

БЕЛОКОНЬ
ОЛЕГ СЕРГЕЕВИЧ

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ РЕНТГЕНОХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ
ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА КАК
ОСЛОЖНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМ
ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

14.01.18 – Нейрохирургия

14.01.11 – Нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Ставрополь – 2021

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

Научные руководители: кандидат медицинских наук
Можейко Ростислав Александрович

доктор медицинских наук, профессор
Карпов Сергей Михайлович

Официальные оппоненты: Данилов Валерий Иванович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий
кафедрой неврологии и нейрохирургии ФГБОУ ВО
«Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Ведущая организация: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
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
научноисследовательского 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

Аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) было и продолжает ассоциироваться с высокой смертностью и стойкой утратой трудоспособности (Крылов В. В., 2013; Иванов А. Ю. 2020). От 10% до 15% пациентов с разрывом интракраниальных аневризм погибает на догоспитальном этапе, в течение первого месяца при консервативном лечении умирает до 50-60% больных ввиду высокой смертности, связанной с повторным разрывом аневризмы, достигающей 70% (Natiboglu M.F. с соавт., 2013). Главными факторами, определяющими исход заболевания, являются тяжесть общего состояния и неврологический статус пациента при госпитализации, возраст и объем излившейся крови в субарахноидальное пространство. На дальнейший прогноз существенное влияние оказывают осложнения САК, такие как церебральный вазоспазм, вторичная (отсроченная) ишемия головного мозга, дизрезорбтивная или окклюзионная гидроцефалия (Крылов В. В., 2013; Микеладзе К. Г., 2018; Олейник А. А., 2020; Al-Mufti F., 2018; Ehrlich G., 2019).

Наиболее тяжелым и наименее изученным осложнением субарахноидального кровоизлияния является церебральный вазоспазм (ЦВ), частота ангиографической регистрации которого при разрыве артериальной аневризмы (АА) составляет 30-70%, с типичным началом на 3-5 сутки от дебюта заболевания, максимальным сужением сосудов на 5-14 сутки и постепенным регрессом в течение 2-4 недель (Гусев Е. И., 2015; Фурсова Л. А., 2018; Steiner T., 2013).

Многочисленные теории патогенеза ЦВ подтверждают его сложность и многофакторность, зачастую являются противоречивыми (Скворцова В.И., 2012; Крылов В.В., 2016; Рожченко Л.В., 2016; Macdonald R.L., 2015; Alanen M., 2018; Zubkov A.Y. 2000), что требует поиска новых как диагностических, так и лечебных подходов к решению проблемы.

Исходя из особенностей современных представлений о патогенезе ЦВ, всё больше внимания привлекает метод селективного введения в церебральные

артерии различных спазмолитических препаратов (метод химической ангиопластики) для профилактики и лечения спазма артерий головного мозга как осложнения острого аневризматического САК (Микеладзе К. Г., 2018; Macdonald R. L., 2015; Duman E. с соавт., 2017; Al-Mufti F. с соавт., 2017; Adami D., 2018; Ehrlich G., 2019).

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время опубликовано множество данных о способах профилактики и лечения ЦВ при аневризматическом САК (Крылов В. В., 2013; Микеладзе К. Г., 2018; Олейник А. А., 2020; Ehrlich G., 2019; Zubkov A.Y., 2000). Однако в литературе не в полной мере освещены методы хирургического лечения ЦВ, зачастую не говорится о конкретных способах и режимах введения препаратов, не отражены показания для применения отдельных хирургических методик, не показан результат данных манипуляций. Ввиду вышеизложенного, в настоящее время для врачей существует огромная проблема выбора адекватной лечебной тактики и ее своевременного начала при возникновении ЦВ.

Учитывая высокую значимость развития церебрального вазоспазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии, целесообразным является клиническое обоснование применения химической ангиопластики (ХА), определение ее эффективности и безопасности, а также создание алгоритмов применения данной методики.

Введение спазмолитических препаратов внутриаартериально имеет достаточно длинную историю применения, начинающуюся с папаверина и нитроглицерина (Kolias A. G., 2009; Kodama N., 2000), клиническая эффективность которых была не высока ввиду его быстрого разрушения, заканчивая высокодозными ХА с нимодипином и верапамилем (Микеладзе К. Г., 2018; Al-Mufti F., 2018; Ehrlich G., 2019). Однако, несмотря на это, до сегодняшнего дня нет единого представления о дозах, режимах и выборе препаратов для внутриаартериального введения, тем самым подтверждается отсутствие решения проблемы церебрального вазоспазма и, формирующихся на его фоне, отстроченных (вторичных) ишемических изменений головного мозга.

Цель исследования

Дать клиническое обоснование применению рентгенохирургических методов диагностики и лечения у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом путем внедрения в клиническую практику методики, основанной на селективном введении в церебральные артерии спазмолитических препаратов.

Задачи исследования

1. Дать клинико-инструментальную оценку тяжести пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

2. Оценить в динамике рентгенологическую (ангиографическую) картину церебрального вазоспазма у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом на фоне химической ангиопластики.

3. Дать оценку эффективности и безопасности рентгенохирургических методов диагностики и лечения церебрального вазоспазма при аневризматическом геморрагическом инсульте.

4. Провести анализ влияния применения химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом на отдаленные исходы лечения.

Научная новизна

Определены технические особенности, безопасность и эффективность химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

Дано клиническое обоснование применению химической ангиопластики у пациентов с церебральным вазоспазмом на фоне аневризматического геморрагического инсульта.

Изучена рентгенологическая картина изменения просветов базальных сегментов интракраниальных артерий в динамике на фоне церебрального вазоспазма.

Впервые разработан и обоснован алгоритм выполнения химической ангиопластики в зависимости от выраженности ЦВ и тяжести сопутствующей патологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработаны и изучены новые алгоритмы клинического использования ХА церебральных сосудов для снижения риска развития осложнений аневризматического геморрагического инсульта (ГИ) в результате церебрального вазоспазма, что значительно улучшает восстановление пациентов и позволяет значительно улучшить качество помощи населению, расширяет возможности практического врача в лечении аневризматического ГИ, что в конечном итоге приводит к существенному положительному экономическому эффекту.

Разработаны практические рекомендации, в которых изложены оптимальные варианты ведения пациентов с осложненным аневризматическим САК.

Обоснован дифференцированный подход к определению показаний и режима проведения ХА для лечения ЦВ в зависимости от клинической ситуации.

Методология и методы диссертационного исследования

Дизайн исследования основан преимущественно на проспективном анализе результатов лечения 236 пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом, проходивших лечение в условиях Ставропольской краевой клинической больницы. Методология направлена на изучение влияния на исход лечения пациентов с аневризматическим ГИ методики химической ангиопластики, основанной на внутриартериальном введении спазмолитических препаратов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим ГИ способствует снижению риска вторичных ишемических осложнений и, как следствие, уменьшению инвалидизации и летальных исходов.

2. У пациентов с выраженным церебральным вазоспазмом химическая ангиопластика является методом выбора, позволяющим улучшить как ближайшие, так и отдаленные исходы лечения.

3. Выбор режима введения спазмолитического препарата должен основываться на степени сужения просвета церебральных артерий, тяжести сопутствующей патологии и значениях системной гемодинамики.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность исследования определяется достаточной выборкой пациентов (236 пациентов с аневризматическим ГИ), корректным формированием групп, информативностью современных методов диагностики и лечения, адекватностью примененных статистических методов обработки данных. Статистический анализ произведен с использованием комплекса Statistica (Stat Soft, США). Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Основные положения диссертационной работы и результаты исследования представлены на научно-практической конференции нейрохирургов Украины при участии НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН "Проблемы реконструктивной и восстановительной нейрохирургии" (Крым, Партенит, 2010 г.); XVII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2018 г.); Втором Сибирском нейрохирургическом конгрессе (Новосибирск, 2018 г.); 16-ом Азиатско-Тихоокеанском конгрессе неврологов (Южная Корея, Сеул, 2018г.); XVIII Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения» (Санкт-Петербург, 2019 г.); XXIV Всемирном конгрессе неврологов (Дубай, 2019 г.); второй Конференция нейрохирургов Северо-Кавказского Федерального округа (Грозный, 2020 г.), XIX Всероссийской конференции нейрохирургов с международным участием «Поленовские чтения. Часть 1. Конференция молодых ученых» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Апробация проведенного диссертационного исследования была проведена на расширенном заседании кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики при Ставропольском государственном медицинском университете, протокол №17 от 12 февраля 2021.

Личный вклад автора в исследование

Автором лично проведено проспективное исследование, выполнены отбор пациентов с аневризматическим ГИ и определение неврологического статуса; интерпретированы результаты данных нейровизуализационных и ангиографи-

ческих исследований, изучены литературные данные, выполнен сбор и статистическая обработка материала, написаны статьи, диссертация и автореферат.

Научные публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных исследований.

Практическое использование полученных результатов

Полученные данные используются в учебном процессе на кафедре неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики и кафедры клинической фармакологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Результаты исследования внедрены и используются в клинической практике регионального сосудистого центра ГБУЗ СК «СККБ» г. Ставрополя и неврологического отделения ГБУЗ СК «ГКБ СМП» г. Ставрополя и могут быть рекомендованы к применению в специализированных стационарах.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа изложена на 154 листах машинописного текста; состоит из введения, обзора литературы, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Во второй главе представлена характеристика методов исследования, применяемых в работе; в третьей и четвертой – результаты выполненного исследования. Список литературы содержит 222 источника, в том числе 83 отечественных и 139 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами и 35 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В рамках исследования проведено обследование и лечение 236 пациентов с аневризматическим ГИ, выполнен анализ результатов комплексного неврологического, нейровизуализационного и ангиографического обследований.

В исследование были включены 116 мужчин (50,85%) и 120 женщин (49,15%). Средний возраст пациентов $51,11 \pm 12,71$ г. (min 18; max 74 лет): мужчин – $46,73 \pm 12,22$ г.; женщин – $53,39 \pm 12,35$ г. В зависимости от методик лечения ЦВ пациенты были распределены на две группы. В первую вошли 179 пациентов, которым выполнялась ХА, вторую (контрольную) составили пациенты, которым не проводилось внутриартериального введения спазмолитических препаратов.

Разработаны соответствующие критерии включения и исключения из исследования (Таблица 1).

Таблица 1 – Критерии включения и исключения

Критерии включения	Критерии исключения
1. САК аневризматической этиологии; 2. время от дебюта заболевания до поступления в стационар не более 96 часов; 3. выраженный распространенный или нераспространенный церебральный вазоспазм по данным церебральной ангиографии; 4. сохранность сознания не глубже комы первой степени по шкале комы Глазго; 5. возраст пациентов от 18 до 75 лет	1. декомпенсированная сопутствующая соматическая патология; 2. выраженный церебральный вазоспазм на момент поступления в клинику; 3. хронические аутоиммунные заболевания в анамнезе; 4. некорригированный сахарный диабет;

В рамках работы проведено эпидемиологическое исследование особенностей заболеваемости острыми нарушениями мозгового кровообращения в Ставропольском крае, показавшее, что доля геморрагических инсультов в общей

структуре ОНМК составляет 15,6%. До 2018 года отмечался прирост заболеваемости ГИ, составивший с 2015 по 2018 годы 7,49 ‰. Средняя заболеваемость за период наблюдения составила 41,89 ‰ в год.

Субарахноидальное кровоизлияние верифицировано на основании жалоб, анамнеза, клинической картины, данных нейровизуализационных исследований. Оценка объективного и неврологического статусов пациентов производилась на протяжении всего курса лечения в динамике.

Для оценки клинической тяжести САК использовалась шкала Hunt-Hess (Hunt W.E. с соавт., 1968), степень угнетения сознания определяли по шкале ком Глазго (Teasdale G., 1974), качество жизни пациентов в динамике оценивалось по шкале Карновски (Karnofsky D.A. с соавт., 1949). Оценка массивности САК определялась по инструментальной шкале Fisher (Fisher C.M. с соавт., 1980), а при верифицированном внутрижелудочковом кровоизлиянии, его тяжесть оценивалась по шкале Graeb (Graeb D.A. с соавт., 1982).

Среди инструментальных методов всем пациентам проводились мультиспиральная и/или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) интракраниальных артерий, субтракционная церебральная ангиография для выявления источника кровоизлияния и оценки церебрального вазоспазма. Во всех клинических случаях верифицированы интракраниальные аневризмы, которые исключены из кровотока с использованием эндоваскулярных методик.

Собранные данные заносились в специализированную таблицу. Для статистической оценки полученных данных использовался комплекс Statistica (Stat Soft, США). При выполнении статистического анализа использовались методы описательной статистики и определение характеристик переменных; критерий Пирсона хи-квадрат (при его неустойчивости использовался точный метод Фишера); непараметрического критерия Манна-Уитни (для двух групп); дисперсионного анализа ANOVA (H-тест Краскела-Уоллиса); корреляционного анализа с использованием коэффициента ранговой корреляции Кенделла. Анализ

выживаемости проводился по методике Каплана-Мейера. За статистически значимые принимали отличия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Выполнено проспективное эмпирическое аналитическое когортное исследование, включившее 236 пациентов, которые в зависимости от применения методики химической ангиопластики, были распределены на 2 группы: первую составили 179 пациентов, которым выполнялась ХА, а вторую (контрольную) – 57 пациентов, которым не проводилось внутриартериальное введение спазмолитических препаратов.

У пациентов 1 и 2 (контрольной) групп при поступлении верифицирован аневризматический ГИ. Выполнена оценка исходной степени тяжести по шкалам Hunt-Hess, Fisher, Graeb, которая показала, что изучаемые группы сопоставимы между собой по исходной степени тяжести состояния и качества жизни (по шкалам Карновски и комы Глазго). Статистически значимых различий между исследуемыми группами по сравниваемым критериям при поступлении не установлено (Таблица 2).

Таблица 2 – Тяжесть пациентов при поступлении

Показатель	1 группа (n=179)	2 группа (n=57)	p, критерий хи-квадрат Пирсона
GCS	14(14-15)	14(13-15)	0,2627
Hunt-Hess (Mean±SD (95%ДИ))	3,70±0,77(95% ДИ 3,49 – 3,90)	3,49±0,73(95% ДИ 3,49 – 3,90)	0,2172
Fisher (Me(ИКР))	4(3-4)	4(2-4)	0,2788
Graeb (Me(ИКР))	3(ИКР 2-4)	4(ИКР 2-5)	0,0804
Карновски	40(30-50)	40(30-50)	0,2840

Исходы лечения оценивались с использованием модифицированной шкалы Рэнкина (mRS), расширенной шкалы исходов Глазго (GOSE) и шкалы качества жизни Карновски.

При оценке исхода лечения пациентов по mRS в зависимости от применяемой методики профилактики ЦВ установлены статистически значимые различия, а вероятность благоприятного исхода лечения была выше в группе пациентов, которым выполнялась ХА ($p=0,0048$, критерий хи-квадрат Пирсона, $OR=0,730$ при 95% ДИ: 0,398-1,337), связь между исследуемыми критериями средняя ($V=0,28$).

При анализе исходов лечения по GOSE установлено, что результаты статистически значимо отличалась в изучаемых группах. Частота встречаемости благоприятных исходов лечения выше в группе пациентов, которым выполнялась ХА ($p=0,0001$, точный критерий Фишера), связь между исследуемыми критериями относительно сильная ($V=0,43$). Вероятность наступления благоприятного исхода лечения при выполнении химиоангиопластики выше, чем у пациентов, которым не проводилось внутриартериальное введение спазмолитических препаратов ($OR=0,199$ при 95% ДИ: 0,102-0,392).

При статистической оценке зависимости исхода лечения пациентов по шкале Карновски от применения методики химической ангиопластики, значимых различий между группами не установлено ($p=0,7161$, критерий хи-квадрат Пирсона, $OR=0,934$ при 95% ДИ: 0,514-1,695), связь между исследуемыми критериями слабая ($V=0,13$).

Одним из наиболее грозных осложнений субарахноидального кровоизлияния, формирующимся в результате ЦВ является вторичная ишемия головного мозга (Рисунок 1). В группе пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика, ишемические осложнения по данным нейровизуализационных методов исследования встречались в 28(49,12%) случаях, тогда как в первой группе – 57(31,8%).

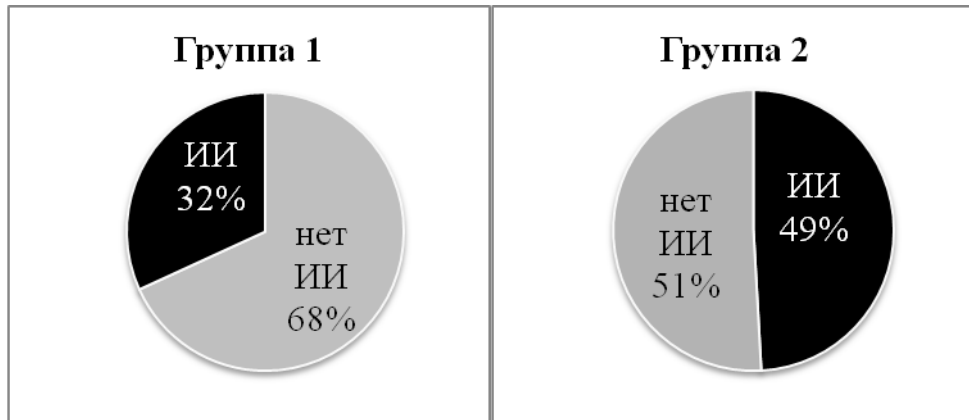


Рисунок 1 – Частота встречаемости вторичной ишемии в исследуемых группах

Установлена статистически значимая связь между применением химической ангиопластики и уменьшением риска возникновения отсроченных ишемических изменений головного мозга в сравнении с группой пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика ($p=0,0179$, критерий хи-квадрат Пирсона, $V=0,15$; $OR=0,527$ при 95% ДИ: 0,287-0,970).

Проведенный анализ выживаемости по методике Каплана-Мейера показал влияние на этот показатель выполнения ХА растворами спазмолитических препаратов. Частота наступления летального исхода за период наблюдения 36 месяцев после перенесенного аневризматического ГИ составила в группе пациентов, которым проводилась ХА 25,7%, а в группе контроля – 42,1%. Отношения рисков возникновения указанных выше событий между группами составило 0,476 (95% ДИ 0,255 – 0,887, $p=0,044$, логарифмический ранговый критерий), что указывает на меньшую частоту развития событий в группе пациентов, которым выполнялось внутриартериальное введение спазмолитических препаратов. Различия между исследуемыми группами являлись статистически значимыми.

Применение лучевых методов в диагностике церебрального вазоспазма и их использование в оценке эффективности лечения

В ходе исследования выполнен анализ ангиограмм 105 пациентов с аневризматической болезнью головного мозга, осложнившейся ГИ. Проведен анализ изменения просвета интракраниальных артерий при поступлении в

стационар, на пике церебрального вазоспазма, а также при обратном его развитии. Кроме того, выполнялась оценка эффективности проводимой терапии во время лечения на фоне применения ХА.

Пациенты были распределены на три подгруппы: в первой ХА выполнялась раствором нимодипина (n=40), второй (30 пациентов) – проводилось внутри-артериальное введение верапамила, и третью, контрольную подгруппу составили пациенты, которым не выполнялась химическая ангиопластика (n=35).

Проведенный анализ позволил установить, что медиана диаметров интракраниальных артерий после проведения ХА статистически значимо выше во всех изучаемых сегментах (Таблица 2), чем в группе пациентов, которым не проводилась химическая ангиопластика (Kruskal-Wallis test: $H(2, N=105)=69,36785$, $p=0,0001$).

Таблица 2 – Сравнительная характеристика диаметров базальных сегментов интракраниальных артерий после проведения химической ангиопластики

Изучаемая артерия (сегмент)	Подгруппа 1 n=40, Me (ИКР)	Подгруппа 2 n=30, Me (ИКР)	Подгруппа 3 n=35, Me (ИКР)	p, (Критерий Краскела-Уолиса)
1	2	3	4	5
Супраклиноидный отдел (С5) справа	3,1 (2,6-3,5)	3,4 (2,7-3,7)	2,5 (2,2-3,0)	0,0008*
Супраклиноидный отдел (С5) слева	2,9 (2,5-3,4)	3,2 (2,7-3,5)	2,4 (2,1-2,7)	0,0001*
М1 правой СМА	2,0 (1,7-2,3)	1,8 (1,4-2,5)	1,1 (0,9-1,8)	0,0001*
М1 левой СМА	2,2 (2,0-2,5)	2,2 (1,8-2,6)	1,6 (1,2-2,1)	0,0001*
А1 правой ПМА	1,4 (1,3-1,8)	1,3 (1,1-1,5)	0,8 (0,7-1)	0,0001*
А1 левой ПМА	1,4 (1,3-1,7)	1,3 (1,0-1,5)	0,8 (0,5-1,1)	0,0001*
Основная артерия	3,1 (2,6-3,4)	3,0 (2,7-3,3)	2,4 (2,1-2,7)	0,0001*
Р1 правой ЗМА	2,1 (1,8-2,3)	2,1 (1,9-2,3)	1,5 (1,2-1,7)	0,0001*
Р1 левой ЗМА	2,1 (1,9-2,3)	2,2 (1,9-2,4)	1,5 (1,2-2,7)	0,0001*

Примечание: * – различия статистически значимы, $p<0,05$

Исходное состояние пациентов также оценивалось по шкале ком Глазго, шкале качества жизни Карновски, инструментальным шкалам Hunt-Hess, Fisher и Graeb. Результаты оценки по вышеуказанным шкалам представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика исходной тяжести пациентов

Показатель	Подгруппа 1.1 (n=40)	Подгруппа 1.2 (n=30)	Подгруппа 1.3 (n=35)	p, критерий хи-квадрат Пирсона
GCS	14(12-14)	14(13-14)	14(13-15)	0,2965
Hunt-Hess (Me(ИКР))	3(3-4)	3(3-4)	4(3-4)	0,2944
Fisher (Me(ИКР))	4(3-4)	4(2-4)	4(2-4)	0,5596
Карновски	50(40-50)	50(40-50)	50(40-50)	0,9211

Оценка результатов лечения проводилась на основании оценки по mRS, GOSE и шкале Карновски.

При оценке исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина установлено, что благоприятный исход (оценка по mRS от 0 до 2) наблюдался у 36 пациентов первой подгруппы (90%), тогда как неблагоприятный – у 4 пациентов (10%), во второй подгруппе – 26 и 4 пациента соответственно, что составило 86,6% и 13,4%, а в контрольной подгруппе – 26(74,2%) и 9(25,8%). Проведенный статистический анализ исходов позволил установить, что частота встречаемости благоприятных исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина выше в подгруппе пациентов, которым выполнялась ХА ($p=0,0416$, точный критерий Фишера), связь между исследуемыми явлениями средняя ($V=0,29$).

Анализ исходов лечения по расширенной шкале исходов Глазго показал, что в первой подгруппе с благоприятным исходом выписаны 30(75,0%) пациентов, а с неблагоприятным – 10(25,0%); во второй подгруппе 28(93,3%) и 2(6,7%) соответственно; в третьей - 23(65,7%) и 12(34,3%) пациентов.

При оценке зависимости исхода лечения пациентов по расширенной шкале исходов Глазго от применения методики ХА установлены статистически значимые различия: частота встречаемости благоприятных исходов лечения выше в подгруппах пациентов, которым выполнялась ХА ($p=0,002422$, точный критерий Фишера), связь между исследуемыми явлениями умеренная ($V=0,36$).

Вторичные ишемические изменения, в большей степени определяющие клиническую тяжесть пациентов и исход лечения заболевания, в исследуемых подгруппах распределились следующим образом: у пациентов, которым выполнялись ХА нимодипином, вторичные ишемические изменения по данным компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии верифицированы у 10(25%) пациентов, в подгруппе пациентов, получавших внутриаартериально верапамил, ишемические осложнения верифицированы у 7(23,3%) пациентов, в контрольной подгруппе – у 17(48,55%) пациентов.

Через 6 месяцев после завершения лечения выполнена повторная оценка исходов лечения по модифицированной шкале Рэнкина. При этом установлено, что частота благоприятных исходов была выше у пациентов, получавших в ходе лечения спазмолитические препараты внутриаартериально, чем в группе контроля. Наблюдаемые улучшения исходов лечения были статистически значимым ($p=0,0001$, критерий хи-квадрат МакНемара).

По результатам исследования разработан алгоритм применения методики химической ангиопластики (Рисунок 2), позволяющий выбрать оптимальную схему внутриаартериального введения спазмолитических препаратов: при степени сужения интракраниальных артерий от 50% до 70% и вовлечении 3 и более сегментов ХА выполнялась 1 раз в 48 часов, тогда как у пациентов с сужением интракраниальных артерий более 70% ХА выполнялась 1 раз в 24 часа.



Рисунок 2 – Алгоритм применения химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим САК

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что применение пролонгированной химической ангиопластики церебральных артерий растворами спазмолитических препаратов улучшает функциональный исход лечения пациентов с САК, что соответствует общей тенденции в изучении проблемы внутриартериального введения блокаторов кальциевых каналов при аневризматическом ГИ, описанной в литературе. Также показано, что применение методики ХА приводит к статистически значимому снижению вероятности развития летального исхода в течение 3-х лет после перенесенной сосудистой катастрофы.

Помимо показанного клинического улучшения исходов лечения пациентов с аневризматическим ГИ в исследовании приведено рентгеноанатомическое обоснование ХА, а также предложен алгоритм применения методики, основанный на данных клинических и инструментальных методов обследования пациентов.

ВЫВОДЫ

1. В ходе исследования выполнена рентгеноанатомическая оценка просветов интракраниальных артерий при поступлении, на пике церебрального вазоспазма, после выполнения химической ангиопластики, а также при обратном развитии вазоспазма, что позволило оценить не только динамику патологического процесса, но и установить статистически значимые различия между просветами базальных сегментов интракраниальных артерий в подгруппах пациентов, получавших внутриартериальное введение спазмолитических препаратов: просветы артерий были больше после выполнения химической ангиопластики, чем у пациентов контрольной группы ($p=0,0001$). Проведенный анализ показал эффективность химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

2. Дана оценка степени тяжести пациентов при поступлении с использованием клинических и инструментальных шкал, позволившая установить, что как в группах пациентов, которым выполнялась химическая ангиопластика, так и в группе контроля преобладали среднетяжелые и тяжелые формы течения аневризматического геморрагического инсульта.

3. У пациентов, которым проводилась химическая ангиопластика, исход лечения по Модифицированной шкале Рэнкина статистически значимо ($p=0,0048$) лучше, чем у пациентов контрольной группы. Аналогичные закономерности установлены при сравнении исходов лечения по расширенной шкале исходов Глазго: исход лечения статистически значимо лучше ($p=0,0001$) у пациентов, которым проводилась химическая ангиопластика. Внутриартериальное введение блокаторов кальциевых каналов позволяет статистически значимо ($p=0,0179$) снизить частоту отсроченных ишемических осложнений в сравнении с группой контроля. Таким образом, применение химической ангиопластики статистически значимо улучшает исход лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

4. Применение химической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом позволило добиться снижения летальности

как в остром периоде, так и в течение трех лет после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, множительные оценки Каплана–Мейера).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение химической ангиопластики высокими дозами спазмолитических препаратов у пациентов с выраженным церебральным вазоспазмом в клинической практике позволит добиться лучших результатов лечения пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

2. Применение высоких доз блокаторов кальциевых каналов должно сочетаться с коррекцией системной гемодинамики, а у пациентов с нарушением сознания (ниже 12 баллов по шкале ком Глазго) – с контролем внутричерепного давления.

3. Применение высоких доз спазмолитических препаратов для химической ангиопластики должно сочетаться с энтеральным (предпочтительно) или парентеральным введением нимодипина.

4. У пациентов с тяжелой соматической патологией (особенно с заболеваниями сердечно-сосудистой системы) предпочтительно применение верапамила ввиду меньшего влияния на системную гемодинамику.

5. Рекомендовано проведение химиоангиопластики до ангиографического разрешения церебрального вазоспазма на фоне динамического ультразвукового (ТКДС) и нейровизуализационного контроля.

6. Разработан алгоритм применения методики химической ангиопластики, позволяющий выбрать оптимальную схему интраартериального введения спазмолитических препаратов. Выбор дозы зависит от степени сужения просвета церебральных артерий: при стенозе от 50 до 70% рекомендовано введение нимодипина в дозе 10 мг на 500 мл физиологического раствора или верапамила в дозе 50 мг на 500 мл физ. раствора; при степени сужения более 70% рекомендовано введение нимодипина в дозе 20 мг на 1000 мл физиологического раствора или верапамила в дозе 100 мг на 1000 мл физ. раствора. Помимо степени

сужения церебральных артерий, на выбор препарата оказывало влияние наличие сопутствующих заболеваний: при наличии у пациента тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы рекомендовано для химиоангиопластики использовать верапамил.

ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение возможности сочетанного применения методики химической и механической ангиопластики у пациентов с аневризматическим геморрагическим инсультом.

2. Изучение эффективности применения комбинаций спазмолитических препаратов для химической ангиопластики при выраженном церебральном ангиоспазме.

3. Поиск новых спазмолитических препаратов с большей эффективностью и меньшей выраженностью системных эффектов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Белоконь, О.С. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условия стационара / О.С. Белоконь, Р.А. Можейко, А.А. Слетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т.11, № 1. – С.90-92.

2. Белоконь, О.С. 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.

3. Белоконь, О.С. Нейроиммунные предикторы исхода аневризматического субарахноидального кровоизлияния / С.В. Ермаков, С.М.

Карпов, Р.А. Можейко и соавт. // Казанский медицинский журнал. – 2020. – Т. 101(5). – С. 754–759.

4. Белоконь, О.С. Лечение ишемического инсульта, обусловленного диссекцией и окклюзией внутренней сонной артерии, у молодого пациента / Г.В. Сазанов, О.С. Белоконь, А.Ю. Краснов // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т.100, № 2. – С.317-321.

5. Belokon, O. Possibilities of using the method of chemical angioplasty of cerebral vasospasm as complications of subarachnoid hemorrhage of aneurysmatic etiology to reduce poor outcomes / S. Karpov, O. Belokon, S. Ermakov et al. // Journal of the Neurological Sciences. – 2019. – Т. 405. – P.74.

6. Белоконь, О.С. 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.

7. Белоконь, О.С. Результаты хирургической помощи пациентам с субарахноидальным кровоизлиянием аневризматического генеза в условиях РСЦ Ставропольского края, май 2009 год – март 2010 года / Р.А. Можейко, Н.А. Слетков, А.Г. Катасонов и соавт. // Материалы Российской научно-практической конференции «Нарушения мозгового кровообращения: диагностика, профилактика, лечение». – 2010. – С.141.

8. Белоконь, О.С. Результаты хирургической помощи пациентам с гипертензивными внутримозговыми кровоизлияниями в условиях Регионального сосудистого центра Ставропольского края. Факторы, влияющие на исход / Р.А. Можейко, Н.А. Слетков, А.Г. Катасонов и соавт. // Український нейрохірургічний журнал. – 2010. – №3. – С.39.

9. Белоконь, О.С. Возможности применения метода химической ангиопластики церебрального вазоспазма как осложнения субарахноидального кровоизлияния аневризматической этиологии для снижения неблагоприятных исходов (смерть и тяжелая инвалидизация) / О.С. Белоконь, С.М. Карпов, Р.А.

Можейко и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – Т.10. – С.27.

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

11. Белоконь, О.С. Характеристика осложнений при эндоваскулярном лечении артериальных аневризм в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / А.П. Корнев, Р.А. Можейко, О.С. Белоконь и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2020. – Т.11. – С. 284.

12. Белоконь, О.С. Российское исследование хирургии аневризм (РИХА): сравнительный анализ послеоперационной летальности после эндоваскулярного и микрохирургического лечения пациентов с разрывом аневризм головного мозга в остром периоде субарахноидального кровоизлияния / Т.А. Шатохин, Р.А. Можейко, О.С. Белоконь и соавт. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л.Поленова. – 2019. – Т.10. – С. 277.

13. Belokon, O. Specific features of arterial hypertension in patients in acute and early recovery periods of non-traumatic subarachnoid hemorrhage / A. Ermakova, N. Bulgakova, S. Ermakov // European Journal Of Biomedical And Life Sciences. – 2016. – №2. – P. 21-25.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АА – артериальная аневризма

ВЖК – внутривентрикулярное кровоизлияние

ВМК – внутримозговое кровоизлияние

ГИ – геморрагический инсульт

ЛСК – линейная скорость кровотока

МРА – магнитно-резонансная ангиография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

САК – аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние

ТКДС – транскраниальное дуплексное сканирование

ХА – химиоангиопластика

ЦВ – церебральный вазоспазм

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

GCS – Glasgow Coma Scale (шкала комы Глазго)

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

mRS – Modified Rankin scale (модифицированная шкала Рэнкина)