

ПРОГНОЗУВАННЯ ІШЕМІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМУ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ АНЕВРИЗМИ У ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ЇЇ РОЗРИВУ

М. В. Глоба

Інститут нейрохірургії ім. П. Ромоданова НАМН України, м. Київ

PROGNOSTICATION OF ISCHEMIC COMPLICATIONS OF CEREBRAL VASOSPASM IN SURGICAL TREATMENT OF INTRACRANIAL ANEURYSM IN ACUTE PERIOD OF ITS RUPTURE

M. V. Globa

Розрив ІАА є судинною катастрофою з високою інвалідизацією та летальністю, яка потребує хірургічного лікування. За рекомендаціями Європейської асоціації інсульту (2013), аневризму слід виключати настільки рано, наскільки це технічно можливо для уникнення повторного крововиливу, бажано у строки до 72 год після її розриву [1]. Частота післяопераційних ускладнень більша у хворих, оперованих у гострому періоді субарахноїдального крововиливу (САК), ніж у "холодному" періоді. Висновки Міжнародного кооперативного дослідження (1990) свідчать, що результати хірургічного лікування незалежно від вихідного стану хворих, гірші при виконанні операції у строки до 10 діб після розриву ІАА, ніж після 11–ї доби, як за рівнем летальності (відповідно 17–19 та 7%), так і частотою задовільних результатів (66 та 77%) [2]. Результати лікування, залежать від багатьох чинників, зокрема, масивності крововиливу, наявності гематоми, тяжкості стану хворого та, значною мірою, від ускладнень гострого періоду САК, серед яких найбільш тяжким є ЦВС, у зв'язку з загрозою відстроченої ішемії головного мозку (ГМ) [3]. Ішемічні ускладнення ЦВС ("delayed ischemia") у гострому періоді розриву ІАА спостерігають, за даними різних дослідників, у середньому у 33% хворих, найбільш значущою передумовою

Реферат

З метою створення моделі прогнозування ішемічних ускладнень внаслідок церебрального вазоспазму (ЦВС) у 350 хворих у гострому періоді розриву інтракраніальної артеріальної аневризми (ІАА) досліджена інформативність деяких клініко—інструментальних показників шляхом математичної обробки даних. Прогностично значущими у виникненні ішемічних ускладнень ЦВС виявилися такі чинники: строки (3–14—та доба) від початку захворювання, тяжкий стан хворого під час госпіталізації, локалізація розриву у внутрішній сонній артерії, виконання операції у строки до 11 діб після розриву, наявність інтраопераційних ускладнень, виражений спазм у 3 сегментах артерій і більше до операції за даними ангіографії, виражений та критичний спазм після операції за даними ультразвукового дослідження (УЗД). Запропонована модель прогнозування відстрочених ішемічних ускладнень ЦВС мала чутливість 85%, специфічність 75%, що дозволило використовувати її в лікувальній практиці.

Ключові слова: розрив інтракраніальної аневризми; хірургічне лікування; церебральний вазоспазм; відстрочена ішемія головного мозку; прогнозування.

Abstract

With objective to create a model of prognostication of ischemic complications, occurred due to cerebral vasospasm (CVS), the informativeness of some clinic—instrumental indices was investigated in 350 patients in an acute period of intracranial arterial aneurysm rupture, using mathematical processing of the data. The terms from the disease beginning (3–14th day), severe state of patient while stay in hospital, localization of rupture in internal carotid artery, conduction of operation in terms up to 11 days after the rupture occurrence, presence of intraoperative complications, pronounced spasm of 3 and more segments of arteries preoperatively in accordance to angiography data, the pronounced and critical spasm postoperatively in accordance to ultrasonography data have had evolved as a prognostically significant causes in the CVS ischemic complications occurrence. The proposed model of prognostication of a deferred ischemic complications of CVS have had sensitivity 85%, specificity 75%, what have permitted to use it in clinical practice.

Key words: intracranial aneurysm rupture; surgical treatment; cerebral vasospasm; deferred ischemia of the brain; prognosis.

вважають виражене (більше 50% діаметра судини) звуження магістральної артерії [3] або відповідні такому результати інструментальних досліджень, зокрема, УЗД [4, 5]. За відносно однакових характеристик ЦВС його перебіг може бути ускладненим або безсимптомним,

це залежить від комплексу чинників, що впливають на регіонарну перфузію ГМ. Рання ідентифікація пацієнтів з ризиком виникнення відстроченої ішемії ГМ внаслідок ЦВС є складним та актуальним питанням.

Автори нечисленних публікацій аналізують не окремі, а комплекс

прогностичних чинників відстроченої ішемії ГМ внаслідок ЦВС, причому, оцінка ролі клінічних та інструментальних ознак у різних дослідженнях суперечлива. Так, предикторами клінічно значущого ЦВС вважають кількість крові у субарахноїдальних просторах [6]; тяжкість стану хворого під час госпіталізації [7]; вік хворого молодше 50 років, тяжкість стану під час госпіталізації (за шкалою WFNS), наявність гіперглікемії [8]; фактором ризику інфаркту ГМ за даними комп'ютерної томографії (КТ) — погіршення стану, строки виконання оперативного втручання від моменту виникнення САК, наявність раннього спазму за даними ангіографії, ознаки ЦВС за даними транскраніальної доплерографії [9]. Дискусії щодо значущості зазначених та інших показників у прогнозуванні ішемічних ускладнень ЦВС тривають.

Мета: дослідження прогностичного значення клініко—інструментальних критеріїв виявлення ішемічних ускладнень ЦВС при хірургічному лікуванні ІАА у гострому періоді її розриву та створення моделі прогнозування.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проаналізовані дані клініко—інструментального дослідження, проведеного у 350 хворих, оперованих з приводу розриву ІАА в клініці у 2009 — 2014 рр. Вік хворих від 19 до 69 років, у середньому $(46,0 \pm 11,2)$ року, жінок — 161, чоловіків — 189. Всім хворим проведено клінічне обстеження з використанням шкал WFNS (1988) та NIHSS (1994), інструментальні дослідження: КТ (СКТ) ГМ — для виявлення САК, церебральна ангіографія (ЦАГ) — для визначення локалізації, характеру ІАА, наявності ЦВС. Для оцінки тяжкості ЦВС за даними ЦАГ використовували класифікацію В. В. Крилова (1990), визначали 4 типи артеріального спазму за ступенем звуження просвіту та поширенням [3]. УЗД — дуплексне сканування судин шії та транскраніальне дуплексне сканування (Sonoline G—50, Німеччина, Multigon 500M, США) здійснювали

всім хворим під час лікування, реєстрували максимальну систолічну та середню лінійну швидкість кровотоку (ЛШКсист. та ЛШКсер.), півкульовий індекс кровотоку (ПІК). На підставі встановлених критеріїв визначали тяжкість ЦВС для передніх відділів артеріального кола великого мозку: помірний — ЛШКсист. понад 160 см/с, ЛШКсер. понад 120 см/с; виражений — ЛШКсист. понад 240 см/с, ЛШКсер. понад 200 см/с; "критичний" — ЛШКсист. 300 см/с і більше [3].

Ішемічні ускладнення внаслідок ЦВС (симптомний ЦВС) визначали як появу відстроченого неврологічного дефіциту та вогнищ зниженої щільності на томограмах ГМ, які не мали прямого зв'язку з травматизацією ГМ внаслідок крововиливу або хірургічного ушкодження. Математична обробка даних та створення моделі прогнозування виконані на кафедрі інформатики НМАПО ім. П. Л. Шупика; прогностичні чинники визначали на базі алгоритму, оснований на t -критерію Ст'юдента в модифікації Н. М. Амосова та співавторів [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Більшість (69,7%) хворих госпіталізовані на першому тижні після судинної катастрофи, з них у перші 3 доби — 37,1%; на другому тижні — 22,0%, на третьому — 4,9%, на четвертому — 3,4%. Тяжкість стану хворих під час госпіталізації визначена як I ступеня (за шкалою WFNS) у 30 (8,6%) хворих, II ступеня — у 196 (56%), III ступеня — у 98 (28%), IV ступеня — у 26 (7,4%). В усіх хворих при госпіталізації за даними КТ (СКТ) ГМ виявлені ознаки САК; неускладнена форма (I — III типу за С. Fisher, 1980) — у 191 (54,6%), поєднання САК з паренхіматозним та/або шлуночковим компонентом (IV типу) — у 159 (45,4%). За даними ЦАГ встановлено локалізацію розриву ІАА: в басейні передньої мозкової артерії (ПМА) — у 196 (56,0%) хворих, середньої мозкової артерії (СМА) — у 65 (18,6%), внутрішньої сонної артерії (ВСА) — у 70 (20,0%), у вертебробазиллярному басейні

(ВББ) — у 19 (5,4%). Частота ЦВС, виявленого за даними ЦАГ під час госпіталізації, становила від 28,8% — у пацієнтів, госпіталізованих через 1 — 3 доби захворювання, до 73,7% — через 1 тиждень після САК. За результатами обстеження в усіх хворих встановлені показання до хірургічного лікування: мікрохірургічне виключення ІАА здійснене у 313, ендovasкулярна емболізація ІАА з використанням спіралей — у 37.

УЗД ознаки ЦВС у динаміці гострого періоду САК виявлені у 89,4% хворих: у 197 (56,3%) — помірної тяжкості, ЛШКсист. у середньому $(201,6 \pm 23,0)$ см/с, у 65 (18,6%) — виражений, ЛШКсист. $(257,9 \pm 11,2)$ см/с, у 51 (14,6%) — "критичний", ЛШКсист. $(306,9 \pm 16,9)$ см/с. За даними УЗД і ЦАГ у 37 (10,6%) хворих ЦВС не виявлені.

Клінічні ознаки ЦВС у вигляді транзиторних або стійких неврологічних розладів відзначені у 77 (22,0%) хворих. Результати статистичного аналізу свідчили про достовірні розбіжності даних УЗД у хворих за наявності ішемічних ускладнень ЦВС та без них ($p < 0,001$): ЛШКсист. у СМА у хворих за симптомного ЦВС становила $(253,5 \pm 65,17)$ см/с, за асимптомного — $(188,5 \pm 61,4)$ см/с; ЛШКсист. у ПМА — відповідно $(204,1 \pm 46,7)$ та $(165,9 \pm 48,5)$ см/с; ПІК — $5,79 \pm 2,22$ та $3,93 \pm 1,56$. Це підтверджує значущість показників УЗД як прогностичних критеріїв ризику виникнення ішемічних ускладнень ЦВС. Попередні зіставлення різних клініко—інструментальних ознак та частоти виникнення ішемічних ускладнень ЦВС за результатами рангової кореляції свідчили про достовірний вплив таких чинників, як тяжкість стану хворого під час госпіталізації, поширення крововиливу по базальних цистернах, наявність та тип ЦВС, близький до достовірного був вплив локалізації ІАА. Коефіцієнти кореляції деяких показників наведені у *табл. 1*.

Початковим етапом прогностичного дослідження було вивчення діагностичної інформативності комплексу клінічних та інструментальних ознак, корелятивний зв'яз-

зок яких з ішемічними ускладненнями ЦВС встановлений за попереднім аналізом, а також ознак, що використовували у прогнозуванні попередні дослідники. З цією метою застосований алгоритм, оснований на критерію Ст'юдента в модифікації Н. М. Амосова та співавторів [10]. Порівнювали частоту деякого результату у хворих за наявності досліджуваної ознаки (P1) з середньою частотою цього самого результату в усіх хворих (P0). Відповідна математична формула має вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{m_1^2 + m_0^2}},$$

де t — "цінність" ознаки у балах; m_1, m_0 — середні помилки величин P_1 і P_0 .

Діагностичну інформативність визначали для деяких клініко-інструментальних ознак, кожна з яких мала відповідну градацію. Для аналізу обрані такі ознаки: вік, стать хворого, строки госпіталізації від початку захворювання, кількість епізодів крововиливу, тяжкість стану під час госпіталізації (за шкалою WFNS), локалізація розриву IAA, форма САК, тип змін за даними КТ (за класифікацією С. Fisher), наявність ангіографічних ознак ЦВС (за класифікацією В. В. Крилова), наявність аномалій артеріального кола

великого мозку, строки виконання хірургічного втручання, наявність інтраопераційних ускладнень (у тому числі інтраопераційний розрив IAA, набряк ГМ тощо), а також наявність УЗД ознак ЦВС.

Для всіх ознак (та їх градації) обчислювали інформативність. Для складання карти ризику відібрані тільки ті ознаки (їх градації), прогностична значущість яких перевищувала 1 бал. У такий спосіб виділені найбільш інформативні ознаки: строки від початку захворювання (3 – 14-та доба), тяжкість стану під час госпіталізації (III ступеня за шкалою WFNS), локалізація розриву IAA (BCA), строки виконання операції від моменту виникнення САК (до 11-ї доби), наявність інтраопераційних ускладнень, наявність ЦВС до операції за даними ЦАГ (IV тип за В. В. Криловим — звуження артерії понад 50% діаметра у 3 сегментах і більше), УЗД ознаки вираженого та критичного ЦВС (табл. 2).

Наступним етапом було створення та апробація моделі прогнозування відстрочених ішемічних ускладнень ЦВС на підставі визначених предикторів. У кожного пацієнта обчислювали суму балів. Встановлено чітку залежність між сумою балів та імовірністю виникнення ішемії ГМ. Так, імовірність виникнення ішемічних ускладнень ЦВС за суми балів до 3 становила біля 0%, від 3 до 6 балів — 40%, від 7 до 8 балів — 50%, від 9 до 10 балів — понад 90%.

З використанням методу найменших квадратів отримане рівняння:

$$y = 1 - e^{-0,00064 \times x^{4,7}},$$

де y — імовірність виникнення ускладнень; x — сума балів, яку обчислювали за формулою:

$$x = \sum_{i=1}^n k_i \times x_i,$$

де n — кількість показників; k_i — інформативність показника; x_i — коефіцієнт ознаки, який дорівнює 1, якщо ознака є, і 0 — якщо ознаки немає. Таким чином, у табл. 2 формула для визначення x може бути представлена так: $x = 1,03 \times x_1 + 1,43 \times x_2 + 1,75 \times x_3 + 2,06 \times x_4 + 1,62 \times x_5 + 2,19 \times x_6 + 1,75 \times x_7 + 4,76 \times x_8$.

Таблиця 1. Зіставлення клініко-інструментальних чинників та ішемічних ускладнень ЦВС

Чинник	Кількість хворих	Кореляція (r)	Достовірність (p)
Тяжкість стану за шкалою WFNS (I–IV)	350	0,257	0,008*
Тип САК за класифікацією С. Fisher	350	0,127	0,113
Поширення САК по базальних цистернах (I – IV)	164	0,443	0,001*
Локалізація IAA	350	0,134	0,056
Строки виконання операції від епізоду САК	350	0,175	0,039*
Тип ЦВС за даними ЦАГ	336	0,296	0,001*
Тяжкість ЦВС за даними УЗД	313	0,269	0,001*
Будова артеріального кола великого мозку	336	0,176	0,083

Примітка. * — кореляція достовірна ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Значущість клініко-інструментальних показників у прогнозуванні ішемічних ускладнень ЦВС

Показник	Коефіцієнт ознаки	Інформативність (значущість)
Строки від початку захворювання (3 – 14-та доба)	x_1	1,03
Тяжкість стану під час госпіталізації (III ступеня та більше за шкалою WFNS)	x_2	1,43
Локалізація розриву IAA (у BCA)	x_3	1,75
Строки виконання операції від появи САК (до 11-ї доби)	x_4	2,06
Наявність інтраопераційних ускладнень	x_5	1,62
Наявність ЦВС за даними ЦАГ до операції (IV тип)	x_6	2,19
УЗД ознаки вираженого ЦВС	x_7	1,75
УЗД ознаки критичного ЦВС	x_8	4,76

Таблиця 3. Визначення чутливості та специфічності методу прогнозування

Результат прогнозування	Справжнє значення		Разом
	немає ускладнень	є ускладнення	
Відсутність ускладнень	22	2	24
Наявність ускладнень	5	6	11
Загалом ...	27	8	35

Рівень значущості моделі високий: $R=0,998$.

Кінцевим етапом прогнозування було проведення клінічних випробувань на екзаменаційній виборці. При застосуванні моделі прогнозування у виборці з 35 хворих встановлена відносно висока точність правильного прогнозу: збіг з прогнозованим результатом відзначений у 85% спостережень (табл. 3).

При визначенні прогностичних характеристик отриманого методу прогнозування чутливість становила 0,85 (85%), специфічність — 0,75 (75%). Результати клінічних випробувань на екзаменаційній виборці свідчать про можливість застосування розробленого алгоритму в лікувальному процесі.

Окремі з визначених нами прогностично несприятливих чинників збігаються з такими, одержаними іншими дослідниками, наприклад, тяжкість стану хворого під час госпіталізації, наявність ангіографічно підтвердженого ЦВС до операції, наявність критичного ЦВС за даними УЗД. Значущість інших

чинників обговорювалась авторами, проте, не визначена. Так, оцінюючи співвідношення локалізації розриву ІАА та симптомного ЦВС, відзначений більш високий ризик його виникнення у хворих при розриві ІАА в басейні ПМА, ніж у СМА [6]; інші автори вважали, що характер ЦВС та його ускладнень не залежить від локалізації ІАА. Не уточнені також дані літератури щодо впливу хірургічних ускладнень на виникнення відстроченої ішемії у хворих при ЦВС, проте, нами відзначений прогностично несприятливий вплив цього чинника. Застосування розробленого алгоритму прогнозування ішемічних ускладнень ЦВС у хворих, оперованих у гострому періоді розриву ІАА, дозволить індивідуалізувати лікувальну тактику та уникнути інвалідизуючих неврологічних ускладнень.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш важливим прогностичним чинником виникнення ішемічних ускладнень ЦВС у гострому періоді розриву ІАА є звуження просвіту СМА, що відповідає інстру-

ментальним характеристикам вираженого та особливо критичного ЦВС. Підтвердженням цього є достовірність кореляційного зв'язку між даними УЗД і ЦАГ, типом ЦВС та виникненням ішемії ГМ ($r = 0,27 - 0,3$, $p < 0,001$) та висока інформативність цих ознак (2,19 і 4,76).

2. Прогностично значущими щодо виникнення ішемічних ускладнень ЦВС були такі чинники: строки від початку захворювання (3 — 14 — та доба), тяжкість стану хворого під час госпіталізації (III ступеня і більше за шкалою WFNS), локалізація розриву ІАА у ВСА, строки виконання операції від появи САК (у перші 11 діб), наявність інтраопераційних ускладнень, наявність ЦВС до операції за даними ЦАГ (IV тип спазму за В. В. Криловим), УЗД ознаки вираженого та критичного ЦВС.

3. Модель прогнозування відстрочених ішемічних ускладнень ЦВС, яка включає зазначені чинники, має чутливість 85%, специфічність 75%, що дозволяє використовувати її в лікувальній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. European Stroke Organization Guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage / T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — Vol. 35. — P. 93 — 112.
2. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery. Part 1. Overall management results; Part 2: Surgical results / N. Kassell, J. Torner, J. Jane [et al.] // *J. Neurosurg.* — 1990. — Vol. 73. — P. 18 — 47.
3. Хирургия аневризм головного мозга; под. ред. чл.—кор. РАМН В. В. Крылова: в 3 т. — М., 2011. — Т. 1. — 432 с.
4. Транскраниальная доплерография в нейрохирургии / Б. В. Гайдар, В. Б. Семенов, В. Е. Парфенов, Д. В. Свистов. — СПб.: Элби, 2008. — 281 с.
5. Prediction of delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Dausheva, O. B. Belousova, Yu. Filatov [et al.] // *Proc. 6th International Conference on Cerebral Vasospasm.* — Sydney, 1997. — P. 254 — 255.
6. Fisher C. M. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning / C. M. Fisher, J. P. Kistler, J. M. Davis // *Neurosurgery.* — 1980. — Vol. 6. — P. 1 — 9.
7. Early identification of patients at risk for symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. I. Qureshi, G. Y. Sung, A. Y. Razumovsky [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 28. — P. 984 — 990.
8. Charpentier C. Multivariate analysis of predictors of cerebral vasospasm occurrence after aneurysm subarachnoid haemorrhage / C. Charpentier, G. Audibert, F. Guillemin // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 1402 — 1408.
9. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / A. A. Rabinstein, J. A. Friedman, S. D. Weigand [et al.] // *Ibid.* — 2004. — Vol. 35, N 8. — P. 1862 — 1866.
10. Амосов Н. М. Фактори ризику протезування мітрального клапана / М. М. Амосов, Л. Н. Сидаренко, О. П. Мінцер // *Грудна хірургія.* — 1975. — № 3. — С. 9 — 16.

