноидального кровоизлияния и динамику их изменений.
2. Определить роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в прогнозировании течения и исходов субарахноидального кровоизлияния.

3. Оценить результаты количественного анализа уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам в динамике для прогнозирования церебрального ангиоспазма и вторичных ишемических изменений головного мозга.

4. Разработать алгоритм применения количественного анализа аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве маркера осложнений аневризматического САК.

Научная новизна исследования

Произведена оценка уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием, а также дана характеристика их динамики в зависимости от степени тяжести и развития осложнений заболевания.

Установлена роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в определении прогноза течения и исхода лечения пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием.

Дано обоснование применению аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием.

В отличие от работ Скворцовой В.И., Yokobori S. Whiteley W., определявших нейроспецифические белки (являющиеся антигенами), показана эффективность динамического определения аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с церебральным ангиоспазмом, вызванным субарахноидальным кровоизлиянием.

Разработан алгоритм применения аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве дополнительного критерия для определения показаний к интервенционным методам лечения церебрального ангиоспазма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан алгоритм использования оценки уровней нейроспецифических белков и аутоантител к ним для прогнозирования развития осложнений аневризматического САК, который позволит значительно улучшить качество нейрохирургической помощи населению, расширит возможности практического

врача в выборе способа лечения аневризматического САК со значительным экономическим эффектом.

Применение полученных в ходе исследования данных способно расширить показания к определению уровней аутоантител к НСБ у пациентов с нарушением сознания для контроля неврологического статуса и определения показаний к применению нейроинтервенционных методов лечения церебрального ангиоспазма.

Обосновано использование титра аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве дополнительного критерия стратификации риска осложнений аневризматического САК.

Методология и методы диссертационного исследования

Дизайн исследования основан на проспективном анализе результатов лечения 100 пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, в условиях Регионального сосудистого центра Ставропольской краевой клинической больницы. Методология диссертационной работы направлена на изучение динамики уровня аутоантител к нейроспецифическим белкам и выявление ее взаимосвязи с клинической, инструментальной тяжестью состояния пациентов, а также связи уровней аутоантител с исходами лечения и риском развития осложненного течения САК.

Положения, выносимые на защиту

1. Уровень аутоантител к нейроспецифическим белкам в сыворотке крови связан со степенью тяжести патологического процесса, риском развития тяжелого церебрального ангиоспазма и исходами лечения.
2. Использование определения уровней аутоантител к НСБ может являться дополнительным динамическим критерием оценки течения аневризматического САК.
3. Комплексное определение аутоантител к нескольким НСБ позволяет прогнозировать возможные осложнения и исходы заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Основные положения диссертационной работы и результаты исследования представлены на XVI Межрегиональной научно-практической конференции (с международным участием) «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии (рентгенохирургии)» (г. Владикавказ, 2016 г.); XVII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.); Международной конференции «Психофизиология и психонейроэндокринология» (Ставрополь, 2018 г.); Втором Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 2018 г.); 16-ом Азиатско-Тихоокеанском конгрессе неврологов (Южная Корея, Сеул, 2018 г.); Конференции нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа (Кисловодск, 2019 г.); XVIII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); XXIV Всемирном конгрессе неврологов (Дубай, 2019 г.); XIX Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения. Часть 1. Конференция молодых ученых» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Базовые результаты и научные положения были высказаны и презентованы на 9 научно-практических конференциях. Апробация диссертационного исследования была проведена на расширенном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «СтГМУ» Минздрава России от 29 января 2021 г., протокол №16. Диссертационное исследование одобрено Этическим комитетом Ставропольского государственного медицинского университета, протокол №79 от 23.01.2019 г.

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведено проспективное исследование, заключавшееся в отборе пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием аневризматической этиологии; произведены забор биологического материала; оценка неврологического статуса в динамике; интерпретированы результаты инструментальных методов исследования. Проанализированы литературные данные, выполнен сбор

и статистическая обработка полученного материала, написаны статьи, диссертация и автореферат.

Научные публикации

По полученным материалам опубликовано 13 работ, из них 4 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения и нейрохирургического отделения ГБУЗ СК «СККБ» г. Ставрополя, неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя, кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 169 листах машинописного текста; состоит из введения, 4-х глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Во второй главе представлена характеристика методов исследования, использованных при выполнении работы; в третьей и четвертой – результаты исследования. Список литературы содержит 229 работ, из них 77 отечественных и 152 зарубежных авторов. Диссертация содержит 37 таблиц и 34 рисунка.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на базах отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, нейрохирургического отделения ГБУЗ СК

«Ставропольская краевая клиническая больница». В проспективное обсервационное аналитическое когортное исследование включены 100 пациентов, госпитализированных в клинику с диагнозом «аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние» с 2014 по 2021 гг. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

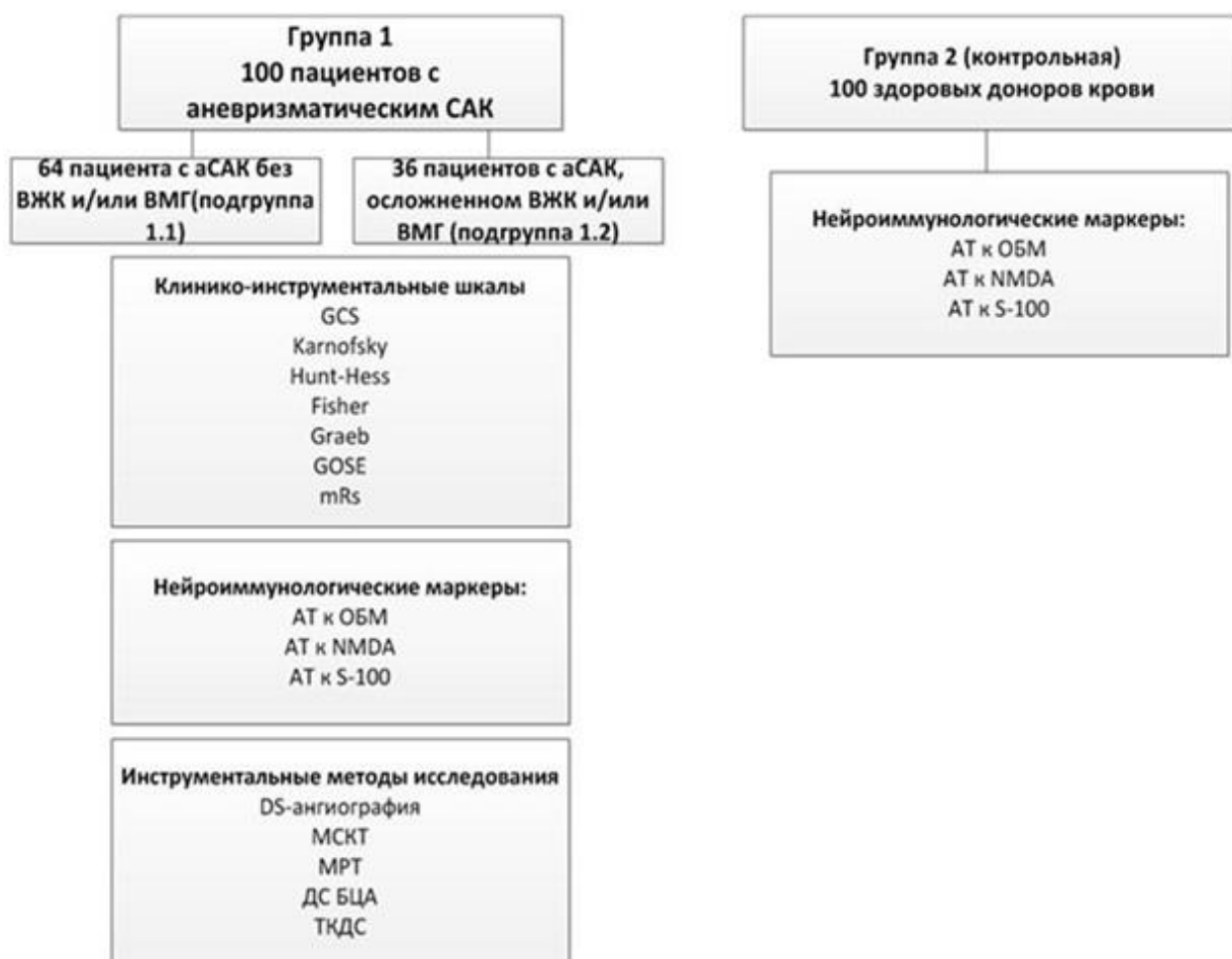


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Критерии включения:

- субарахноидальное кровоизлияние аневризматической этиологии;
- церебральная аневризма доступная для эндоваскулярной окклюзии с применением и без ассистирующих методик;
- не более 48 часов от дебюта заболевания до поступления в стационар;
- возраст от 18 до 70 лет;

- отсутствие интраоперационных осложнений.

Критерии исключения:

- отказ пациента или родственников от участия в исследовании;
- декомпенсированные соматические заболевания;
- аутоиммунные заболевания;
- черепно-мозговая травма;
- психоорганический синдром;
- сахарный диабет.

Всем пациентам при поступлении проводился общеклинический и неврологический осмотр со сбором анамнеза жизни и заболевания. Выполнены лабораторные и инструментальные исследования, входящие в клинический стандарт обследования пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК).

Определение сывороточного содержания аутоантител проводилось по методике количественного иммуноферментного анализа ИФА (ELISA) в ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии» г. Ставрополь. Данное исследование осуществляли на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Lazurite» (Dynex Technologies, США).

Для оценки статистической значимости полученных результатов использован программный пакет Statistica 12.0 (Statsoft, Dell, США). При проведении анализа использовались методы описательной статистики, оценка значимости различий между средними значениями признака статистических выборок рассчитывалась по непараметрическому критерию Краскела-Уоллиса (для трех и более независимых выборок) или Манна-Уитни (для двух независимых выборок). Также использовались дискриминантный анализ и коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Сравнение количественных параметров в динамике при двухэтапном измерении производилось с применением критерия Вилкоксона. Статистически значимыми различия между группами признавались при $p < 0,05$.

Основные результаты исследования

Оценка уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам в остром периоде субарахноидального кровоизлияния и их динамическая характеристика.

В рамках диссертационной работы выполнено уточнение эпидемиологической картины субарахноидального кровоизлияния в Ставропольском крае. В ходе дескриптивного эпидемиологического исследования, основанного на анализе заболеваемости по классам, группам и рубрикам МКБ установлено, что субарахноидальные кровоизлияния составляют 3% в структуре ОНМК, при этом среднее значение заболеваемости САК с 2015 по 2019 годы составила 8,66‰. Стоит отметить, что с 2018 года отмечается тенденция к снижению заболеваемости, что, вероятно, связано с лучшей диагностикой церебральных аневризм в догеморрагическом периоде.

На основе анализа данных клинических, инструментальных и лабораторных методов диагностики была дана общая характеристика исходной тяжести пациентов (Таблица 1).

Таблица 1 – Тяжесть пациентов при поступлении

Показатель	(Me(ИКР)) при поступлении
GCS	13(11-14)
Hunt-Hess	4(3-4)
Fisher	4(3-4)
Graeb	3(2-4)
Карновски	40(25-50)

В ходе исследования из 100 включенных пациентов в 21-ом случае зарегистрирован летальный исход. Структура летальности в зависимости от тяжести субарахноидального кровоизлияния представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура летальности в зависимости тяжести САК по шкале Hunt-Hess

Тяжесть по Hunt-Hess	n, умерших (%)	n, всего	мужчины/женщины (умершие)	Возраст, лет (умершие)
I	0	2	0/0	-/-
II	1(8,3)	12	1/0	31
III	2(6,9)	29	1/1	50,01±12,22
IV	10(21,7)	46	5/5	51,91±11,41
V	8(72,7)	11	8/0	45,52±9,53
Всего	21(21,0)	100	15/6	49,81±12,79

В ходе исследования всем пациентам выполнено определение уровней ауто-АТ к следующим НСБ: N-Methyl-D-Aspartate 2A-рецептору (NMDA GluNR2A-субъединица), белку S-100 и основному белку миелина (ОБМ).

При анализе уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам уже в первые 48 часов от дебюта САК установлена связь этого показателя с тяжестью заболевания по шкале Hunt-Hess и с наличием у пациентов внутримозговых гематом (ВМГ): большей степени тяжести по Hunt-Hess соответствовали более высокие уровни ауто-АТ, аналогичная закономерность отмечена и у пациентов с наличием ВМГ, у которых уровни АТ были выше, чем у пациентов без внутримозгового кровоизлияния. Установленная связь сохраняется при определении аутоантител к нейроспецифическим маркерам в динамике (Таблица 3).

Таблица 3 – Зависимость уровня ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в динамике от тяжести САК по Hunt-Hess

Уровень Ауто-АТ к НСБ (мкг/мл)	Тяжесть САК по Hunt-Hess					P
	I	II	III	IV	V	
1	2	3	4	5	6	7
S100 1-2 сутки	114 (93-135)	128 (101-146)	124 (79-197)	185 (146-234)	351 (167-521)	0,0078*
S100 4-5 сутки	167 (135-199)	192 (161-214)	189 (106-354)	264 (197-329)	408 (294-684)	0,0059*

1	2	3	4	5	6	7
S100 7-8 сутки	191,5 (156-227)	269 (189-301)	201 (126-397)	267 (194-375)	591 (304-345)	0,0146*
ОБМ 1-2 сутки	36,5 (29-44)	96 (84-113)	79 (52-115)	12 1(89-198)	204 (98-357)	0,0003*
ОБМ 4-5 сутки	48,5 (32-65)	119 (101-149)	106 (91-167)	168 (109-248)	286 (125-397)	0,0007*
ОБМ 7-8 сутки	56,5 (41-72)	157 (145-184)	142 (119-192)	203 (148-279)	305 (186-425)	0,0002*
NMDA (GluN2A) 1-2 сутки	36,35 (31,5-41,2)	45 (39,4-40,3)	75 (48-83)	92 (62-107,2)	138 (88-152)	0,0001*
NMDA (GluN2A) 4-5 сутки	49,5 (45-54)	53 (46-74)	85(49-92)	100 (74-118)	145 (100-184)	0,0001*
NMDA (GluN2A) 7-8 сутки	76,5 (75-78)	59 (52-89)	94 (74-102)	10 (79-141)	157 (106-197)	0,0004*

Примечание: * – отличия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

При анализе исходов лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием проанализированы следующие данные: оценка по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) и расширенной шкале исходов Глазго (GOSE).

В зависимости от оценки по mRS пациенты были распределены на 2 группы: с благоприятным исходом (mRS 0-2 б.) – 69 пациентов и неблагоприятным – mRS от 3 до 6 баллов – 31 пациент.

Проведенный статистический анализ показал, что от уровня ауто-АТ к НСБ зависел исход заболевания по mRS: медиана уровня ауто-АТ к белку S100 достигала максимальных значений на 4-5 сутки (таблица 4) у пациентов с неблагоприятным исходом, тогда как минимальные значения отмечены у пациентов с благоприятным прогнозом. Приведенные различия уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от прогноза заболевания статистически значимы ($p < 0,05$, U-

критерий Манна-Уитни). Анализ динамики ауто-АТ к рецепторам NMDA статистически значимых различий не выявил.

Таблица 4 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от исхода лечения по модифицированной шкале Рэнкина

НСБ (мкг/мл)	Группа 1 (n=68)	Группа 2 (n=32)	p,(U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	155(97-211,5)	195,5(110,5-370)	0,1387
S100 4-5 сутки	217,5(164-302)	263,5(166-476)	0,2122
S100 7-8 сутки	255,5(187,5-369,5)	285(164-533)	0,2940
ОБМ 1-2 сутки	98(67,5-155,5)	147,5(82-273)	0,0488*
ОБМ 4-5 сутки	128,5(96,5-192,5)	185(106,5-302)	0,0310*
ОБМ 7-8 сутки	175(126,5-228)	214,5(139-366)	0,0172*
NMDA (GluN2A) 1-2 сутки	77,35(49,5-101,5)	85(49-104)	0,5700
NMDA (GluN2A) 4-5 сутки	89(58,5-114)	92(56,5-109)	0,6889
NMDA (GluN2A) 7-8 сутки	99,5(74,5-130,5)	100(76-143)	0,5239

Примечание: * – отличия между группами достоверны ($p < 0,05$)

Показано, что более высокие уровни ауто-АТ к белку S100 и ОБМ, как одновременно, так и в динамике обуславливают худший прогноз течения субарахноидального кровоизлияния, тогда как низкие показатели ауто-АТ к ОБМ и S100 являются прогностически благоприятными маркерами.

В зависимости от оценки по расширенной шкале исходов Глазго (GOSE) пациенты также были распределены на 2 группы: с благоприятным исходом – GOSE 6-8 баллов (n=68) и неблагоприятным 1-5 баллов (n=32). Проведенный статистический анализ установил, что от уровня ауто-АТ к ОБМ зависел исход заболевания по GOSE: более высокая медиана уровня ауто-АТ к ОБМ (таблица 5) у пациентов с неблагоприятным исходом, тогда как минимальные значения отмечены у пациентов с благоприятным прогнозом. Приведенные различия уровней ауто-АТ к ОБМ в зависимости от прогноза заболевания статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни). Анализ динамики ауто-АТ к

рецепторам NMDA и белку S100 в зависимости от исходов лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием статистически значимых различий не выявил.

Таблица 5 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от исхода лечения по расширенной шкале исходов Глазго

НСБ (мкг/мл)	Группа 1 (n=69)	Группа 2 (n=31)	p,(U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	153(101-205)	204(108-429)	0,0424*
S100 4-5 сутки	214(161-301)	297(178-598)	0,0496*
S100 7-8 сутки	247(187-364)	302(168-575)	0,0740
ОБМ 1-2 сутки	98(68-149)	156(79-294)	0,0129*
ОБМ 4-5 сутки	128(98-187)	203(106-348)	0,0080*
ОБМ 7-8 сутки	174(127-206)	248(136-394)	0,0050*
NMDA (GluN2A) 1-2 сутки	76,3(51-100)	89(47-116)	0,5731
NMDA (GluN2A) 4-5 сутки	89(58-109)	92(59-132)	0,4685
NMDA (GluN2A) 7-8 сутки	98(74-124)	101(78-146)	0,3010

Примечание: * – отличия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Таким образом, в ходе исследования показана связь уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам не только с исходной тяжестью пациентов, но и с исходами лечения по mRS и GOSE: значения ауто-АТ к ОБМ на 4-5 сутки от дебюта сосудистой катастрофы статистически значимо ассоциированы с исходом лечения и могут использоваться для прогнозирования исходов лечения пациентов.

Для оценки возможности влияния уровней ауто-АТ к НСБ на исход САК использовался дискриминантный анализ, который показал, что уровень ауто-АТ к ОБМ на 7-8 сутки ($p=0,0001$) и к рецепторам NMDA ($p=0,0126$) является статистически значимыми предикторами исхода заболевания по mRS. Также дискриминантный анализ позволил установить, что уровень ауто-АТ к ОБМ на 7-8 сутки является маркером исхода лечения по GOSE.

В зависимости от типа церебрального ангиоспазма, выделены 2 подгруппы пациентов: первая – с невыраженным (подгруппа 5.1, n=49), вторая – с выраженным (подгруппа 5.2, n=51) ангиоспазмом (Таблица 6).

Таблица 6 – Сравнение медиан уровней ауто-АТ к НСБ в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма

НСБ (мкг/мл)	Подгруппа 5.1 (n=49)	Подгруппа 5.2 (n=51)	p,(U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	113 (78-174)	207 (153-389)	0,0001*
S100 4-5 сутки	176 (105-246)	335 (251-517)	0,0001*
S100 7-8 сутки	189 (109-242)	397 (301-575)	0,0001*
ОБМ 1-2 сутки	79 (47-102)	174 (114-267)	0,0001*
ОБМ 4-5 сутки	102 (85-143)	207 (158-298)	0,0001*
ОБМ 7-8 сутки	142 (103-184)	267 (187-326)	0,0001*
NMDA 1-2 сутки	62 (43-83)	99 (77-132)	0,0001*
NMDA 4-5 сутки	74 (49-94)	107 (86-152)	0,0002*
NMDA 7-8 сутки	81 (62-102)	118 (99-168)	0,0006*

Примечание: * – отличия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

Проведенный сравнительный анализ подгрупп с помощью критерия Манна-Уитни позволил установить статистически значимые различия уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам в зависимости от выраженности церебрального ангиоспазма. Медиана уровня ауто-АТ ко всем изучаемым НСБ выше, чем аналогичный показатель в группе пациентов с невыраженным ЦА.

Наиболее грозным осложнением ЦА являются вторичные ишемические изменения головного мозга. Проведенный анализ выявил зависимость уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам от наличия или отсутствия вторичных ишемических изменений. Для проведения анализа пациенты были распределены на 2 подгруппы. В подгруппу №1 вошли 62 пациента без вторичной ишемии головного мозга и, соответственно, 38 пациентов с сформированными вторичными ишемическими очагами составили вторую подгруппу.

Медиана уровня ауто-АТ к НСБ достигала максимальных значений к белку S100 (на 7-8-е сутки) у пациентов с вторичными ишемическими проявлениями, а

минимальная медиана у пациентов без вторичных ишемических изменений к ауто-АТ к рецепторам NMDA. Значения медиан уровней ауто-АТ к НСБ приведены в таблице 7. Наблюдаемые различия статистически значимы ($p < 0,05$, U-критерий Манна-Уитни).

Очевидно, что повышение уровней ауто-АТ к нейроспецифическим белкам у пациентов с тяжелым церебральным ангиоспазмом (ЦА) связано с формированием очагов отсроченной ишемии и нарушением структуры гематоэнцефалического барьера. Изменения уровней ауто-АТ в динамике и достижения максимальных их значений на 7-8 сутки сопряжено с клиническим течением заболевания (максимальный ЦА формируется к 7-8 суткам от дебюта САК). Более низкие показатели титров ауто-АТ к НСБ объясняются отсутствием макроскопических ишемических повреждений головного мозга на фоне менее выраженного ЦА. Значения уровней ауто-АТ к белку S100 являются прогностическими предикторами выраженного ЦА, при этом их высокие значения определяются уже на 4-5 сутки от дебюта САК, а симптоматический спазм в этом временном промежутке, как правило, только начинает развиваться.

Таблица 7 – Сравнение медиан уровней НСБ в зависимости от наличия отсроченной ишемии головного мозга

НСБ (мкг/мл)	Группа 1 (n=62)	Группа 2 (n=38)	p,(U test Mann-Whitney)
S100 1-2 сутки	127(89-187)	254(170-432,5)	0,0001*
S100 4-5 сутки	194,5(129,5-266,5)	401,5(266,5-598)	0,0001*
S100 7-8 сутки	203,5(128,5-271,5)	424,5(303-606,5)	0,0001*
ОБМ 1-2 сутки	88(52,5-111)	204(133-286)	0,0001*
ОБМ 4-5 сутки	107,5(88,5-155,5)	266(178,5-328)	0,0001*
ОБМ 7-8 сутки	147(115,5-188)	297(214,5-375,5)	0,0001*
NMDA (GluN2A) 1-2 сутки	71,95(46-88,5)	104(79,15-147)	0,0001*
NMDA (GluN2A) 4-5 сутки	81(53-97)	109(88-174,5)	0,0002*
NMDA (GluN2A) 7-8 сутки	91,5(67-108,5)	138(99-191,5)	0,0006*

Примечание: * – отличия между группами достоверны ($p < 0,05$)

По результатам исследования разработан алгоритм применения нейроспецифических белков (Рисунок 2) при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Предложено применение каждого из нейроспецифических белков в качестве дополнительного диагностического критерия, позволяющего, наряду с ультразвуковыми методами исследования (при анатомической возможности), определять показания к инвазивным методам диагностики и лечения церебрального ангиоспазма.

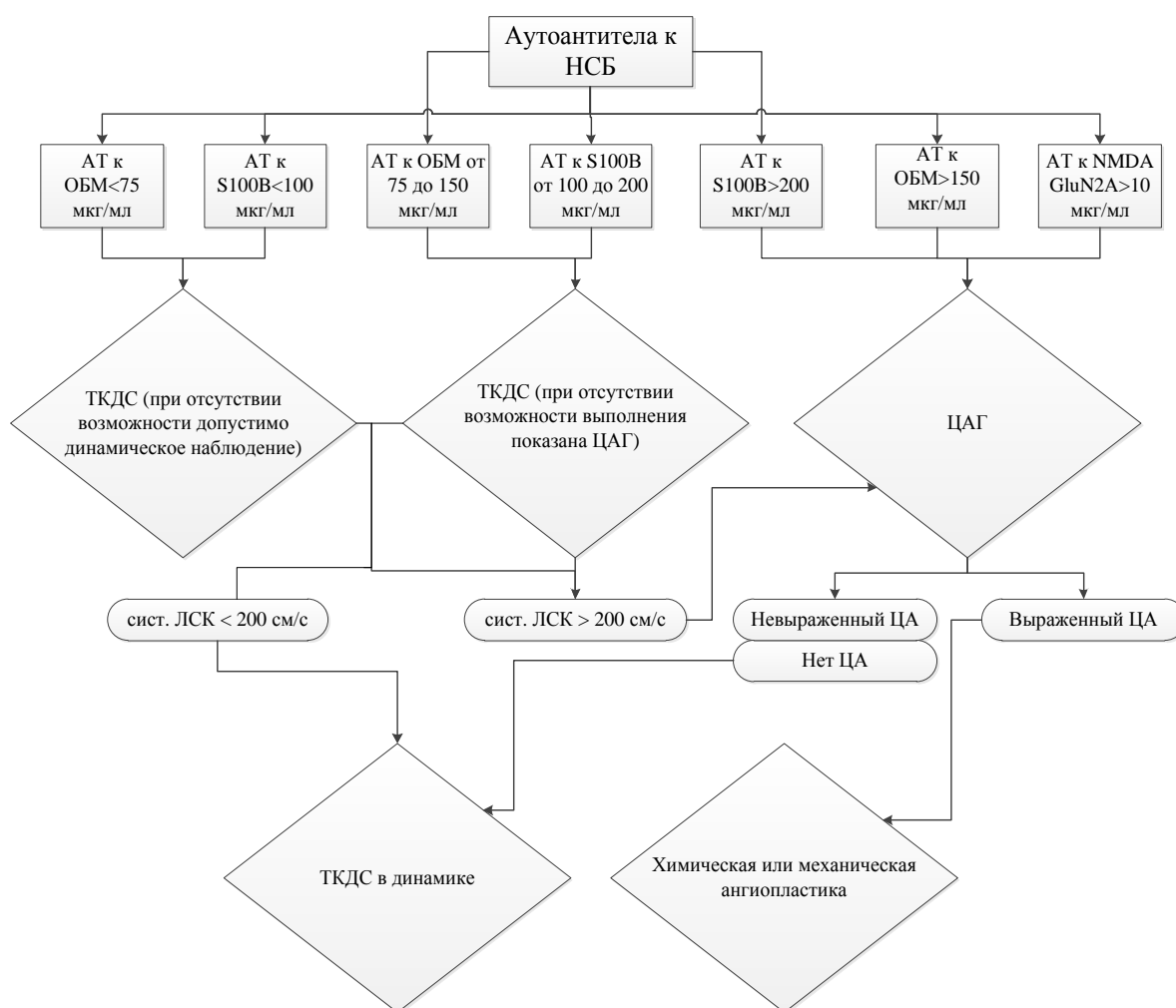


Рисунок 2 – Алгоритм применения нейроспецифических белков при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам у пациентов с аневризматическим САК, основываясь на данных, полученных в нашем исследовании, позволяет прогнозировать риск возникновения церебрального ангиоспазма, а следовательно, течение и исход заболевания. Помимо этого, применение иммунологических методов диагностики является дополнительным критерием, позволяющим определять показания к инвазивным нейроинтервенционным методам лечения церебрального ангиоспазма.

ВЫВОДЫ

1. Установлена роль аутоантител к нейроспецифическим белкам в диагностике аневризматического САК, где их уровни имели статистически значимые различия в зависимости от клинической тяжести пациентов с аневризматическим САК. Медиана уровня аутоантител ко всем нейроспецифическим белкам была статистически значимо выше ($p < 0,05$) у пациентов с тяжестью САК по шкале Hunt-Hess 5 баллов, в то время как минимальные значения медианы были также статистически значимы ($p < 0,05$) для уровней аутоантител ко всем изучаемым НСБ у пациентов с тяжестью по Hunt-Hess 1 балл.

2. Каждая из групп аутоантител к нейроспецифическим белкам является самостоятельным диагностическим критерием повреждения структур головного мозга, предиктором ишемических изменений, а также маркером неблагоприятного исхода. Значения уровней аутоантител к ОБМ на 4-5 сутки от дебюта сосудистой катастрофы статистически значимо ($p = 0,0001$) ассоциированы с исходом лечения пациентов с САК. Уровень аутоантител к ОБМ на 7-8 сутки ($p = 0,0001$) и к рецепторам NMDA является статистически значимым ($p = 0,0126$) предиктором исхода заболевания по модифицированной шкале Рэнкина и расширенной шкале исходов Глазго.

3. Нарастание уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам к 4-5 суткам от дебюта заболевания является предиктором церебрального ангиоспазма: установлена прямая умеренная корреляционная связь ($r = 0,6$) всех изучаемых

нейроиммунологических маркеров с риском развития тяжелого церебрального ангиоспазма. Уровень аутоантител статистически значимо ($p < 0,05$) выше ко всем изучаемым нейроспецифическим маркерам у пациентов с выраженным церебральным ангиоспазмом, чем у пациентов без или с невыраженным ангиоспазмом. Значения уровней аутоантител к белку S100 на 4-5 сутки статистически значимо ($p = 0,0001$) являются прогностическими предикторами выраженного церебрального ангиоспазма, в то время как клинически значимый церебральный ангиоспазм достигает критических значений только к 7 суткам.

4. Использование алгоритма оценки уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам для диагностики осложнений у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием позволит объективизировать оценку возможных осложнений и определить показания к применению интервенционных методов лечения церебрального ангиоспазма с использованием механической или химической ангиопластики.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендовано определение аутоантител к нейроспецифическим белкам в качестве доступного скринингового метода в случае невозможности выполнения ТКДС у пациентов с аневризматическим САК (в случае анатомических особенностей строения височного окна)

Рекомендовано определение уровней аутоантител к нейроспецифическим белкам (наряду с методами нейровизуализации) у пациентов с нарушением сознания, которое позволяет в ранние сроки (до формирования очагов вторичной ишемии головного мозга) прогнозировать развитие выраженного церебрального ангиоспазма.

Для своевременного принятия решения о необходимости интервенционного лечения церебрального ангиоспазма в качестве дополнительного критерия рекомендуется применять определение уровня аутоантител к белку S100, ОБМ и к NMDA (GluNR2A) рецепторам.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Изучение динамики уровней нейроспецифических белков и ауто-АТ к ним у пациентов с аневризматическим САК на фоне интервенционного лечения церебрального ангиоспазма, влияния на уровень ауто-АТ различных спазмолитических препаратов, применяемых для внутриартериального введения при выраженном ангиоспазме. Заслуживает внимания определение уровней ауто-АТ к НСБ в отдаленном периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния с поиском отличий в этих показателях у пациентов с различной степенью тяжести неврологического дефицита.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ермаков, С.В. Динамические изменения титра аутоантител к протеину S-100 в крови пациентов со спонтанным субарахноидальным кровоизлиянием / В.А.Батурин, Р.А. Можейко, С.В. Ермаков и соавт. // **Медицинский Вестник Северного Кавказа.** – 2017. – Т. 12, № 2. – С. 213-214.
2. Ермаков, С.В. Уровень аутоантител к белку S-100 – возможный предиктор исходов острого нарушения мозгового кровообращения / С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, В.А. Батурин и соавт. // **Вестник современной клинической медицины.** – 2018. – Т. 11. – № 6. – С. 11-15.
3. Ермаков, С.В. К вопросу о выборе метода хирургического лечения церебрального ангиоспазма у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, С.М. Карпов и соавт. // **Медицинский вестник Северного Кавказа.** – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 119-120.
4. Ермаков, С.В. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М. Карпов, В.А. Батурин // **Казанский медицинский журнал.** – 2020. – № 101 (5). – С. 754-759.
5. Ермаков, С.В. Возможное применение нейроспецифических белков в прогнозировании исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния

/ С.В. Ермаков, С. Карпов, О. Белоконь и соавт. // Journal of the Neurological Sciences. – 2019. – Vol. 405. – P. 75.

6. Ермаков, А.В. Специфические особенности артериальной гипертонии у больных в остром и раннем восстановительном периодах нетравматического субарахноидального кровоизлияния / А.В. Ермакова, Н.В. Булгакова, С.В. Ермаков и соавт. // European Journal Of Biomedical And Life Sciences. – 2016. – Vol. 2. – P. 21-25.

7. Ермаков, С.В. Динамика титра антител к протеину S-100 в плазме крови пациентов со спонтанным аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / С.В. Ермаков, О.С. Белоконь, В.А. Батурин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2016. – Т. 10 (2). – С. 108-110.

8. Ермаков, С.В. Риск разрыва милиарных церебральных аневризм. Опыт работы Ставропольской краевой клинической больницы / С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, О.С. Белоконь и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2018. – Т. 10. – С. 82.

9. Ермаков, С.В. Геморрагический инсульт как осложнение аневризматической болезни при милиарных аневризмах артерий головного мозга / О.С. Белоконь, С.В. Ермаков, Р.А. Можейко и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова, – 2018. – Т. 10. – С. 27.

10. Ермаков, С.В. К вопросу о применении нейроспецифических белков в прогнозировании течения и исходов аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, Р.А. Можейко, С.М. Карпов и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – № 10. – С. 12.

11. Ермаков, С.В. Выбор способа хирургического лечения пациентов с тяжелым аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием / А.П. Корнев, Р.А. Можейко, С.В. Ермаков и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – Т. 10. – С. 286.

12. Ермаков, С.В. Применение нейроспецифических белков и исход аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М. Карпов, Р.А. Можейко и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2020. – Т. 11. – С. 205.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – артериальная аневризма

Ауто-АТ – аутоантитела

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

НСБ – нейроспецифические белки

ОБМ – основной белок миелина

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПБМ – периферический белок миелина

САК – субарахноидальное кровоизлияние

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ЦА – церебральный ангиоспазм

GCS – Glasgow Coma Scale (шкала комы Глазго)

GOSE – Glasgow Outcome Scale Extended (расширенная шкала исходов Глазго)

NMDA GluN2A – субъединица GluN2A N-Methyl-D-Aspartate 2A-рецептора

mRS – modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина)