

*На правах рукописи*

**Реброва Снежана Алексеевна**

**КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
СУБАРАХНОИДАЛЬНОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ  
ВСЛЕДСТВИЕ РАЗРЫВА АРТЕРИАЛЬНОЙ АНЕВРИЗМЫ  
У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА**

14.01.11 – нервные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Донецк-2021

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», г.Донецк

Научный руководитель: **Статинова Елена Анатольевна,**  
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Ефремов Валерий Вильямович,**  
доктор медицинских наук, доцент, профессор  
кафедры нервных болезней и нейрохирургии  
Федерального государственного бюджетного  
образовательного учреждения высшего  
образования «Ростовский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения Российской Федерации,  
г.Ростов-на-Дону.

**Мироненко Татьяна Васильевна,**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой нервных болезней с  
нейрохирургией Государственного учреждения  
Луганской Народной Республики «Луганский  
государственный медицинский университет  
имени Святителя Луки», г.Луганск.

Ведущая организация: Институт неотложной и восстановительной  
хирургии им. В.М.Гусака МЗ ДНР, г.Донецк

Защита состоится « » 2021 года в часов на заседании  
диссертационного совета Д 01.026.06 при Государственной образовательной  
организации высшего профессионального образования «Донецкий  
национальный медицинский университет им. М. Горького» МЗ ДНР по адресу:  
283003, г.Донецк, пр.Ильича, 16, морфологический корпус, электронный зал  
библиотеки, на базе ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский  
университет имени М. Горького». Тел.факс (062)277-14-54, email: [spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru](mailto:spec-sovet-01-026-06@dnmu.ru)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО «Донецкий  
национальный медицинский университет им. М. Горького» МЗ ДНР по адресу:  
283003, г.Донецк, пр.Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_»\_\_\_\_\_2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.026.06

Коценко Ю.И.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы.** Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, что связано с относительно молодым возрастом больных, а также высокой частотой неблагоприятных исходов, включая смерть и инвалидизацию (Зозуля И.С. и соавт., 2017, Рудник Е.Н. и соавт., 2018, Пирадов М.А. и соавт., 2019). Среди всех форм острых нарушений мозгового кровообращения в мире САК составляет от 2 до 10% (Feigin V.L. et al, 2014, Запорожан В.Н., 2015), в Российской Федерации его доля достигает 3,4% (Машин В.В., 2014, Полковникова К.Ю., 2020). Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 14 случаев САК на 100.000 человек взрослого населения (Скворцова В.И. и соавт., 2014).

САК характеризуется серьезным прогнозом (Pegoli M. et al., 2015, Полковникова К.Ю., 2020). Показано, что 12-15% таких больных погибают еще до поступления в стационар (Katsnelson M.J. et al., 2012); госпитальная смертность достигает 44%, инвалидизация – 30% (Симонян В.А., Луцкий И.С., 2012, Рудник Е.Н. и соавт., 2018, Чугунова С.А., 2019).

Средний возраст больных с нетравматическим САК составляет 50-60 лет (Arndt R. Et al., 2013, Пизов Н.А., 2017), что отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами острых нарушений мозгового кровообращения, а лица молодого возраста среди больных с САК составляют около 9%, это обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни (Дзяк Л.А. и соавт., 2010 г., Gonzalez-Gomez P., 2016 г., Петрова Е.В. и соавт., 2018, Статинова Е.А. и соавт., 2019).

**Степень разработанности темы.** Несмотря на длительное изучение, многие вопросы прогнозирования течения САК до настоящего времени остаются предметом дискуссий (Хамидова Л.Т. и соавт., 2019 г., Boling V., 2019 г., Букакчинская Н.М. и соавт., 2020 г.). Основным критерием оценки прогноза САК считают наличие и степень выраженности неврологического дефицита (Гузанова Е.В., 2017, Полковникова К.Ю., 2019, Хамидова Л.Т., 2019). Существенными неблагоприятными прогностическими факторами при САК также признаются повторное кровоизлияние, пожилой возраст, наличие значимых сопутствующих заболеваний (Стаховская Л.В., Котов С.В., 2013, Петрова Е.В. и др., 2018). В то же время, прогностическая значимость некоторых клинико-патологических особенностей, таких как вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, гидроцефалия, а также ряда биохимических параметров (в частности, глюкоза-калиевого соотношения периферической крови) остается недостаточно изученной (Глоба М.В., 2012, Fujiki Y., Mantano F., 2019, Пашковская И.Д., Нечипуренко Н.И., 2020).

Вазоспазм привлекает к себе пристальное внимание как один из существенных факторов развития отсроченной церебральной ишемии, а его диагностика с использованием транскраниальной доплерографии, КТ- или МРТ-ангиографии головного мозга считается важным разделом прогнозирования развития осложнений САК (Ciurea A.V. Et al., 2013, Валеева К.Г., Якупова А.А., 2018, Fragata I. et al. 2020). Транскраниальная

доплеровская ультрасонография, как правило, выполняется в сроки от 42 до 48 часов от начала САК, что позволяет мониторировать состояние интракраниальных артерий. Кроме того, повторное исследование гемодинамики головного мозга проводят при возникновении клинических особенностей, заставляющих предположить развитие вазоспазма (Цвибель В., 2008, Джалалов Ф.З., 2019). В этой связи, продолжение научного поиска, направленного на улучшение подходов к прогнозированию САК является одной из актуальных задач современной неврологии.

**Связь работы с научными программами, планами и темами.** Работа является фрагментом плановой межкафедральной научной исследовательской работы (НИР) ДонНМУ им.М.Горького «Разработка принципов и методов индивидуальной коррекции интенсивной терапии у пациентов с полиэтиологическим поражением ЦНС» № УДК: 616.831-092-08-039.35, номер государственной регистрации 0114U001924. Автором выполнена работа на первом, втором, третьем и заключительном этапах. Тема диссертации «Клинико-диагностические особенности острого нарушения мозгового кровообращения по геморрагическому типу у лиц молодого и среднего возраста и их медикаментозная коррекция» и научный руководитель утверждены на заседании Ученого совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО 21 февраля 2018 г., протокол №1, изменена 30 июня 2020 г., протокол №3 тема «Клинико-диагностические особенности субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста».

**Цель исследования:** на основе комплексного клинико-неврологического и клинико-инструментального обследования улучшить диагностику САК и определить основные и прогностические критерии его исхода у лиц молодого и среднего возраста.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить и оценить основные клинико-неврологические характеристики САК вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста.
2. Изучить и оценить клинико-лабораторные показатели (глюкоза крови, калий крови, глюкозо-калиевое соотношение) у исследуемых больных и определить их влияние на степень тяжести заболевания.
3. Выявить и оценить гемодинамические и структурные особенности брахиоцефальных артерий и сосудов головного мозга при САК вследствие разрыва артериальной аневризмы по данным ультразвуковых исследований и тотальной церебральной ангиографии.
4. Выявить и изучить основные морфологические изменения головного мозга, обусловленные САК вследствие разрыва АА, а также определить их взаимосвязь с тяжестью течения заболевания.
5. Провести сравнительный анализ выявленных клинических, биохимических, морфологических и гемодинамических характеристик у больных САК.

6. Разработать критерии прогнозирования исхода субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва АА у лиц молодого и среднего возраста на основе анализа комбинированной конечной точки.

**Объект исследования:** нетравматическое САК вследствие разрыва артериальной аневризмы.

**Предмет исследования:** неврологические, биохимические, гемодинамические и морфологические характеристики у больных аневризматическим САК.

**Научная новизна работы.** Уточнены особенности клинико-неврологических нарушений у пациентов молодого и среднего возраста с аневризматическим САК. Показано, что клиническое течение и неврологический дефицит у молодых пациентов более выражен в сравнении с лицами среднего возраста. В клиническом течении САК у лиц молодого возраста в отличие от лиц среднего возраста преобладала цефалгия, светобоязнь и нарушение речи, в то время как у лиц среднего возраста чаще встречался судорожный синдром и нарушения в двигательной сфере.

Выявлены изменения биохимических показателей крови у больных САК и показано влияние глюкозо-калиевого соотношения на тяжесть и массивность кровоизлияния, на начало и продолжительность вазоспазма артерий головного мозга и исход САК, а также влияние уровня калия крови на тяжесть кровоизлияния и наличие церебрального атеросклероза.

Уточнены гемодинамические особенности состояния церебральных артерий у лиц молодого и среднего возраста с САК. Показано влияние вазоспазма на тяжесть и исход заболевания. Определена роль степени выраженности, распространенности, сроков развития и продолжительности артериального вазоспазма у больных САК. Установлена связь локализации и размера АА с тяжестью клинических проявлений и исходом заболевания.

Уточнены морфологические особенности головного мозга при САК, а также выявлены наиболее характерные формы аневризматического САК у лиц молодого и среднего возраста.

Впервые проведен сравнительный анализ между клинико-неврологическими, биохимическими, гемодинамическими и структурными показателями у больных молодого и среднего возраста с САК вследствие разрыва АА.

Впервые проведен анализ комбинированной конечной точки с целью выявления основных предикторов исходов аневризматического САК у лиц молодого и среднего возраста.

**Теоретическая значимость работы.** Дано теоретическое обоснование и показана роль гемодинамических нарушений в церебральных сосудах, обусловленных аневризматическим САК у лиц молодого и среднего возраста и их влияние на клиническое течение и исход заболевания.

**Практическая значимость полученных результатов.** Показана необходимость комплексного клинико-неврологического исследования больных молодого и среднего возраста с САК, которое включает оценку уровня сознания по шкале ком Глазго, неврологического дефицита по шкале Ханта-

Хесса, тяжести состояния по шкале Всемирной федерации нейрохирургов (WFNS (World Federation Neurologic Surgeon scale)), что позволит более точно определить тяжесть заболевания.

Показана необходимость биохимического исследования крови с изучением глюкозы крови, калия крови и определением глюкозо-калиевого соотношения у больных аневризматическим САК для оценки тяжести состояния и прогноза заболевания.

Предложена оценка прогноза аневризматического САК у лиц молодого и среднего возраста с использованием критериев прогнозирования благоприятного исхода САК: средний возраст, отсутствие артериальной гипертонии и курения, уровень глюкозо-калиевого соотношения крови  $\leq 25$ , размер АА  $< 10$  мм, отсутствие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, количество баллов по шкале ком Глазго  $\geq 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса 1-3 и/или по шкале WFNS 1-3.

Показана необходимость проведения церебральной ангиографии и транскраниальной доплерографии, что позволяет повысить информативность в оценке вазоспазма и прогнозировать развитие отсроченной церебральной ишемии.

**Методология и методы исследования:** клинико-неврологические, лабораторные (определение глюкозы крови, калия, подсчет глюкозо-калиевого соотношения), ультразвуковые (ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА), транскраниальная доплерография (ТКД)), нейровизуализационные (церебральная ангиография (ЦАГ), компьютерная томография (КТ) головного мозга), статистические (параметрические и непараметрические).

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Клинические особенности САК у больных молодого и среднего возраста широко варьируют; в этих возрастных группах высок удельный вес тяжелых и массивных вариантов САК, характеризующихся развитием осложнений и неблагоприятным исходом. Уровень сознания, степень выраженности неврологического дефицита, тяжесть, массивность и исходы САК зависят от клинико-неврологических, клинико-лабораторных и клинико-инструментальных особенностей больных.

2. Развитие отсроченной церебральной ишемии у больных САК молодого и среднего возраста зависит от сроков начала, продолжительности, выраженности и распространенности вазоспазма интракраниальных артерий. Целесообразно выполнение транскраниальной доплерографии с частотой не реже 1 раза в 2 дня, что обеспечивает оптимальный подход к выявлению вазоспазма и прогнозированию формирования отсроченной церебральной ишемии.

3. Более благоприятного исхода САК, развившегося вследствие разрыва артериальной аневризмы (АА), можно ожидать у больных среднего возраста, при отсутствии артериальной гипертонии и курения, показателе глюкозо-калиевого соотношения крови  $\leq 25$ , размере АА  $< 10$  мм, отсутствии раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, количестве баллов

по шкале ком Глазго  $\geq 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса 1-3 и/или по шкале Всемирной Федерации Нейрохирургов (WFNS) 1-3.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность данных, представленных в диссертации, основывается на использовании современных, метрологически поверенных средств и методов исследований, достаточном объеме клинического материала, использовании методик, адекватных поставленным задачам и применении современных методов статистического анализа. Положения, изложенные в диссертации, построены на достаточно изученных, проверенных фактах, которые согласуются с имеющимися опубликованными данными. Акт проверки первичной документации от 06.08.2020 г.

Материалы диссертации были представлены на 80-м Медицинском Конгрессе молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» (г.Донецк, 2018 г.), I, II и III Международных форумах «Наука побеждает ... болезнь» (г.Донецк, 2017 г., 2018 г., 2019 г.). Основные положения диссертации обсуждены на заседаниях Республиканского общества невропатологов ДНР (2018 г., 2019 г.).

Материалы диссертации заслушаны, обговорены и рекомендованы к представлению в Диссертационный совет Д 01.026.06 на апробационном семинаре по нервным болезням ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО, протокол №1 от 17 ноября 2020 г.

**Личный вклад соискателя.** Автором самостоятельно проведен патентно-информационный поиск, обзор литературы. Диссертант самостоятельно провел клинико-неврологическое обследование больных, выполнил ультразвуковые методы исследования. Анализ полученных результатов, математическая обработка данных, написание всех глав диссертации, внедрение результатов работы проведено самостоятельно.

Формулирование целей, задач, выводов, научной интерпретации полученных результатов и практических рекомендаций выполнено совместно с научным руководителем. Диссертант не использовал идеи и результаты исследований соавторов публикаций.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 9 печатных работ: 6 статей, 5 из которых включены в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Донецкой Народной Республики, Луганской Народной Республики для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук, и 3 тезиса в материалах конференций, конгрессов, форумов, 5 работ написано без соавторов.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы работы внедрены в практику лечебных учреждений – Центральная районная больница, г. Новоазовск, Институт неотложной и восстановительной хирургии имени В.К. Гусака, г. Донецк, Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение, а также в педагогический процесс на кафедре детской и общей неврологии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО для подготовки лекций и проведения занятий со слушателями курсов

повышения квалификации, тематического усовершенствования и на цикле профессиональной переподготовки по специальности «Неврология».

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 183 страницах компьютерного текста, состоит из вступления, обзора литературы, раздела методов исследования и характеристики больных, 3 разделов собственных исследований, анализа и обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 250 ссылок (из них 138 латиницей). Работа иллюстрирована 30 рисунками и 7 таблицами.

### ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследований. Под наблюдением было 143 больных с субарахноидальным кровоизлиянием, находившихся на лечении в нейрохирургическом отделении №3 Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения и 30 лиц практически здоровых добровольцев, которые составили контрольную группу за период с 2011 г. по 2013 гг.

Среди больных 40,6% был в возрасте до 44 лет, остальные (59,4%) – от 45 до 59 лет. Артериальная гипертония в анамнезе выявлена у 46,2%, курение – у 31,5%, сахарный диабет 2 типа – у 3,5% больных. Среди клинических проявлений у 89,5% больных имела место остро возникшая и интенсивная головная боль, в части случаев ее появлению предшествовал период умеренной головной боли. Установлена связь появления цефалгии с физической и эмоциональной нагрузкой, периодами сна или пробуждения, употреблением алкоголя. У 46,2% в начальном периоде имели место эпизоды потери сознания, у 11,2% - судорожный синдром. Тошнота и рвота были у 81,8% больных, в части случаев отмечались светобоязнь, нарушение речи, движения и чувствительности.

У всех больных проводили тщательный сбор жалоб и анамнеза, оценивали стандартные клиничко-лабораторные и инструментальные показатели. При определении уровня сознания использовали шкалу ком Глазго, в оценке неврологического дефицита – шкалу Ханта-Хесса, тяжесть кровоизлияния устанавливали по шкале WFNS. Использовали КТ головного мозга, с ее помощью определяли клиничко-анатомические формы субарахноидального кровоизлияния, его массивность по шкале Фишера, устанавливали наличие отсроченной церебральной ишемии. В 80,4% случаев выполняли люмбальную пункцию. Проводили церебральную ангиографию, выявляли интракраниальные АА и их особенности, а также оценивали вазоспазм церебральных артерий. Выполняли УЗИ БЦА, оценивали наличие атеросклеротических поражений и извитости. Особое внимание обращали на ТКД, которую проводили неоднократно, в динамике; с ее помощью детально изучали особенности вазоспазма. На основе клиничко-лабораторных и клиничко-инструментальных сопоставлений при проспективном наблюдении за больными оценивали прогноз заболевания. Для выявления основных предикторов исходов САК



использовали сформированную комбинированную конечную точку, включавшую смерть, гидроцефалию, повторное кровоизлияние и формирование отсроченной церебральной ишемии, а также шкалу исходов Глазго.

Статистический анализ данных проводили с помощью стандартного пакета Microsoft Office Excel (2003-2007) с макрос-дополнением XLSTAT-Pro и пакета прикладных статистических программ Statistica 7.0 (StatSoftInc., США). Полученные данные были представлены в виде среднего значения  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ), 95% доверительного интервала. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Shapiro-Wilk's. Значимость различий средних величин выборочных совокупностей оценивали с помощью параметрических (T-Student, F-Fisher) и непараметрических критериев (W-Wilcoxon, Chi-square test, U-Mann-Whitney при асимметрии распределения). Расчет и сравнение доли проводилось с применением  $\phi$ -углового преобразования Фишера (с учетом поправки Йейтса), критериев  $\chi^2$ -квадрат и процедуры Мараскуило. Множественные сравнения проводили с применением метода множественных сравнений Шеффе, однофакторного дисперсионного анализа Крускала-Уоллиса и критерия Данна. Для оценки влияния характеристик больных на прогноз заболевания с использованием комбинированной конечной точки (смерть + гидроцефалия + повторное САК + отсроченная церебральная ишемия) применяли множественный логистический регрессионный анализ. При всех процедурах статистического анализа учитывался уровень значимости ( $p$ ), при этом критическим уровнем значимости считали значение 0,05.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У наблюдавшихся больных САК отмечена значительная частота тяжелых случаев кровоизлияний. По уровню сознания 42% лиц имели не более 10 баллов по шкале ком Глазго; по уровню неврологического дефицита – в 72,7% случаев констатировались 4 и более баллов по шкале Ханта-Хесса; а по тяжести кровоизлияния – до 34,9% больных имели 4-5 баллов по шкале WFNS. При оценке по всем представленным шкалам неврологический статус у больных молодого возраста оказался более тяжелым, чем у лиц среднего возраста (рис. 1).

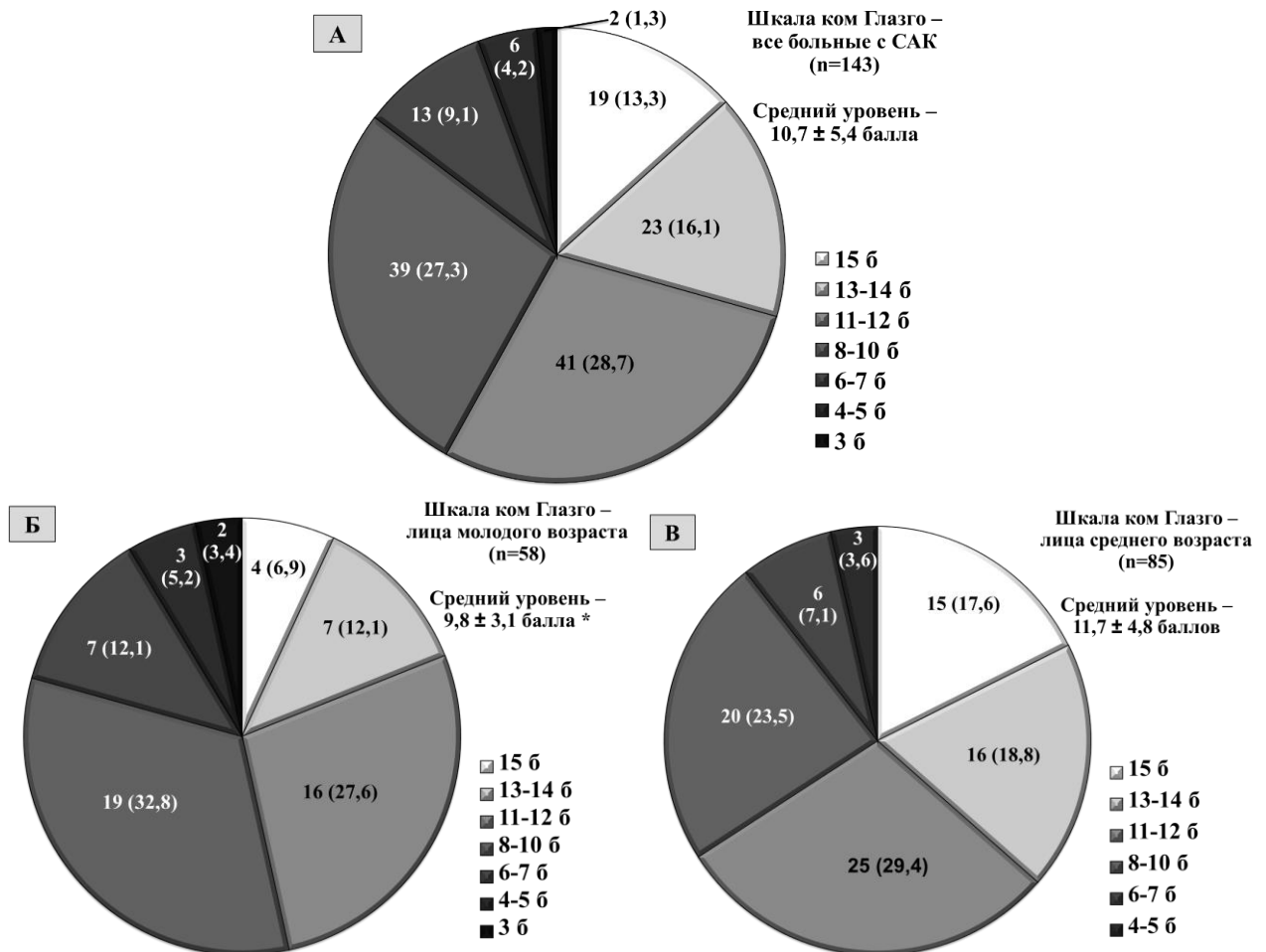


Рисунок 1 – Распределение больных с САК по баллам шкалы ком Глазго – в целом (А), а также для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество больных и процент от общего количества в группе).

Примечание: \* - различия как средних значений баллов шкалы ком Глазго, так и распределения по баллам между группами больных с САК молодого и среднего возраста достоверны,  $p < 0,05$ .

По данным церебральной ангиографии, артериальные аневризмы определялись у всех больных, в 74,8% случаев они были единичные, в 25,2% - множественные. По форме мешотчатые (96,5%) существенно преобладали над фузиформными (3,5%). В 44,7% наблюдений АА локализовались в бассейнах передней мозговой и передней соединительной артерии, в 20,3% - средней мозговой артерии, в 24,5% - внутренней сонной артерии и в 10,4% - в вертебро-базиллярном бассейне. Размер АА менее 10 мм был в 48,3% случаев, в остальных наблюдениях аневризмы были более крупными. У 11,2% больных имели место стенотические сосудистые поражения, у 11,9% - несостоятельность Виллизиева круга. У 56,6% больных с 3 до 20 дня от начала САК имело место развитие вазоспазма церебральных артерий. Начало вазоспазма в 79% случаев отмечалось в достаточно ранние сроки. В соответствии с классификацией вазоспазма (Крылов В.В., 2014 г.), вазоспазм IV типа, выраженный и распространенный, существенно преобладал над остальными, выявляясь в 60,5% случаев заболевания. Доля лиц с этим типом вазоспазма оказалась выше у женщин в сравнении с мужчинами, у лиц молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста, при уровне

глюкозо-калиевого соотношения крови более 25, а также при наличии тяжелого неврологического дефицита по применяемым шкалам.

По данным КТ головного мозга, в 23,9% наблюдений кровоизлияние носило субарахноидальный характер, в 35,9% - субарахноидально-паренхиматозный, в 18,3% - субарахноидально-вентрикулярный, в 14,1% - субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярный и в 7,8% имели место оболочечные гематомы. При оценке по шкале Фишера IV тип кровоизлияния отмечался в 73,2% случаев, его доля существенно превосходила долю других типов по этой шкале. С массивностью кровоизлияния оказались связаны такие факторы, как артериальная гипертония, светобоязнь в дебюте клинических проявлений, тяжесть неврологических нарушений и размер артериальной аневризмы. Среди наблюдавшихся больных развитие дислокационного синдрома имело место в 20,4% наблюдений, гидроцефалии - в 25,4%, повторного кровоизлияния - в 29,6%, отсроченной церебральной ишемии - в 28,2%, смерти - в 26,6%. Между развитием осложнений и имеющимися у больных исходными особенностями САК установлены различные варианты статистически значимых связей, среди которых обращает на себя внимание отчетливая связь отсроченной церебральной ишемии с наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий.

При УЗИ БЦА в 21,8% наблюдений было зарегистрировано наличие атеросклеротических стенозирующих поражений, еще в 16,2% - такие поражения носили нестенозирующий характер. Чаще атеросклеротические изменения БЦА были двусторонними, реже - односторонними. У 17,6% больных имела место извитость экстракраниальных отделов сонных артерий, у 33,1% - извитость позвоночных артерий. Частота выявления атеросклеротических поражений БЦА, а также извитости была статистически значимо выше у лиц среднего возраста в сравнении с больными молодого возраста. Частота и выраженность атеросклеротических изменений была статистически значимо выше при наличии у больных артериальной гипертонии, у курящих, при содержании калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л.

При проведении ТКД вазоспастические нарушения в церебральных артериях выявлялись у 63,4% больных. При детальной оценке церебрального вазоспазма отмечено, что его начало в 25,3% наблюдений соответствовало 3-4 дням от начала кровоизлияния, в 26,8% - 5-7 дням и в 11,3% - 8-16 дням. Продолжительность вазоспазма в 16,9% случаев была до 5 дней, в 24,7% - от 5 до 10 дней и в 21,8% - более 10 дней. Легкий вазоспазм отмечался в 16,9% случаев, умеренный - в 21,1% и тяжелый - в 25,4% наблюдений. Сегментарный характер вазоспазма определялся в 12,0% случаев, распространенный - в 29,6%, диффузный - в 21,8% случаев. У лиц молодого возраста в сравнении со средним статистически значимо чаще регистрировались раннее начало и большая продолжительность вазоспазма, он чаще носил более выраженный и распространенный характер. Установлены явные связи особенностей вазоспазма с развитием отсроченной церебральной ишемии.

Принимая во внимание, что церебральная ангиография рассматривается в качестве «золотого стандарта» диагностики вазоспазма при САК, результаты ТКД были сопоставлены с ангиографическими. Среди 81 больного, у которого вазоспазм был выявлен на основании данных ангиографии, ТКД позволила корректно подтвердить его наличие в 74 случаях. В 61 наблюдении, где вазоспазм не выявлен по данным ангиографии, при проведении ТКД он также не диагностировался в 52 наблюдениях. С учетом представленных данных, чувствительность ТКД в установлении наличия церебрального вазоспазма составила 91,4%; специфичность – 85,2%; точность – 88,7%.

Важно отметить высокую частоту (78,7%) совпадения данных ТКД и ангиографии в установлении сроков начала и продолжительности вазоспазма. При сопоставлении данных ангиографии и ТКД с результатами КТ головного мозга по выявлению отсроченной церебральной ишемии, отмечена более высокая частота совпадений сроков начала и локализации ишемии с данными ТКД (73,9%), чем ангиографии (54,3%), различия достоверны.

ТКД у наблюдавшихся больных выполнялось с различной кратностью – от ежедневной до однократной в течение наблюдения. Это позволило оценить возможности различных вариантов кратности проведения исследования в выявлении вазоспазма и прогнозировании развития отсроченной церебральной ишемии (рис. 2). Выявление как вазоспазма в целом, так и вазоспазма в сочетании с развитием отсроченной церебральной ишемии зависело от кратности проведения ТКД. Если при ежедневном его выполнении процент обнаружения вазоспазма в целом составил 81,5%, причем формирование отсроченной церебральной ишемии отмечалось в 59,2%, то при меньшей кратности проведения исследования оба эти показателя существенно уменьшались. Полученные данные обосновывают необходимость более раннего начала динамического ТКД-контроля за больными САК с выполнением исследований ежедневно или не реже 1 раза в 2 дня – для максимально более полного использования возможностей метода в диагностике вторичного церебрального вазоспазма и улучшения прогнозирования развития отсроченной церебральной ишемии.

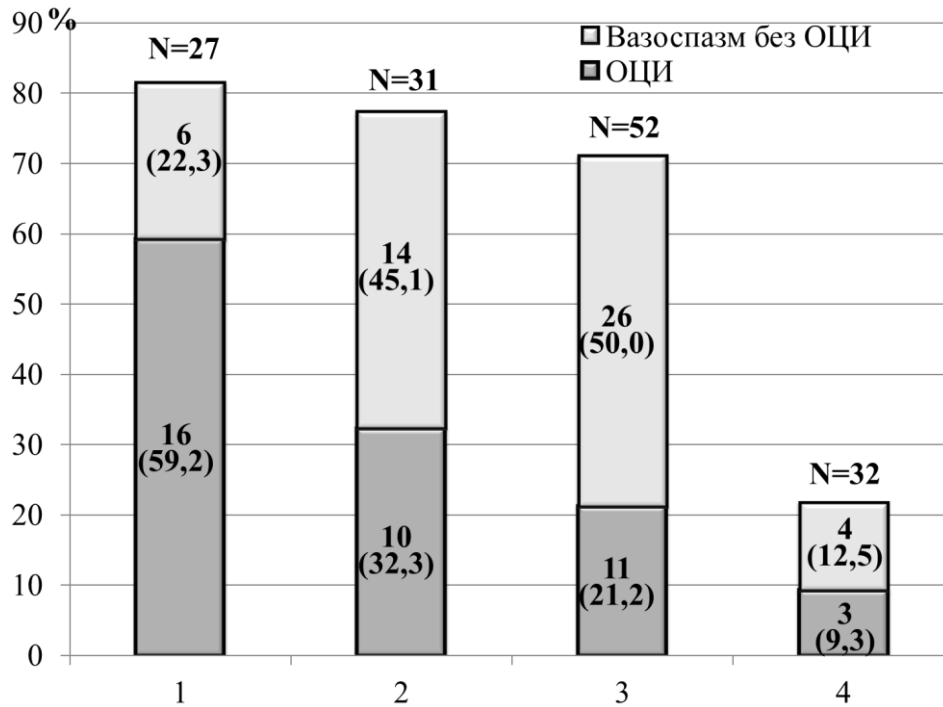


Рисунок 2 – Частота выявления вазоспазма (%) при ТКД в зависимости от режима кратности проведения исследования.

Примечания: 1 – ТКД ежедневно; 2 – ТКД 1 раз в 2 дня; 3 – ТКД 1 раз в 3-5 дней; 4 – ТКД более редко или однократно; различия групп 1/2 и 3/4 достоверны,  $p < 0,05$ .

Среди всех больных, вошедших в исследование, сумма баллов по шкале исходов Глазго к моменту завершения наблюдения распределилась следующим образом: по 1 баллу имели 26,6% больных, по 2 – 8,4%, по 3 – 9,1%, по 4 – 19,5% и по 5 – 36,4% наблюдаемых. Средний балл по ШИГ в целом в группе лиц с САК составил  $3,3 \pm 1,2$  балла. Среди факторов, которые оказались связанными с величиной баллов по шкале исходов Глазго, отмечены: исходная степень выраженности неврологических проявлений, уровень калия и глюкозо-калиевого соотношения крови, размер аневризмы, массивность кровоизлияния, вазоспазм церебральных артерий, развитие гидроцефалии и повторного кровоизлияния.

При оценке прогноза заболевания использовали анализ комбинированной конечной точки (рис. 3). В целом, у всех больных САК формирование конечной точки имело место в 60% наблюдений. Факторами, которые оказались статистически достоверно связаны с повышением риска развития конечной точки, были: молодой возраст, наличие артериальной гипертензии и курения, высокий уровень глюкозо-калиевого соотношения, значительный размер артериальной аневризмы, развитие раннего (3-4 день), продолжительного (> 10 дней), выраженного и диффузного вазоспазма, низкое количество баллов по шкале ком Глазго и/или высокое - по шкалам Ханта-Хесса или WFNS.

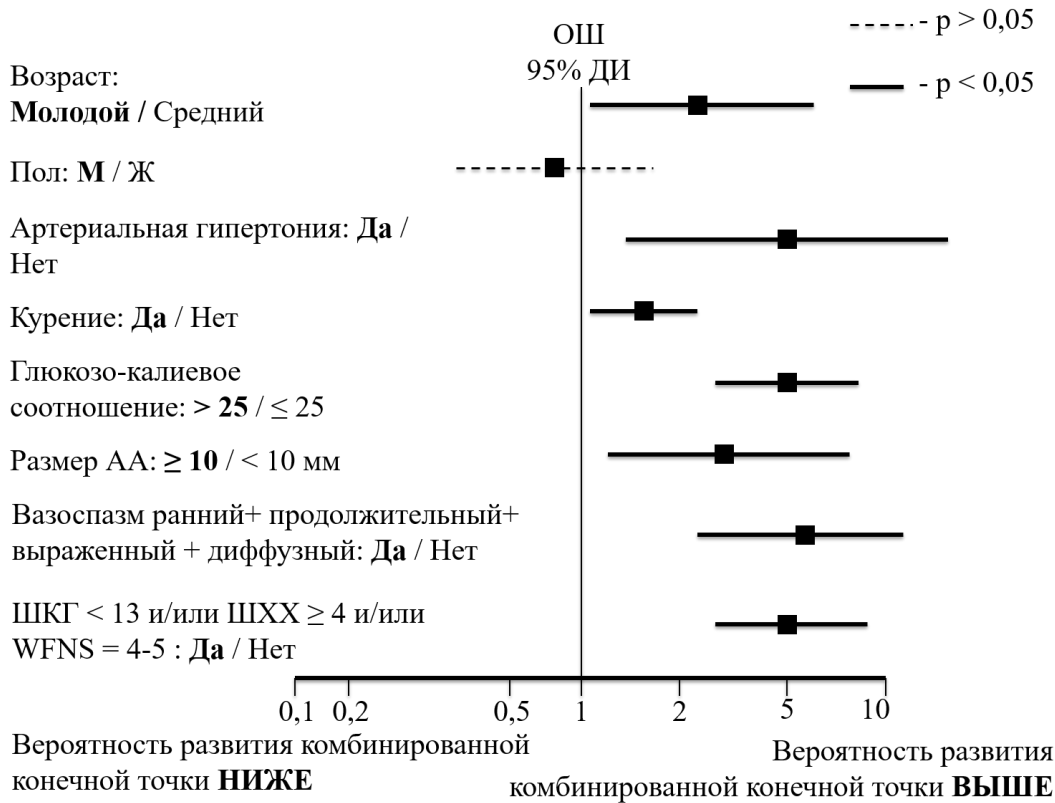


Рисунок 3 – Влияние различных факторов на риск развития комбинированной конечной точки.

Примечания: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ШХХ – шкала Ханта-Хесса.

По данным статистического анализа, критериями прогнозирования благоприятного исхода САК у обследованной категории больных оказались: средний возраст, отсутствие артериальной гипертонии и курения, уровень глюкозо-калиевого соотношения крови  $\leq 25$ , размер АА  $< 10$  мм, отсутствие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, количество баллов по шкале ком Глазго  $\geq 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса 1-3 и/или по шкале WFNS 1-3.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертация посвящена разработке методов повышения точности и эффективности диагностики аневризматического субарахноидального кровоизлияния и его осложнений. Поставленные задачи решены путем усовершенствования диагностики клиничко-неврологических нарушений, биохимических показателей, гемодинамических и морфологических особенностей головного мозга, проведенного анализа комбинированной конечной точки и определения предикторов исходов аневризматического САК у лиц молодого и среднего возраста.

## ВЫВОДЫ

1. У больных молодого и среднего возраста с САК выявлены основные неврологические синдромы: менингеальный синдром – в 88,8% случаев,

нарушение сознания – в 86,7%, судорожный синдром – в 11,2%, двигательные нарушения – в 28,7%, речевые нарушения – в 8,4%, чувствительные нарушения – в 9,8% случаев. Судорожный синдром и двигательные нарушения чаще встречались у лиц среднего возраста. Более тяжелое течение САК (по шкале ком Глазго, шкале Ханта-Хесса и шкале WFNS) было отмечено у лиц молодого возраста.

2. При изучении клинико-лабораторных показателей крови у лиц молодого и среднего возраста с САК выявлены изменения в показателях уровня глюкозы крови (гипергликемия  $>7,5$  ммоль/л) – в 33,6% случаев, уровня калия крови (гипокалиемия  $\leq 4,5$  ммоль/л) – в 49% случаев. Изменение глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$  встречалось у 46,9% больных, что сопровождалось более тяжелым и массивным кровоизлиянием, более продолжительным вазоспазмом церебральных артерий, а также чаще неблагоприятным исходом. Сравнительный анализ показал влияние уровня калия крови на тяжесть и исход кровоизлияния, а также на наличие церебрального атеросклероза.

3. У всех больных с САК при проведении церебральной ангиографии выявлены интракраниальные артериальные аневризмы. В 96,5% случаев АА были мешотчатыми, в 3,5% - фузиформными. По локализации АА выявлены в 44,7% наблюдений в бассейнах передней мозговой и передней соединительной артерии, в 20,3% - средней мозговой артерии, в 24,5% - внутренней сонной артерии и в 10,4% - в вертебро-базиллярном бассейне. У 81,1% больных АА имели средний размер, у 18,9% – мелкий и крупный размер АА. Выявлены достоверные связи локализации и размера АА с полом больных и тяжестью САК. Вазоспазм церебральных артерий был выявлен у 63,4% больных, продолжительность вазоспазма составила  $8,3 \pm 3,6$  дней. Специфичность ТКД в выявлении вазоспазма составила 85,2%, чувствительность – 91,4%, точность – 88,7%.

4. У лиц молодого и среднего возраста были характерны клинимоρφологические формы САК: неосложненные – у 23,9% больных; субарахноидально-паренхиматозные – у 35,9%, субарахноидально-вентрикулярные – у 18,3%, субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния – у 14,1%, и оболочечные гематомы – у 7,8% наблюдаемых. В группе лиц среднего возраста достоверно чаще имели место субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные кровоизлияния. По массивности II тип САК по шкале Фишера был представлен у 16,2% больных, III тип – у 10,6% и IV тип – у 73,2%. По шкале Фишера IV тип был статистически значимо выше среди лиц с артериальной гипертонией, низком количестве баллов по ШКГ и крупных размерах АА. Развитие дислокационного синдрома отмечено в 20,4% случаев, гидроцефалии – в 25,4%, повторного САК – в 29,6%, отсроченной церебральной ишемии – в 28,2%, смерти – в 26,6%. У лиц среднего возраста по сравнению с больными молодого возраста выше оказалась частота развития гидроцефалии, а у лиц молодого возраста – повторного САК, отсроченной церебральной ишемии и смерти.

5. Установлены статистически значимые связи локализации, типа, сроков возникновения и продолжительности вазоспазма с возрастом больных,

наличием артериальной гипертензии, уровнем глюкозо-калиевого соотношения крови, а также с развитием отсроченной церебральной ишемии и степенью ее выраженности. Средняя продолжительность вазоспазма у лиц с развитием отсроченной церебральной ишемии была в 1,7 раза больше, чем у лиц без таковой. У лиц молодого возраста в сравнении со средним возрастом статистически значимо чаще регистрировались раннее начало и бóльшая продолжительность вазоспазма.

6. На основании анализа комбинированной конечной точки критериями прогнозирования благоприятного исхода САК вследствие разрыва интракраниальной аневризмы у обследованной категории больных оказались: средний возраст (45-59 лет), отсутствие артериальной гипертензии и курения, уровень глюкозо-калиевого соотношения крови  $\leq 25$ , размер АА  $< 10$  мм, отсутствие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, сумма баллов по шкале ком Глазго  $\geq 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса 1-3 и/или по шкале WFNS 1-3.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показано комплексное клиничко-неврологическое обследование больных САК молодого и среднего возраста с оценкой уровня сознания по шкале ком Глазго, неврологического дефицита по шкале Ханта-Хесса, тяжести состояния по шкале Всемирной федерации нейрохирургов (WFNS (World Federation Neurologic Surgeon scale)), что позволит более точно оценить тяжесть заболевания.

2. Рекомендуется динамическое выполнение ТКД с частотой не менее 1 раза в 2 дня с определением сроков начала, продолжительности, выраженности и распространенности вазоспазма интракраниальных артерий и прогнозированием развития отсроченной церебральной ишемии со стандартным клиничко-лабораторным, клиничко-неврологическим, диагностическим обследованием (проведение тотальной церебральной ангиографии) для оптимизации подходов к выбору тактики ведения больных САК.

3. Разработанные критерии прогнозирования исходов САК, которые включают возраст, артериальную гипертензию, курение, глюкозо-калиевое соотношение, размер АА, вазоспазм, оценку неврологического статуса с применением шкалы ком Глазго, шкалы Ханта-Хесса, шкалы WFNS рекомендовано использовать в практике врачей невропатологов, анестезиологов, нейрохирургов.

### Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

*Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ДНР*

1. Современный взгляд на роль основных факторов риска развития острого нарушения мозгового кровообращения (обзор литературы) [Текст] / Реброва С.А., Статинова Е.А. // Журнал «Архив клинической и экспериментальной медицины». – 2018. – Т. 27, №2. – с. 354-358. *Автором выполнен подбор материала и написание статьи.*



2. Факторы риска развития нетравматического субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого и среднего возраста [Текст] / Реброва С.А., Статинова Е.А. // Журнал «Архив клинической и экспериментальной медицины». – 2019. – Т. 28, №4. – с. 85-90. *Автором выполнены все УЗИ, осуществлена обработка данных, подготовлена статья в печать.*

3. Структурно-функциональные особенности сосудов мозга по данным церебральной ангиографии при нетравматических субарахноидальных кровоизлияниях у лиц молодого и среднего возраста [Текст] / Реброва С.А. // Журнал «Архив клинической и экспериментальной медицины». – 2020. – Т. 29, №2. – с.180-186. *Автором выполнены все УЗИ, осуществлена обработка данных, подготовлена статья в печать.*

*Публикации в рецензируемых изданиях ВАК Минобрнауки ЛНР*

4. Клинико-инструментальные особенности больных молодого и среднего возраста с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва нетравматической аневризмы [Текст] / Реброва С.А. // Журнал «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии» (ЛНР). – 2020. – Выпуск №4 (160). – с.107-116. *Автором выполнены все УЗИ, осуществлена обработка данных, подготовлена статья в печать.*

5. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние у лиц молодого и среднего возраста: особенности течения и осложнений [Текст] / Реброва С.А. // Журнал «Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии» (ЛНР). – 2019. – Выпуск №6 (156). – с.86-93. *Автором выполнены все УЗИ, осуществлена обработка данных, подготовлена статья в печать.*

*Публикации в зарубежных научных изданиях*

6. Опыт эндоваскулярного лечения мешотчатых аневризм и артериовенозных мальформаций головного мозга в Донецкой области [Текст] / Черный О.А., Городник Г.А., Реброва С.А., Радык Р.М. // Журнал «Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія» (Украина). – 2012. – №3-4. – с.48-54.

*Тезисы*

7. Гемодинамические особенности геморрагического инсульта у лиц трудоспособного возраста [Текст] / Реброва С.А., Статинова Е. А. // Материалы 80-го Медицинского Конгресса «Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины» – 2018. – с. 256.

8. Прогностическая значимость уровней глюкозы крови, калия и глюкозо-калиевого соотношения периферической крови при нетравматическом аневризматическом кровоизлиянии у лиц молодого и среднего возраста [Текст] / Реброва С.А. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. Научно-практический ежеквартальный журнал. Специальный выпуск – Том XII – 2020. – с. 153.

9. Факторы риска развития нетравматического субарахноидального кровоизлияния у лиц молодого и среднего возраста [Текст] / Реброва С.А. // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. Научно-практический ежеквартальный журнал. Специальный выпуск – Том XII – 2020. – с. 281.

## АННОТАЦИЯ

**Реброва Снежана Алексеевна. Клинико-диагностические особенности субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста. Рукопись.** Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.11 – нервные болезни. ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького». Донецк, 2021.

Диссертация выполнена с целью улучшения диагностики субарахноидального кровоизлияния (САК) вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста и его осложнений. Для достижения поставленной цели исследования были усовершенствованы различные методы диагностики путем комплексной оценки тяжести состояния с использованием шкалы ком Глазго, шкалы Ханта-Хесса и шкалы WFNS, изучения и анализа влияния глюкозо-калиевого соотношения на тяжесть и массивность кровоизлияния, на начало и продолжительность вазоспазма артерий головного мозга и исход САК, уточнения влияния гемодинамических показателей на тяжесть и исход заболевания, а также проведенного анализа морфологических изменений головного мозга вследствие кровоизлияния.

Показана необходимость проведения церебральной ангиографии и транскраниальной доплерографии, что позволяет улучшить диагностику вазоспазма и прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии. Средняя продолжительность вазоспазма у лиц с осложнением в виде отсроченной церебральной ишемии была в 1,7 раза дольше, чем у лиц без ишемии.

В установлении наличия церебрального вазоспазма была определена чувствительность транскраниальной доплерографии (ТКД), которая составила 91,4%, специфичность – 85,2%, точность – 88,7%.

Выявление как вазоспазма в целом, так и вазоспазма в сочетании с развитием отсроченной церебральной ишемии отчетливо зависело от кратности проведения ТКД. Полученные данные обосновывают необходимость более раннего начала динамического доплерографического контроля за больными САК с выполнением исследований ежедневно или не реже 1 раза в 2 дня – для максимально более полного использования возможностей метода в диагностике вторичного церебрального вазоспазма и улучшения прогнозирования развития отсроченной церебральной ишемии.

Проведенный анализ комбинированной конечной точки позволил выявить основные предикторы исходов аневризматического САК у лиц молодого и среднего возраста. Факторами, которые оказались статистически достоверно связаны с повышением риска развития конечной точки, были: молодой возраст, наличие артериальной гипертензии и курения, высокий уровень глюкозо-калиевого соотношения, значительный размер артериальной аневризмы, развитие раннего (3-4 день), продолжительного (> 10 дней), выраженного и диффузного вазоспазма; низкий уровень баллов по шкале ком Глазго и/или высокий - по шкалам Ханта-Хесса и/или WFNS.

**Ключевые слова:** *субарахноидальное кровоизлияние, артериальная аневризма, вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, предикторы исходов.*

### ABSTRACT

**Rebrova Snezhana Alekseevna. Clinical and diagnostic features of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in young and middle age patients.** *Manuscript.* The dissertation for the degree of candidate of medical science in the specialty 14.01.11. – nervous diseases. State educational institution of higher professional education “M. Gorky Donetsk national medical university”, Donetsk 2021.

The dissertation was undertaken with the aim of improving the diagnostic of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (SAH) in young and middle age patients and its complications. In order to reach the objective of the study the different methods of the diagnostic were improved through the complex evaluation of the state severity by using Glasgow coma scale, Hunt-Hess scale and WFNS, study and analysis of the glucose-potassium rate on the severity and massiveness of the bleeding, on the beginning and duration of the vasospasm of cerebral arteries and on the hemorrhage outcome, impact specification hemodynamic indicators on the severity and outcome of the disease and analysis of the morphological changes in consequence of the hemorrhage.

The importance of the cerebral angiography and transcranial dopplerography (TCD) was demonstrated, allowing for improvement in the diagnostic of vasospasm and delayed cerebral ischemia (DCI). Average duration of the vasospasm in the patients with DCI was 1,7 times longer than in the patients without ischemia.

In the arterial vasospasm detection, the sensitivity of transcranial dopplerography was defined and was 91,4%, the specificity – 85,2%, the accuracy – 88,7%.

The revealing of the vasospasm in general and the vasospasm in combination with delayed cerebral ischemia was clearly dependent from the performing of TCD tests frequency. The obtained data justifies the two recommendations. Primarily, to commence the dynamic dopplerography control of the patient with SAH sooner and secondly to perform the diagnostic at least every second day, allowing for full use of the capacity of the TCD in the diagnostic of cerebral vasospasm and improvement of the delayed cerebral ischemia prognosis.

The performed analysis of the clinical endpoint revealed the main predictors of SAH outcome in young and middle age patients. The indicators which were statistically significantly connected with the increased risk of the endpoint development were young age, presence of arterial hypertension and smoking, high level of glucose-potassium rate, the size of the arterial aneurysm, the development of early vasospasm (on day 3-4 ), with a duration of more than 10 days, severe and diffuse vasospasm, low level points in GCS and/or high points in Hunt-Hess scale and WFNS.

**Key words:** *subarachnoid hemorrhage, arterial aneurysm, vasospasm, delayed cerebral ischemia, outcome predictors.*

**Список сокращений и условных обозначений**

- АА – артериальная аневризма  
АД – артериальное давление  
БЦА – брахиоцефальные артерии  
ВС – вазоспазм  
ДИ – доверительный интервал  
КТ – компьютерная томография  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ОШ – отношение шансов  
ОЦИ – отсроченная церебральная ишемия  
ПМА-ПсоА – передняя мозговая-передняя соединительная артерии  
САК – субарахноидальное кровоизлияние  
СМА – средняя мозговая артерия  
ТКД – транскраниальная доплерография  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ЦАГ – церебральная ангиография  
ШИГ – шкала исходов Глазго  
ШКГ – шкала ком Глазго  
ШХХ – шкала Ханта-Хесса  
WFNS – World Federation of Neurosurgical Societies