

ЛОКАЛЬНА ФІБРИНОЛІТИЧНА ТЕРАПІЯ У КОМПЛЕКСІ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ АРТЕРІАЛЬНОЇ АНЕВРИЗМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ГЕМОРАГІЧНОГО ІНСУЛЬТУ

С. О. Литвак, М. В. Єлейнік

Інститут нейрохірургії імені А. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ

LOCAL FIBRINOLYTIC THERAPY IN COMPLEX OF SURGICAL TREATMENT OF THE BRAIN ARTERIAL ANEURISM IN ACUTE PERIOD OF HEMORRHAGIC INSULT

S. O. Lytvak, M. V. Eleynik

Артеріальна аневризма (АА) ГМ має різні клінічні прояви, найзагрозливішим з яких є розрив, що спричиняє гостре порушення кровообігу (ГПК) ГМ за геморагічним типом з формуванням внутрішньочерепних крововиливів різної анатомічної форми, об'єму та локалізації.

Частота розриву АА ГМ у хворих віком до 30 років становить 3 на 100 000 населення за рік, у пацієнтів старше 60 років — 30 на 100 000 населення за рік [1]. Сьогодні частка осіб пенсійного віку в Україні становить 23 — 25% у популяції, за прогнозами у 2025 р. — становитиме 30% і, відповідно, збільшиться кількість пацієнтів з вікозалежними захворюваннями судин ГМ [2].

Внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) формуються у 33% хворих при розриві АА ГМ [3]. Міграція крові по лікворних просторах та її потрапляння у систему шлуночків при розриві АА ГМ відбувається за різними анатомічними формами: пряме потрапляння крові з АА у шлуночок — у 15% спостережень; рефлюкс крові у шлуночки — у 14%; вторинний крововилив внаслідок прориву внутрішньомозкової гематоми в один з шлуночків — понад 21%; поєднання різних шляхів потрапляння крові у систему шлуночків ГМ в одного хворого — у 50% [2, 4, 5].

Летальність при консервативній терапії ВШК становить близько 78%, при здійсненні зовнішньої вентрикулостомії — 58%, при поєднанні

Реферат

Геморагічний інсульт (ГІ) з формуванням внутрішньочерепних крововиливів різної анатомічної форми є типовою клінічною ознакою розриву артеріальної аневризми (АА) головного мозку (ГМ). Хірургічне втручання є єдиним методом лікування таких хворих. У деяких з них потрібне виконання одно— чи багатоетапних оперативних втручань, спрямованих на деваскуляризацію АА ГМ, видалення чи дренивання внутрішньочерепних крововиливів. Одним з фізіологічних та перспективних методів поліпшення клінічної ситуації є локальна фібринолітична терапія (ЛФТ) у комплексі хірургічного лікування АА ГМ. З метою визначення доцільності та безпечності ЛФТ у комплексі хірургічному лікування АА ГМ у гострому періоді ГІ проведено ретроспективне когортне дослідження за участю 86 хворих, оперованих в клініці в період з 2012 по 2014 р. Встановлено безпечність, ефективність та перспективність ЛФТ у комплексі хірургічного лікування АА ГМ у гострому періоді ГІ, незалежно від методу її деваскуляризації, позитивний вплив на загальні результати лікування пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна аневризма головного мозку; хірургічне лікування; локальна фібринолітична терапія.

Abstract

Hemorrhagic insult (HI) with formation of intracranial hemorrhage of various anatomic form constitutes a typical clinical sign of the brain arterial aneurism rupture. Surgical intervention is the only one method of treatment in such patients. Some of them need performance of a one—staged or multi—staged operative interventions, directed on devascularization of the brain arterial aneurisms, evacuation or drainage of intracranial hemorrhage. One of physiological and perspective methods of clinical situation improvement is a local fibrinolytic therapy (LFTH) in complex of surgical treatment of the brain arterial aneurisms. Retrospective cohort investigation was performed in the clinic in 2012 — 2014 yrs on 86 patients with the objective to determine expediency, efficacy and perspective of LFTH application in complex of surgical treatment of the brain arterial aneurisms in acute period of HI. There was established the effectiveness and perspective of LFTH in complex of surgical treatment of the brain arterial aneurisms in acute period of HI, not depending on method of its devascularization and positive impact on general results of the patients treatment.

Key words: arterial aneurism of the brain; surgical treatment; local fibrinolytic therapy.

зовнішнього дренивання шлуночків з ЛФТ — 6% [4, 5]. Інвалідизацію при консервативному лікуванні відзначають у 90% спостережень, після зовнішньої вентрикулостомії — у 89%, при поєднанні зовнішнього дренивання шлуночків з ЛФТ — у 34% [2, 5]. Наведені дані свідчать, що санація ВШК з використанням тромболітичної терапії сприяє знач-

ному поліпшенню результатів лікування.

Хірургічне лікування хворих з приводу розриву АА ГМ включає як мікрохірургічні (МХ), так і ендovasкулярні (ЕВ) оперативні втручання, їх слід виконувати в оптимальні строки для уникнення повторного розриву АА. Дискутабельним є питання щодо безпечності й доціль-

ності використання тромболітичних засобів при внутрішньочерепних крововиливах аневризматичного походження, про що свідчать численні наукові дослідження з цього приводу в останні роки [1, 4 – 7]. Необхідне наукове обґрунтування оптимізованої етапної допомоги таким хворим.

Мета дослідження: визначити доцільність і безпечність ЛФТ у комплексі хірургічного лікування АА ГМ у гострому періоді Г.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведений порівняльний аналіз результатів хірургічного лікування 86 хворих з приводу розриву АА ГМ при ГПК ГМ, у 43 (50%) з них у комплексі хірургічного та медикаментозного лікування проведена ЛФТ в період 2012 – 2014 р.

За класифікацією Національного інституту здоров'я США (The US National Institutes of Health – NIH), проведене дослідження належить до терапевтичних досліджень (treatment trials) у IV (постреєстраційній) фазі клінічних досліджень. Відповідно до класифікаційної категорії дослідження розроблений його дизайн – ретроспективне когортне дослідження в паралельних групах хворих [8].

До контрольної групи включені 43 пацієнти, у яких виник розрив АА ГМ з ГПК ГМ і крововиливом різної анатомічної форми, у них застосовували стандартні, відповідно до клінічної ситуації, діагностичні й лікувальні (в тому числі хірургічне втручання) заходи, регламентовані чинним законодавством ("Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим з субарахноїдальним крововиливом з середньої мозкової артерії внаслідок розриву артеріальної аневризми", додаток до наказу МОЗ України № 317 від 13.06.08, шифр за МКХ–10: I60.1).

У 43 хворих (основна група) з аналогічним діагнозом, об'ємом та локалізацією внутрішньомозкових крововиливів у комплексі лікування застосовували ЛФТ.

У контрольній групі жінок було 19 (44,2%), чоловіків – 24 (55,8%),

вік хворих від 18 до 65 років, у середньому ($47 \pm 7,5$) року; в основній групі жінок – 21 (48,8%), чоловіків – 22 (51,2%), вік хворих від 18 до 65 років, у середньому (49 ± 7) років.

У усіх пацієнтів першим проявом захворювання був Г. У контрольній групі у 31 (72,1%) хворого розрив АА ГМ відзначений вперше (госпіталізовані у 1 – 5-ту добу після виникнення крововиливу); у 12 (27,9%) – виник повторний розрив АА ГМ (госпіталізовані через 3 – 16 діб після першого розриву АА). В основній групі у 27 (62,8%) хворих розрив АА ГМ відзначений вперше (госпіталізовані у 1 – 7-му добу після виникнення крововиливу), у 16 (37,2%) – повторно (госпіталізовані через 3 – 14 діб після першого розриву АА).

Комплекс обстеження включав клініко–неврологічні, лабораторні, інструментальні методи: спіральну комп'ютерну томографію (СКТ) ГМ, дуплексне сканування артерій плечо–головного стовбура, транскраніальне дуплексне сканування (апарат Sonoline G–50, Німеччина), церебральну ангіографію (ЦАГ), інтраопераційну мікросудинну доплерографію з використанням датчика катетерного типу з частотою 16 МГц під час МХ втручання. Допплерівські спектри реєстрували контактним способом з артеріальних сегментів в зоні розташування АА до і після кліпування, а також з тіла та пришийкових сегментів АА. За даними клініко–інструментальних досліджень оцінювали стан кровообігу ГМ, поширення субарахноїдального крововиливу (САК), визначали анатомічну форму крововиливу, об'єм ВШК, локалізацію АА ГМ, необхідні для вибору методу деваскуляризації АА параметри. Патологоанатомічне дослідження проведене у 24 хворих, які померли, в тому числі 17 (39,5%) – контрольної групи, 7 (16,3%) – основної.

Тяжкість клінічного стану хворих оцінювали за шкалою Hunt і Hess, а також шкалою WFNS SAH. Під час госпіталізації хворих за шкалою Hunt і Hess тяжкість стану 45 (52,3%) з них відповідала Grade III, 34 (39,6%) – Grade IV. За шкалою WFNS

SAH більшість – 35 (40,8%) хворих були у стані глибокого оглушення, з вогнищевими неврологічними симптомами (Grade IV), в тому числі 16 (18,6%) – контрольної групи, 19 (22,2%) – основної; у стані глибокого оглушення з вогнищевими неврологічними симптомами різної вираженості (Grade III) – 33 (38,4%) хворих, з них 17 (19,8%) – контрольної групи, 16 (18,6%) – основної; у стані помірного оглушення без вогнищевих неврологічних симптомів (Grade II) були по 9 (10,4%) хворих кожної групи; у край тяжкому стані з пригніченням свідомості до коми та вогнищевими неврологічними симптомами (Grade IV) – також по 9 (10,4%) хворих.

У більшості – 58 (67,4%) хворих виявлений ВШК внаслідок розриву АА ГМ, що пояснює тяжкість їх клініко–неврологічного стану під час госпіталізації. У більшості – 41 (47,7%) хворих АА ГМ локалізувалася у басейні передньої мозкової (ПМА) – передньої сполучної (ПСА) артерій, в тому числі у 19 (44,2%) – контрольної групи та у 22 (51,2%) – основної.

АА ГМ локалізувалася також у басейні середньої мозкової артерії – у 25 (29,1%) хворих, внутрішньої сонної артерії – у 15 (17,4%), у судинах вертебробазиллярного басейну – у 5 (5,8%), в тому числі у 2 (2,3%) – діагностована АА біфуркації основної артерії, у 3 (3,5%) – АА задньої нижньої артерії мозочка.

З метою об'єктивізації даних СКТ ГМ залежно від поширення САК за шкалою Фішера поширення II ступеня відзначене у 4 (4,7%) хворих, по 2 в обох групах; III ступеня – у 7 (8,1%), в тому числі 4 (9,3%) – контрольної групи та 3 (6,9%) – основної; IV ступеня – у 75 (87,2%), в тому числі 37 (86%) – контрольної групи та 38 (88,4%) – основної.

З метою визначення ступеня тяжкості ураження системи шлуночків внаслідок розриву АА у 58 (67,4%) хворих використовували шкалу Graeb [7]. Якщо кількість балів (за Graeb) перевищувала 6, хворих відносили до групи максимального ризику виникнення оклюзійної гідроцефалії, що потребувало вико-

нання невідкладних оперативних втручань [4, 5].

Ураження системи шлуночків різного ступеня відзначене у 28 (65,1%) хворих контрольної групи та у 30 (69,8%) — основної. Відповідно, понад 6 балів (за Graeb) було у 16 (57,1%) хворих контрольної групи та у 21 (70%) — основної.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Фібриноліз є фізіологічною захисною реакцією організму, що відбувається практично одночасно з формуванням фібринового згустку. Природний процес санації спинномозкової рідини (СМР) після крововиливу триває від 20 діб до 1,5 — 2 міс. Повне видалення згустків крові з цистерн основи ГМ під час МХ втручань з приводу АА неможливе, а при ЕВ емболізації АА — недосяжне [8].

За даними літератури, немає єдиного протоколу щодо "оптимального" тромболітичного препарату, його дози та інтервалів введення. Нами розроблені та впроваджені "локальні протоколи" щодо проведення інтратектальної тромболітичної терапії у комплексі хірургічного лікування АА ГМ. 1. Болусне введення розчину фармакінази через дренальний катетер у шлуночок 100 000 Од — вперше, далі по 50 000 Од через кожні 4 год з перекриттям відтоку на 2 год після кожного введення. 2. Болусне внутрішньошлуночкове введення розчину актилізе по 3 мг у кожний катетер через кожні 6 год з перекриттям відтоку на 2 год після кожного введення. 3. Болусне інтрацистернальне/ендолюмбальне введення розчину актилізе 1 мг через 24 год після кліпування/емболізації АА через дренаж, встановлений у базальних цистернах. Одразу після введення фібринолітичного засобу у дренаж вводили ізотонічний розчин натрію хлору в об'ємі, що відповідав "мертвому простору" дренального катетера, та перекривали систему. По закінченні строку дії фібринолітика систему відкривали для пасивного відтоку (у деяких ситуаціях можлива активна аспірація) до наступного введення. У період між введеннями фібринолітика двічі

на добу вводили розчин аскорбінової кислоти 2 мл по 50 мг/мл болусно інтратектально через той самий катетер з метою пригнічення здатності оксигемоглобіну спричиняти чи підсилювати вазоконстрикцію ГМ. Якщо тривалість дренажу лікворних просторів перевищувала 48 год, з профілактичною метою інтратектально вводили антибіотик через дренальні катетери. Вибір препарату, дозу та частоту введення визначали індивідуально, залежно від результатів бактеріологічного дослідження середовища (СМР, крові тощо). Щоденно проводили СКТ ГМ, клінічні й бактеріологічні дослідження СМР, загальноклінічні дослідження крові, включаючи лабораторний контроль показників її зсідальної функції.

Оперативні втручання, спрямовані на деваскуляризацію АА ГМ, виконані в усіх пацієнтів, в тому числі МХ — у 77 (89,5%), ЕВ — у 9 (10,5%). Результати оцінки клінічного стану хворих при розриві АА ГМ за шкалами Hunt і Hess та Graeb свідчили, що у більшості з них хірургічне лікування не обмежувалося операцією з приводу АА, а було комбінованим — у 56 (65,1%). Невідкладні ліквородренальні операції виконані першим етапом в 11 (12,8%) хворих, у першу чергу під час втручання з приводу деваскуляризації АА — у 20 (23,2%).

Зовнішня вентрикулостомія (ЗВС) здійснена у 36 (41,9%) хворих, з них в 11 (12,8%) — дренажу системи шлуночків виконане як перший етап хірургічного лікування, у 20 (23,3%) — в комплексі оперативного втручання з приводу АА ГМ. ЗВС як другий етап хірургічного лікування після ЕВ операцій здійснена у 5 (5,8%) хворих у строки від 2 до 4 діб після першого втручання; МХ операції — у 43 (50%), в тому числі у 27 (31,4%) — контрольної групи та у 16 (18,6%) — основної. Оперативні втручання доповнені інтраопераційною пункцією шлуночків ГМ з метою усунення гідроцефалії, зниження внутрішньочерепного тиску, попередження ретракційної травми ГМ у 9 (10,5%) хворих, у тому числі 5 (5,8%) — контрольної групи та 4 (4,7%) — основної, при цьому не-

обхідність подальшого тривалого дренажу системи шлуночків виникла у 3 (3,5%) пацієнтів. У 13 (15,1%) хворих операція завершена встановленням у базальні цистерни відповідного боку дренажного катетера, в тому числі 9 (10,5%) — контрольної групи та 4 (4,7%) — основної. У 15 (17,5%) хворих після кліпування АА ГМ здійснена перфорація кінцевої пластинки; з них в 11 (12,8%) — контрольної групи та у 6 (7%) — основної.

У 34 (39,5%) хворих кліпування АА ГМ та видалення внутрішньомозкового крововиливу здійснене за невідкладними показаннями з приводу дислокаційного синдрому, в тому числі у 12 (13,9%) — контрольної групи та у 22 (25,6%) основної. У 10 (11,6%) хворих, в тому числі 3 (3,5%) — контрольної групи та 7 (8,1%) — основної, інтраопераційно виконана ЗВС, 8 (9,3%) з них було необхідне тривале дренажування — відповідно у 3 (3,5%) та у 5 (5,8%); дренажування базальних цистерн — у 9 (10,5%), відповідно у 4 (4,7%) та 5 (5,8%); перфорація кінцевої пластинки — в 11 (12,8%), відповідно у 4 (4,7%) та 7 (8,1%).

В усіх хворих основної групи у комплексі стандартного лікування застосовували локальне введення фібринолітичних засобів: у шлуночки ГМ — у 16 (37,2%), через дренаж у базальні цистерни — у 9 (20,9%), одноразово вводили 3 мл актилізе інтраопераційно 13 (30,2%) хворим, ендолюмбально — 5 (11,6%).

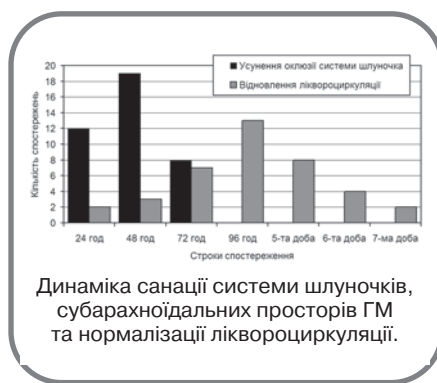
Після комплексного хірургічного лікування хворих оцінювали швидкість санації лікворних просторів та відновлення фізіологічної ліквороциркуляції (див. рисунок).

Беручи до уваги специфіку дії та протокол застосування локального фібринолізу, мінімальну тривалість кліпування АА ГМ з метою оцінки ефективності впливу локального фібринолізу на результати лікування АА ГМ у гострому періоді ПГ проведений порівняльний аналіз динаміки санації системи шлуночків/субарахноїдальних просторів та нормалізації ліквороциркуляції протягом 7 діб після першого оперативного втручання.

Санация системи шлуночків та субарахноїдальних просторів ГМ в усіх хворих досягнута у строки до 72 год, що підтвержене результатами щоденних нейровізуалізуючих (МСКТ) та лабораторних (загальноклінічне дослідження СМР з шлуночків та люмбального простору) досліджень. Нормалізація ліквороциркуляції протягом першого тижня відзначена в усіх хворих основної групи, у 14 (31,6%) з них — на 4 — 5—ту добу тромболітичної терапії. Таким чином, у хворих основної групи максимальний період необхідного дренивання системи шлуночків/базальних цистерн не перевищував 7 діб.

У контрольній групі санация системи шлуночків та субарахноїдальних просторів ГМ досягнута лише у 20 (46,5%) хворих, нормалізація ліквороциркуляції — у 12 (27,9%). Процеси санації лікворних просторів та нормалізації ліквороциркуляції відбувалися більш повільно у порівнянні з такими в основній групі.

Поліпшення неврологічного стану за шкалою WFNS SAH у строки спостереження до 30 діб в контрольній групі відзначене у 16 (37,2%) хворих, відсутність змін — у 8 (18,6%), погіршення стану — у 2



Динаміка санації системи шлуночків, субарахноїдальних просторів ГМ та нормалізації ліквороциркуляції.

(4,7%), померли — 17 (39,5%); в основній групі — відповідно у 21 (48,8%), 11 (25,6%), 4 (9,3%), та 7 (16,3%).

У більшості хворих, які померли, в тому числі 14 — контрольної групи та 6 — основної, виявлений набряк—набухання діенцефально—стовбурових відділів ГМ, у 6 та 2 — ознаки поліорганної недостатності.

Геморагічні ускладнення виникли у 2 хворих основної групи. В одного хворого на 4—ту добу після операції кліпування АА ГМ та на 2—ту добу після припинення ЛФТ виявлене геморагічне просочування м'яких тканин та жирового тіла очної ямки на боці хірургічного втручання. Ще в одного хворого виникли діapedезні крововиливи в слизову оболонку ротової порожнини та

підшкірні крововиливи на поверхні тіла через 7 діб після припинення тромболітичної терапії. В обох спостереженнях патологічні зміни зсідальної функції крові не виявлені, погіршення неврологічного стану хворих не було, всі пацієнти живі.

ВИСНОВКИ

1. Застосування ЛФТ у комплексі хірургічного лікування АА ГМ у гострому періоді ПІ забезпечило санацію системи шлуночків та субарахноїдальних просторів ГМ у строки до 72 год з подальшою нормалізацією ліквороциркуляції протягом першого тижня лікування.

2. Використання ЛФТ підвищує ефективність хірургічного лікування АА ГМ у гострому періоді ПІ, позитивно впливає на неврологічний стан хворих, зменшує летальність та частоту післяопераційних ускладнень.

3. ЛФТ у комплексі хірургічного лікування АА ГМ у гострому періоді ПІ є безпечним, ефективним і перспективним методом санації лікворних шляхів, нормалізації ліквороциркуляції, її доцільно застосовувати у комплексі хірургічного лікування АА ГМ незалежно від методу деваскуляризації аневризми за індивідуалізованими показаннями.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хирургия аневризм головного мозга; под ред. В. В. Крылова: в 3 т. — М.: Изд—во Т. А. Алексеева, 2011. — Т. 1. — 432 с.
2. Геморрагический инсульт / В. И. Скворцова, В. В. Крылов, Л. В. Стаховская, В. В. Гудкова // Этиология, патогенез, клинические проявления геморрагического инсульта. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2005. — 190 с.
3. Міщенко Т. С. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні у 2007 р. / Т. С. Міщенко // Судинні захворювання головного мозку. — 2010. — № 2. — С. 3 — 7.
4. Локальний фибринолиз в хирургии внутречерепных кровоизлияний / В. В. Крылов, С. А. Буров, И. Е. Галакина, В. Г. Дашьян // Нейрохирургия. — 2009. — № 3. — С. 4 — 12.
5. Сарибекян А. С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза / А. С. Сарибекян. — М.: ИЦ Летопись, 2009. — 288 с.
6. Evaluation of intraventricular hemorrhage assessment methods for predicting outcome following intracerebral hemorrhage / В. Y. Hwang, S. S. Bruce, G. Appelboom [et al.] // J. Neurosurg. — 2012. — Vol. 116, N 1. — P. 185 — 192.
7. Intravenous fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction / O. E. Magnus, R. A. Harrington, C. P. Cannon [et al.] // Chest. — 2001. — Vol. 119. — P. 253 — 277.
8. Мелихов О. Г. Клинические исследования / О. Г. Мелихов. — М.: Атмосфера, 2003. — 200 с.

