

На правах рукописи

Варюхина Мария Дмитриевна

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ИНТРАЦИСТЕРНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ
БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ВАЗОСПАЗМА У ПАЦИЕНТОВ С
АНЕВРИЗМАТИЧЕСКИМИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫМИ
КРОВОИЗЛИЯНИЯМИ

3.1.10. Нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в федеральном государственном автономном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Элиава Шалва Шалвович

Официальные оппоненты:

Лазарев Валерий Александрович доктор медицинских наук,
профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, кафедра
нейрохирургии, профессор кафедры

Дашьян Владимир Григорьевич доктор медицинских наук,
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, кафедра
нейрохирургии и нейрореанимации, профессор кафедры

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» _____ 2024 г. в __.00 часов на
заседании диссертационного совета 21.1.031.01, созданного на базе ФГАУ
«НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу:
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГАУ «НМИЦ
нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России и на сайте
<https://www.nsi.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2024 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета 21.1.031.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Среди всех причин нетравматических субарахноидальных кровоизлияний наиболее частой причиной является разрыв аневризмы церебральных артерий (Gijn J., 2001; Lawton M., 2017; Muehlschlegel S., 2018). Более, чем у 70% пациентов, перенесших аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние (аСАК), развивается церебральный вазоспазм, который примерно в 40% случаев проявляется клинически в виде отсроченного неврологического дефицита (Dorsch N., 2011; Dorsch N., 1994; Foreman B., 2016).

Васокоэффективного и надежного метода профилактики и лечения церебрального вазоспазма и его последствий в настоящее время не существует, что обуславливает поиск новых решений данной проблемы.

Одним из наиболее распространенных методов профилактики и лечения вазоспазма является применение блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), таких как нимодипин, никардипин, верапамил и др. (Микеладзе К.Г., 2018; Пилипенко Ю.В., 2019; Akkaya E., 2019; Feng L., 2002; Hänggi D., 2008; Krischek B., 2007; Mees S., 2008; Pickard J., 1989; Shibuya M., 1994; Suzuki M., 2001). Их эффективность, относительная безопасность и доступность для многих стационаров нейрохирургического профиля способствует их широкому использованию. Наиболее часто БМКК используются в таблетированных и внутривенных формах, однако в последние годы исследуется возможность их внутриартериального и интратекального (интрацистернального) применения для усиления антиспазматического действия.

Показано, что количество крови, излившейся в субарахноидальное пространство, имеет прямую связь с частотой возникновения церебрального вазоспазма (ЦВС) (шкала Fisher) (Fisher C., 1980)] . При этом широкое вскрытие арахноидальных цистерн и эвакуация сгустков крови во время микрохирургических операций клипирования аневризм благоприятно влияет на прогноз у таких пациентов (Элиава Ш.Ш., 2019; Bulters D., 2018; Claassen J., 2001; Commichau C., 1998; Inagawa T., 1990; Lennihan L., 2000; Mees D., 2007;

Wakabayashi T., 1984). Считается, что интратекальное ведение препаратов может усилить антиспазматический эффект, однако, данный метод введения и его эффективность изучены недостаточно (Аккава Е., 2019; Goodson К., 2008; Hänggi D., 2008; Suzuki M., 2001).

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России с 2017 года накоплен опыт применения интрацистернальной пролонгированной инфузии верапамила у пациентов с аСАК, что на сегодняшний день представляет собой единственную серию таких пациентов в мировой практике. Анализ накопленного опыта позволяет обобщить основные характеристики методики, изучить её влияние на частоту и выраженность церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и церебральной ишемии, оценить профиль её безопасности, а также влияние на ближайшие и отдаленные исходы лечения пациентов.

Степень разработанности темы исследования

В мировой литературе имеются сведения об интратекальном и интрацистернальном применении вазоактивных препаратов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма, однако применение изучаемой методики пролонгированной интрацистернальной инфузии, в том числе, на примере использования верапамила, у пациентов в остром периоде аСАК после микрохирургического клипирования аневризм другими исследователями не описано.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния путем применения методики пролонгированного интрацистернального введения блокаторов кальциевых каналов для профилактики и лечения церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии.

Задачи исследования

1. Разработать методику пролонгированного интрацестернального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга.

2. Оценить динамику церебрального вазоспазма и отсроченной церебральной ишемии у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга при использовании пролонгированного интрацестернального введения блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

3. Оценить безопасность методики пролонгированного интрацестернального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

4. Оценить исходы лечения пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния, которым проводилось пролонгированное интрацестернальное введение блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве вводимого лекарственного препарата.

Научная новизна

Впервые разработана и представлена оригинальная методика пролонгированной интрацестернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического

субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга.

Проведен анализ частоты развития и динамики церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и отсроченной церебральной ишемии в случае применения методики с профилактической и лечебной целью.

Проведен анализ профиля безопасности методики методика пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов на примере использования верапамила в сравнении с ретроспективной группой пациентов.

Проведен анализ ближайших и отдаленных результатов применения изучаемой методики.

Теоретическая и практическая значимость

Разработанная и описанная методика пролонгированного интрацестерального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга используется в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, наряду с прочими подходами к лечению данной категории пациентов.

Оценены частота развития и динамика церебрального вазоспазма, отсроченного неврологического дефицита и отсроченной церебральной ишемии в случаях применения методики с профилактической и лечебной целью, а также ближайшие и отдаленные результаты применения методики и функциональные исходы лечения пациентов.

Изучен профиль безопасности методики применения пролонгированного интрацестерального введения блокаторов кальциевых каналов у пациентов в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния после микрохирургического клипирования аневризм головного мозга на примере использования верапамила.

Результаты, положения и выводы диссертации используются для проведения дальнейших научных исследований на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, а также в лекционных курсах при обучении ординаторов, аспирантов и в рамках курсов повышения квалификации по специальности «нейрохирургия».

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования является анализ пациентов, которым было выполнено микрохирургическое клипирование аневризм головного мозга в остром периоде аневризматического субарахноидального кровоизлияния и выполнялось пролонгированное интрацестернальное введение блокатора кальциевых каналов (верапамила) для профилактики или лечения церебрального вазоспазма с мая 2017 года по апрель 2020 года. В исследование вошли ретроспективные данные, а также данные, полученные проспективно в результате когортного наблюдательного неинтервенционного исследования. Был выполнен подбор ретроспективной группы для возможности сравнения основной и контрольной групп исследования. В ходе исследования применялись общенаучные методы обобщения, дедукции, описательного и сравнительного статистического анализа, применялись методы псевдорандомизации, графические и табличные приемы визуализации данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Методика пролонгированной интрацестернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила продемонстрировала эффективность в качестве метода профилактики выраженного распространенного церебрального вазоспазма у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга в тех случаях, когда ее начинали до развития церебрального вазоспазма, при этом эффективность

методики в отношении профилактики отсроченной церебральной ишемии требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

2. Большинству пациентов при применении методики пролонгированной интрацестеральной инфузии верапамила для лечения развившегося церебрального вазоспазма требовалось дополнительное интраартериальное введение верапамила в связи с устойчивым нарастанием церебрального вазоспазма, в том числе дистального характера, в связи с чем эффективность методики в качестве самостоятельного метода лечения церебрального вазоспазма требует дальнейшего изучения.

3. При исследовании безопасности методики статистически достоверно не отмечалось увеличения количества геморрагических, инфекционных, ликвородинамических осложнений и симптоматической эпилепсии, а также неблагоприятных функциональных исходов по сравнению с группой контроля.

4. Применение методики пролонгированной интрацестеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила позволяет достичь высокой частоты благоприятных исходов и низких показателей летальности у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени после клипирования аневризм сосудов головного мозга.

Достоверность и обоснованность научных положений

Наличие репрезентативной выборки пациентов, выбранной в соответствии с целью и задачами исследования, тщательный и всесторонний анализ клинико-рентгенологических данных, особенностей лечебно-диагностических подходов, стандартизированная оценка данных, современные методы статистической обработки материала свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Полученные выводы и рекомендации сделаны на основе результатов исследования и полностью соответствуют целям и задачам. Достоверность подтверждается также актом проверки первичного материала.

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследований используются в практической работе 3 нейрохирургического отделения (сосудистая нейрохирургия) ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертации были доложены и обсуждены на: конференциях «Сосудистые эксперты – 2019» (Москва, 17-18 октября 2019г.), «Современные принципы диагностики и лечения нейрохирургических заболеваний» (Москва, 16–20 мая 2022г.), «Актуальные вопросы хирургического лечения геморрагического инсульта» (Москва, 22 марта 2023г.), «Сосудистые эксперты – 2023» (Москва, 6-7 апреля 2023г.); расширенном заседании проблемной комиссии «Сосудистая нейрохирургия» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 20.10.2023 года (протокол № 7/23).

Личный вклад соискателя

Вклад автора заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: в определении целей и задач исследования; в анализе опубликованных ранее работ по теме диссертационного исследования; в лечении пациентов, в том числе участия в нейрохирургических операциях в качестве ассистента; в анализе и научном обосновании полученных результатов, формулировке выводов; в формулировании выводов и практических рекомендаций; в подготовке публикаций результатов диссертационного исследования.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 5 печатных работ, из которых 4 статьи - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Министерства науки и высшего образования России, и 1 глава в монографии.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы и 7 приложений. Она изложена на 150 страницах машинописного текста, иллюстрирована 25 рисунками и 32 таблицами. Список литературы содержит 125 источников, из которых 8 – отечественных и 117 – зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Материалом для диссертационного исследования послужили медицинские данные пациентов НМИЦ нейрохирургии (ретроспективная часть когорты), которые поступили в стационар в остром периоде аСАК с мая 2017 года по декабрь 2018, а также пациенты, которые поступили в стационар в остром периоде аСАК с декабря 2018 года по апрель 2020 года (проспективная часть когорты). У проспективной части пациентов исследование носило характер наблюдательного (неинтервенционного).

Критериями включения в анализ являлись: III–V степень тяжести по шкале Hunt-Hess, выраженность САК по шкале Fisher от 2 до 4 баллов, микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы, проведенное в НМИЦ нейрохирургии не позднее 14 суток с момента аСАК, выполнение в ходе клипирования аневризмы вскрытия lamina terminalis, установки наружного вентрикулярного дренажа, установки цистернального катетера для введения препарата, продолжительность интрацистернальной инфузии более 24 часов с момента операции, наличие информации о проведенных компьютерно-томографических (КТ) исследованиях головного мозга, транскраниальной доплерографии (ТКДГ) или церебральной ангиографии (ЦАГ) при поступлении и в динамике, известный катамнез более 3 месяцев после выписки из стационара.

Указанным критериям соответствовали 40 пациентов, все они были включены в исследование: 21 пациент был включен ретроспективно и 19

пациентов – проспективно.

Средний возраст пациентов в основной группе составил $50 \pm 10,9 / 50,5$ лет, соотношение мужчин к женщинам – 1:1. Срок аСАК на момент операции составил $4,1 \pm 2,8 / 4$ суток. У всех пациентов микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы сопровождалось санацией от сгустков крови базальных арахноидальных цистерн, всем пациентам был установлен наружный вентрикулярный дренаж (НВД), произведено вскрытие lamina terminalis, и в одну из базальных арахноидальных цистерн был установлен дренаж для пролонгированного введения верапамила. Интрацистермальную инфузию проводили в послеоперационном периоде в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

До развития отсроченных осложнений аСАК (ЦВС, отсроченной церебральной ишемии и отсроченного неврологического дефицита) инфузию начали 25 пациентам, на фоне данных осложнений – 15 пациентам. Этапы проведения процедуры отражены на рисунке 1.

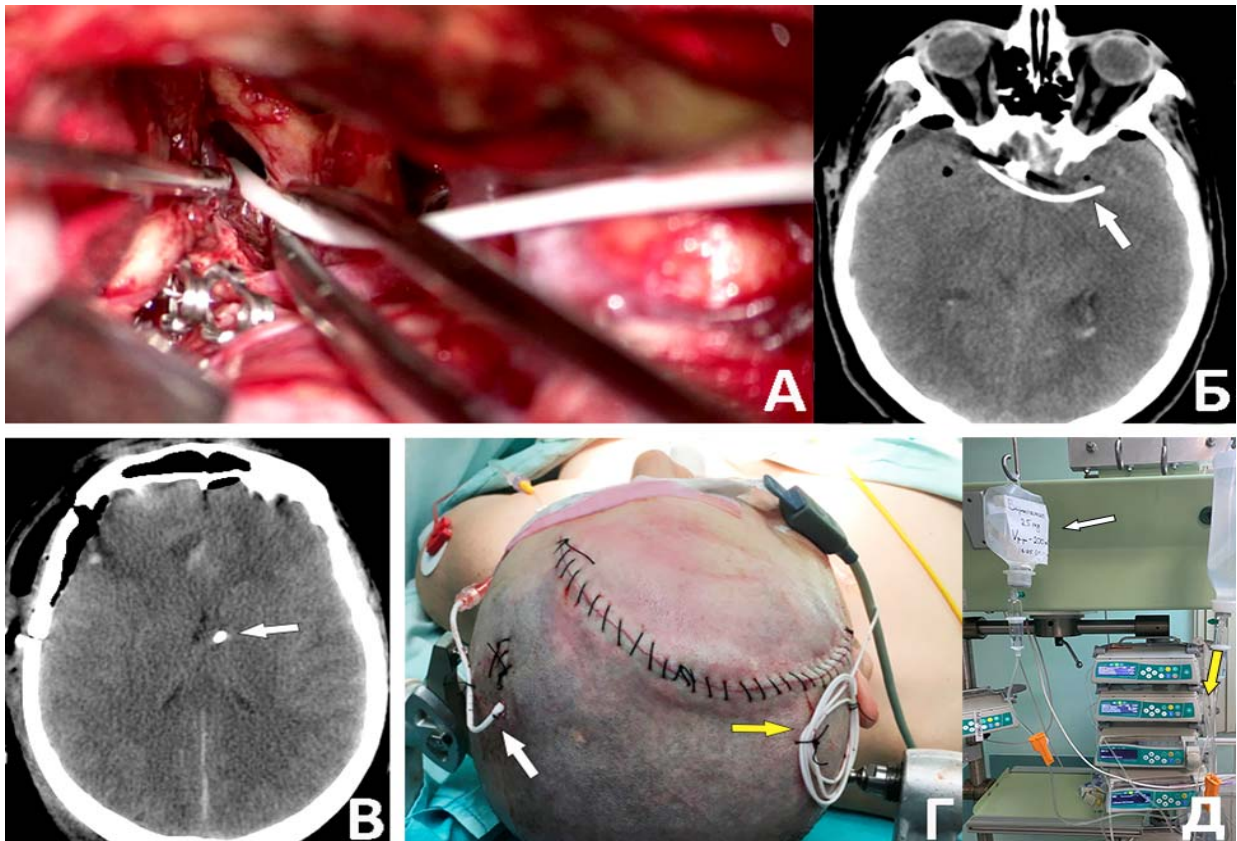


Рисунок 1 – Этапы установки цистернального катетера для проведения пролонгированной интрацистеральной инфузии

Динамику ЦВС оценивали по результатам ТКДГ, а также по данным ЦАГ, если пациенту было показано ее проведение в связи с нарастанием линейной скорости кровотока (ЛСК) >50 см/сек по М1-сегменту СМА за сутки, или невозможностью ТКДГ-мониторинга ЦВС. КТ-исследования проводилась в послеоперационном периоде с целью выявления возможных интракраниальных осложнений и отслеживания их динамики.

Ретроспективная группа контроля была сформирована из медицинских данных пациентов, находившихся на лечении в НМИЦ нейрохирургии с 2011 по 2014 годы. Критериями отбора в ретроспективную группу являлись: тяжесть состояния, соответствовавшая III–V степени по шкале Hunt-Hess, выраженность САК от 2 до 4 баллов по шкале Fisher, микрохирургическое клипирование разорвавшейся аневризмы в НМИЦ нейрохирургии не позднее 14 суток с момента аСАК, отсутствие интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов. Таким образом, в ретроспективную группу вошли 48 пациентов.

Статистическая обработка материала

Для сбора, хранения и управления данными использовалось веб-приложение REDCap. Статистический анализ данных выполнялся с помощью языка статистического программирования R (www.r-project.org, версия 3.6.3) в среде разработки RStudio Server (версия 1.3.1056). Для проверки гипотез о различиях частоты возникновения очагов отсроченной церебральной ишемии, различиях в исходах по шкале исходов Глазго (ШИГ) и различиях частоты осложнений в группах с применением пролонгированной интракраниальной инфузии и ретроспективной группой контроля применяли технологию «псевдорандомизации» (англ. «propensity score matching», PSM), с помощью которой из общей и ретроспективной группы были подобраны подгруппы по 22 пациента по полу, сроку САК на момент операции, оценке по шкале Hunt-Hess и по локализации аневризм. Схема диссертационного исследования представлена на рисунке 2.



РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика режимов интрацистеральной инфузии верапамила

В качестве блокатора кальциевых каналов для интрацистеральной инфузии в основной группе у всех пациентов использовался верапамил. Сразу после оперативного вмешательства и в 1 сутки после операции инфузию начинали 92,5% пациентов (n=37). Начало инфузии приходилось на 5 [3;7] сутки САК, у пациентов без отсроченных осложнений САК (n=25) – на 3 сутки [2;5], у пациентов с данными осложнениями – на 7 сутки [5,5; 8]. Общая длительность курса интрацистеральной инфузии составила $3,7 \pm 1,1 / 4$ суток, курсовая доза верапамила при в составе инфузии – $152,2 \pm 61,1 / 150$ мг, суточная доза верапамила в составе инфузии – $41,7 \pm 9,7 / 44,2$ мг, курсовой

объем интракостеральной инфузии – $806,3 \pm 294,8 / 880$ мл, суточный объем интракостеральной инфузии – $223,5 \pm 62,6 / 220$ мл. Средняя концентрация вводимого раствора составила 0,02% и колебалась от 0,01% до 0,03%.

У 60% пациентов (n=24) интракостеральная инфузия дополнялась интраартериальным введением верапамила для потенцирования эффекта проводимой терапии. Количество процедур составило $2,8 \pm 1,5 / 2,5$ введений, курсовая доза верапамила при интраартериальном введении равнялась $134,8 \pm 106,4 / 100$ мг, доза верапамила за процедуру – $43,9 \pm 16,8 / 43,7$ мг.

Режимы интракостеральной инфузии у пациентов с признаками отсроченных осложнений САК и у пациентов без них на момент начала инфузии носили схожий характер и не имели статистически значимых различий, как и режимы интраартериальной инфузии, в случае ее проведения ($p > 0,05$).

У пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, прибегали к дополнительному интраартериальному введению верапамила в 80,0% случаев (n=12), в то время как у пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции, потенцирование эффекта интракостеральной инфузии требовалось только в 48,0% случаев (n=12). Различия по данному параметру находятся на грани статистической значимости ($p = 0,056$). Также инфузия носила более пролонгированный характер у пациентов, оперированных без признаков отсроченных осложнений САК, поскольку реже прерывалась из-за необходимости транспортировки пациентов на процедуры, в частности, интраартериального введения верапамила ($p = 0,04$).

Динамика неврологического статуса

Наиболее часто у пациентов в раннем послеоперационном периоде выявлялось транзиторное снижение уровня бодрствования (n=31, 77,5%). Нарастание очаговой симптоматики чаще всего носило стойкий характер и сохранялось к моменту выписки (n=13, 32,5%). Стойкий неврологический дефицит был вызван появлением или нарастанием имевшегося ЦВС (n=8, 20,0%) или был обусловлен хирургическими осложнениями (n=5, 12,5%).

Среди пациентов, у которых высшие психические функции (ВПФ) были доступны оценке, отмечалась отрицательная динамика с развитием их стойких расстройств (35,0%), либо данные расстройства сохранялись на дооперационном уровне (37,5%). У пациентов, которым проводились клипирование аневризмы на фоне развившихся отсроченных осложнений САК, достоверно чаще отмечалось нарастание стойкого очагового неврологического дефицита, и очаговая неврологическая симптоматика реже оставалась на дооперационном уровне ($p=0,036$). Статистически значимых различий между подгруппами по выраженности угнетения сознания и нарушений ВПФ отмечено не было ($p > 0,05$).

Нарастание неврологической симптоматики трактовалось как появление нового отсроченного неврологического дефицита, связанного с прогрессией ЦВС, у 5 пациентов (12,5%). Из них у 2 пациентов на момент оперативного вмешательства не было выявлено признаков отсроченных осложнений САК (5%), и 3 пациента были ранее прооперированы на фоне отсроченных осложнений САК (7,5%). Таким образом, общее количество пациентов с отсроченным неврологическим дефицитом в послеоперационном периоде равнялось 15 (37,5%). Изменений неврологического статуса, которые можно было бы объяснить проявлениями токсического воздействия верапамила на ЦНС в используемых концентрациях, в основной группе пациентов не наблюдалось.

Динамика по данным КТ-исследований головного мозга

По данным КТ-исследований в динамике появление или нарастание отека головного мозга встречалось наиболее часто. Отек мозга нарастал у пациентов преимущественно в ранние сроки после клипирования аневризмы: сразу после оперативного вмешательства новый отек был зарегистрирован на КТ-исследованиях у 6 пациентов (15,0%), в первые сутки после операции – у 5 пациентов (12,5%), и во вторые сутки после операции – у 7 пациентов (17,5%).

Послеоперационные гематомы, потребовавшие ревизии, возникли у 4 пациентов (10,0%).

Всего нарастание церебральной ишемии в послеоперационном периоде отмечалось у 13 пациентов (32,5%). У 4 пациентов (10,0%) появление новых ишемических очагов трактовалось как отсроченная церебральная ишемия на фоне ЦВС. Большинство пациентов с новыми очагами отсроченной ишемии (n=3, 7,5%), были оперированы на фоне отсроченных осложнений САК, что объясняется прогрессией данных осложнений. Среди пациентов без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции и начала интракостеральной инфузии был отмечен 1 случай возникновения очагов отсроченной ишемии (2,5%), которая развилась у пациента, находившегося в крайне тяжелом состоянии ввиду развития выраженной системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности. При сравнении частоты возникновения новых очагов отсроченной ишемии у данных категорий пациентов (без учета выявленных очагов ишемии на дооперационном этапе) статистически значимых различий по данному параметру получено не было ($p>0,05$). При анализе общего количества случаев отсроченной ишемии, с учетом выявленных на дооперационном этапе (n=6, 15%), их число статистически значимо преобладало у пациентов, которым начинали интракостеральную инфузию на фоне отсроченных осложнений САК ($p<0,05$).

Признаки постгеморрагической гидроцефалии были выявлены у 10,0% пациентов после прекращения интракостеральной инфузии и удаления НВД.

Динамика церебрального вазоспазма по данным ТКДГ и ЦАГ

Мониторинг ЦВС производился одним из 3 способов: мониторинг по данным ТКДГ (n=12, 30,0%), мониторинг по данным ЦАГ (n=8, 20,0%) и комбинированный мониторинг по данным ТКДГ + ЦАГ (n=20, 50,0%). Таким образом, скоростные показатели ТКДГ в динамике были проанализированы у 80,0% пациентов в основной группе (n=32).

На фоне проведения инфузии у пациентов отмечалась общая тенденция к повышению ЛСК, что соответствовало закономерному течению острого периода САК. Максимальные значения систолической ЛСК в М1-сегменте слева в общей группе пациентов составили справа 230,0 [171,0;296,0] см/сек,

слева – 200,0 [156,3;270,0] см/сек. При сравнении значений систолической ЛСК в М1-сегменте СМА у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и пациентов, у которых на момент операции и начала интракостеральной инфузии данных осложнений не отмечалось, было выявлено преобладание ЛСК в М1-сегменте справа ($p=0,002$), и тенденция к повышению ЛСК слева ($p=0,065$), что свидетельствует о более выраженном течении ЦВС у первой категории пациентов. Динамика ЛСК до операции и в послеоперационном периоде отражена на рисунке 3.

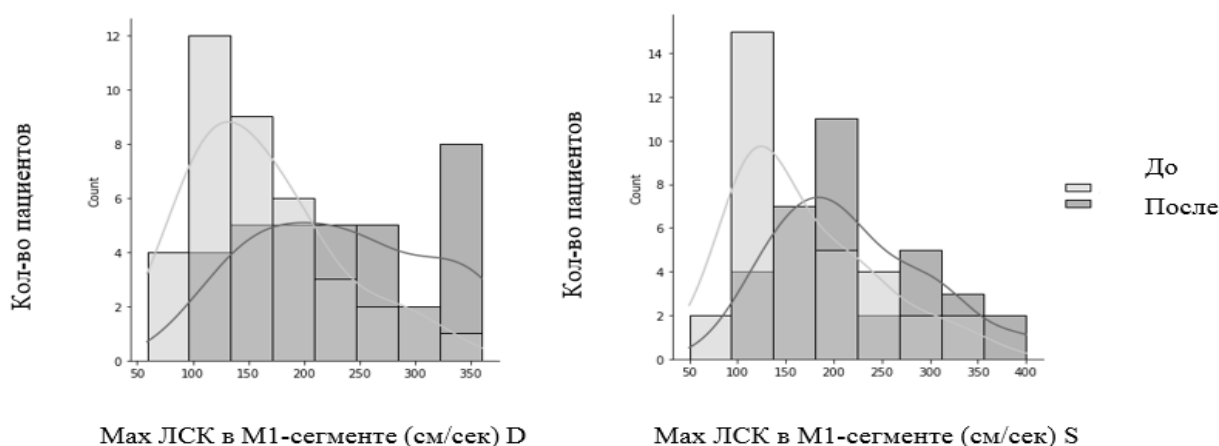


Рисунок 3 – Гистограммы для правосторонних (D) и левосторонних (S) измерений ЛСК в М1-сегменте СМА в основной группе пациентов до и после операции. Отмечается значительное повышение скоростных показателей после операции на фоне проводимой интракостеральной инфузии, связанное с течением острого периода САК

Показатели ЛСК были также сгруппированы по степени ЦВС (Рисунок4).

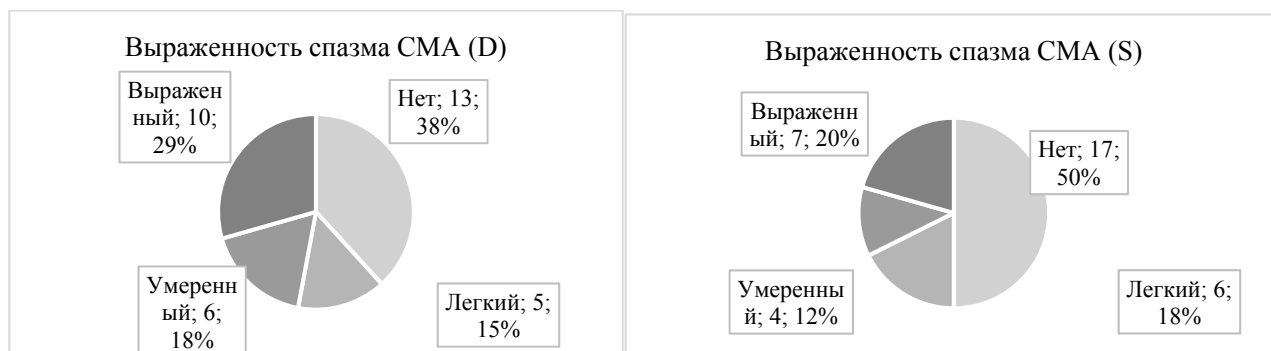


Рисунок 4 – Диаграммы выраженности ЦВС в послеоперационном периоде в М1-сегменте СМА. Категории выраженности ЦВС: нет (<200 см/сек), легкий (200–250 см/сек), умеренный (250–300 см/сек), выраженный (>300 см/сек)

Степень спазма была достоверно более выражена у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p=0,026$ для правосторонних измерений).

Церебральная ангиография

ЦАГ в послеоперационном периоде была выполнена 28 пациентам (70,0%): оценивались наличие ЦВС, локализация, выраженность и распространенность.

Всего ангиографический ЦВС выявлялся у 23 (82,1%) из 28 обследованных пациентов. Максимальная выраженность спазма соответствовала «легкой» у 5 пациентов (17,9%), «умеренной» – у 12 (42,9%), и «выраженной» – у 6 (21,3%). Умеренный и выраженный ЦВС достоверно преобладал среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК ($p<0,05$). У пациентов, которым производилось оперативное вмешательство и начало интрацистеральной инфузии до развития отсроченных осложнений САК, чаще встречался легкий спазм, или спазм отсутствовал вовсе ($p=0,006$).

ЦВС чаще встречался у молодых пациентов ($p=0,013$), также имелась тенденция к снижению выраженности спазма с возрастом. Односторонний спазм встречался у 10 пациентов (35,7% от всех обследованных), двусторонний – у 13 пациентов (46,4%). ЦВС был представлен во всех артериальных бассейнах, включая основную артерию. Наиболее часто он встречался в бассейнах средней мозговой (СМА) и передней мозговой (ПМА) артерий.

ЦВС наиболее часто встречался в нескольких артериальных сегментах. Их количество преобладало при выраженном спазме ($p=0,006$). Взаимосвязь количества интраоперационно санированных цистерн и выраженности спазма была слабая и статистически не значимая ($r=-0,134$, $p=0,379$).

Признаки дистального ЦВС были выявлены у 10 пациентов (35,7% от числа пациентов, которым была выполнена ЦАГ): у 3 - без признаков отсроченных осложнений САК на момент операции, и у 7 - с данными осложнениями. Дистальный характер ЦВС отмечался только у 5 пациентов с

умеренной степенью ЦВС, и у 5 пациентов – с выраженной. Среди 10 пациентов с дистальным ЦВС у 5 отмечалось формирование очагов отсроченной ишемии; таким образом у 83,3% пациентов с отсроченной ишемией выявлялся дистальный ЦВС. Была отмечена взаимосвязь между развитием дистального спазма и возникновением очагов отсроченной церебральной ишемии ($p < 0,05$).

У 9 пациентов выявлялось расширение проксимальных участков артерий при относительно более дистальном характере вазоспазма (32,1% от всех обследованных, 39,1% от пациентов с ангиографически подтвержденным ЦВС), что может быть объяснено локальной вазодилатацией в пределах цистерны при интрацистернальной инфузии раствора верапамила.

Оценка функциональных исходов при выписке и в катамнезе

Средний срок выписки пациентов из стационара в основной группе составил $20,5 \pm 10$ суток. Катамнез был собран у 100,0% пациентов. Медиана сбора катамнеза составила 365 [196,5; 517] суток. Минимальный срок катамнеза составил 75 суток, максимальный – 814 суток. Функциональные исходы оценивались по модифицированной шкале Рэнкина (МШР), а также по шкале исходов Глазго (ШИГ). Оценка по ШИГ (шкале исходов Глазго) в дальнейшем использовалась для сравнения с контрольной группой пациентов. На рисунке 5 отражено сравнение функциональных исходов при выписке и в катамнезе в основной группе пациентов.

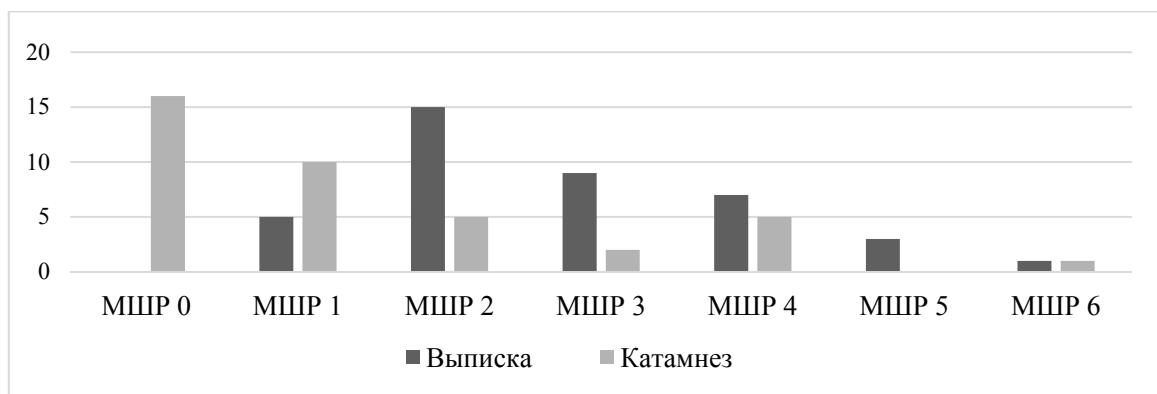


Рисунок 5 – Оценка исходов лечения пациентов на момент выписки и в катамнезе по модифицированной шкале Рэнкина (МШР)

При сравнении исходов при выписке и в катамнезе в общей группе пациентов исходы по МШР и ШИГ статистически значимо отличались в сторону улучшения исходов в катамнезе ($p < 0,001$ в обоих случаях). Также улучшение исходов наблюдалось у пациентов без отсроченных осложнений САК на момент хирургического вмешательства и начала интракостеральной инфузии (значимо снизилась оценка по МШР ($p = 0,001$) и ШИГ ($p = 0,001$)) и у пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК (аналогичное улучшение по МШР ($p = 0,005$) и ШИГ ($p = 0,01$)).

Особенности неврологического статуса при выписке и в катамнезе

Очаговая симптоматика при выписке наблюдалась у 16 пациентов (42,1%), и в катамнезе она сохранилась только у 11 пациентов (28,9%) ($p = 0,074$). Количество пациентов с очаговым дефицитом среди пациентов, которым оперативное вмешательство и начало инфузии производилось без признаков отсроченных осложнений САК, на момент выписки и в катамнезе составило 8 (34,8%) и 7 (30,4%) соответственно. Статистически значимой разницы в количестве пациентов с очаговым дефицитом на момент выписки и в катамнезе у данной категории пациентов не было отмечено ($p = 1,0$). Среди пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, на момент выписки очаговый дефицит наблюдался у 8 пациентов (53,3%), в катамнезе – у 4 (26,7%). Статистически значимых различий по данному параметру при выписке и в катамнезе также выявлено не было ($p = 0,134$).

Доля пациентов с нарушениями ВПФ на момент выписки составила 67,5% ($n = 27$): из них ранее оперативное вмешательство и начало интракостеральной инфузии производились без признаков отсроченных осложнений САК 16 пациентам (64,0% среди данной категории пациентов), и на фоне отсроченных осложнений САК – 11 пациентов (73,3% среди данной категории пациентов). В катамнезе доля таких пациентов снизилась до 45,0% ($n = 18$), из которых к первой категории относились 12 пациентов (50,0% среди данной категории пациентов) и ко второй – 6 пациентов (40,0% среди данной категории пациентов). Значимых различий между ними на момент выписки

($p=1,0$) и в катамнезе ($p=0,493$) получено не было. Таким образом, в общей группе пациентов наблюдалась тенденция к регрессу очаговой симптоматики и нарушений ВПФ в катамнезе. Статистически значимой разницы по данным показателям между пациентами, у которых на момент оперативного вмешательства и начала интракостеральной инфузии не было выявлено отсроченных осложнений САК и пациентами, у которых присутствовали данные осложнения, не наблюдалось ($p>0,05$).

Анализ осложнений

При клиническом разборе осложнений были рассмотрены интракраниальные гематомы, потребовавшие ревизии, выраженный отек головного мозга; послеоперационный менингит и прочие интракраниальные инфекционные осложнения, артериальная гипотензия на фоне интракостеральной инфузии верапамила, развитие эписиндрома, ишемические осложнения (в т.ч. формирование отсроченной церебральной ишемии), гидроцефалия, потребовавшая имплантации вентрикулоперитонеального шунта. Всего указанные осложнения возникли у 11 пациентов в основной группе (27,5%).

Послеоперационные гематомы, потребовавшие ревизии, возникли у 4 пациентов (10,0%). Все гематомы были удалены пациентам в экстренном порядке.

Выраженный отек вещества мозга отмечался по результатам КТ-исследований в послеоперационном периоде у 14 пациентов (35,0%). Подтвержденная бактериальная инфекция ЦНС (менингит) была выявлена у 1 пациентки (2,5%).

Артериальная гипотензия в послеоперационном периоде отмечалась у 2 пациентов (5,0%): у 1 пациента эпизод гипотензии возник в первые сутки после операции и послужил причиной прекращения интракостеральной инфузии на двое суток, и у 1 пациентки развилась стрессовая кардиомиопатия, что привело к гипотензии, однако интракостеральная инфузия верапамила у пациентки была продолжена, что не привело к ухудшению состояния. Эпилептический

синдром на фоне введения верапамила развился у двух пациенток (5,0%), в дальнейшем эпилептические приступы, которые, согласно данным анамнеза, более не повторялись.

Нарастание церебральной ишемии в послеоперационном периоде было отмечено у 13 пациентов (32,5%). У 8 пациентов ишемические осложнения были связаны с нарушением кровоснабжения в мелких артериях с формированием ограниченных очагов ишемии (20,0%). В частности, у 5 пациентов ишемические очаги наблюдались в области подкорковых ядер (12,5%). У 3 пациентов ишемические очаги ишемии выявлялись в медиальных отделах затылочных долей и были связаны с компрессией ЗМА в результате перенесенной дислокации головного мозга (7,5%). Появление новых очагов отсроченной ишемии отмечалось у 4 пациентов (10,0%): у 3 пациентов, оперированных на фоне отсроченных осложнений САК, и у 1 пациента, оперированного до развития данных осложнений. При этом общее количество пациентов с очагами отсроченной ишемии составило 6 (15,0%). Отсроченная ишемия носила распространенный характер и проявлялась массивными сливными очагами ишемии у 2 пациентов (5,0%), у остальных пациентов она носила характер одиночных очагов.

Хроническая постгеморрагическая гидроцефалия развилась у 5 пациентов (12,5%). Всем пациентам было выполнено вентрикулоперитонеальное шунтирование. Медиана срока проведения ВПШ составила 78 суток.

Для оценки безопасности методики пролонгированной интрацестеральной инфузии верапамила было произведено сравнение исходов у пациентов в исследуемой группе и ретроспективной группах, а также произведено сравнение частоты развития осложнений и очагов отсроченной церебральной ишемии. Для сравнения частоты развития отсроченной ишемии по данным КТ из обеих групп при анализе были исключены пациенты, которые имели на момент поступления в стационар очаги отсроченной ишемии. До проведения PSM исследуемая и ретроспективная группы пациентов статистически значимо различались по таким параметрам как локализация

аневризмы за счет увеличения количества пациентов с аневризмами ПМА-ПСА в исследуемой группе ($p=0,003$), размер аневризмы ($p<0,001$), наличие наружного вентрикулярного дренажа ($p<0,05$) и сторона хирургического доступа ($p=0,024$). На грани статистической значимости находились различия по сроку САК на момент клипирования аневризмы ($p=0,061$), что отражает ранее существовавшую тенденцию откладывать хирургическое вмешательство на аневризме при развившемся ЦВС. Далее был произведен подбор в группах по половой принадлежности, сроку САК на момент операции, оценке по шкале Hunt-Hess и по локализации аневризмы, после чего обе группы насчитывали по 22 пациента. Значимой разницы в исходах, летальности и частоте формирования очагов отсроченной ишемии при сравнении групп получено не было ($p>0,05$).

Частота развития осложнений в ретроспективной и основной группах была оценена у всех пациентов, включая пациентов с очагами отсроченной ишемии. До проведения псевдорандомизации группы статистически значимо различались количеством послеоперационных гематом в сторону увеличения их числа в исследуемой группе ($p=0,039$). При сравнении частоты прочих типов осложнений в группах статистически достоверных различий получено не было ($p>0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика пролонгированной интрацистеральной инфузии блокаторов кальциевых каналов показана пациентам в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга.

2. Несмотря на повышение скоростных показателей церебрального кровотока на фоне пролонгированной интрацистеральной инфузии верапамила ($p<0,05$), наблюдалась тенденция снижения выраженности и распространенности церебрального вазоспазма, а также снижения частоты отсроченного неврологического дефицита в тех случаях, когда

продолгованную интрацестернальную инфузию начинали до развития церебрального вазоспазма ($p < 0,05$).

3. Отсроченная церебральная ишемия на фоне продолгованной интрацестернальной инфузии верапамила была выявлена у 10% пациентов ($n=4$), при этом наиболее часто очаги отсроченной ишемии возникали у пациентов, которым начинали инфузию на фоне уже развившегося церебрального вазоспазма ($n=3$, 7,2%) по сравнению с пациентами, которым начинали инфузию до его появления ($n=1$, 2,5%). Эффективность методики в отношении профилактики отсроченной церебральной ишемии требует дальнейшего изучения на большем клиническом материале.

4. Продолгованная интрацестернальная инфузия позволила избежать дополнительного интраартериального введения верапамила у 40% ($n=16$) пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени. У 60% пациентов ($n=24$) потребовалось интраартериальное введение верапамила, в том числе, для лечения дистального вазоспазма. Использование данного метода в качестве самостоятельного (без потенцирования интраартериальным введением вазодилататоров) требует дальнейшего изучения.

5. Статистически достоверно не отмечено увеличения геморрагических, инфекционных, ликвородинамических осложнений и симптоматической эпилепсии, а также неблагоприятных функциональных исходов по сравнению с группой контроля при применении методики продолгованной интрацестернальной инфузии блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила у пациентов в состоянии Hunt-Hess III–V степени в остром периоде аневризматического САК после клипирования аневризм сосудов головного мозга ($p > 0,05$).

6. Отдаленные функциональные исходы у большинства пациентов ($n=31$, 79,4%) оценивались как благоприятные (0–2 балла по МШР). Летальность, связанная с церебральной ишемией, составила 2,5% ($n=1$), что является достаточно низким показателем для пациентов, оперированных в состоянии Hunt-Hess III–V степени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пролонгированную интрацистермальную инфузию блокаторов кальциевых каналов с использованием верапамила в качестве лекарственного препарата рекомендуется начинать в максимально ранние сроки после клипирования аневризмы сосудов головного мозга, наиболее предпочтительно – до развития церебрального вазоспазма.

2. При проведении пролонгированной интрацистермальной инфузии верапамила средняя суточная доза препарата составляет $41,7 \pm 9,7$ мг, средний суточный объем инфузии – $223,5 \pm 62,6$ мл.

3. Продолжительность интрацистермальной инфузии не должна превышать 5 суток в связи с возможным риском инфекционных осложнений. В случае длительных перерывов в инфузии (>1 суток) рекомендовано удаление цистермального катетера.

4. Введение препарата предпочтительно осуществлять через инфузомат в связи с возможностью точного контроля скорости и объема вводимого раствора.

5. При подозрении на дисфункцию наружного вентрикулярного дренажа для исключения риска повышения внутричерепного давления на фоне проведения инфузии рекомендовано прекращение интрацистермальной инфузии до того момента, пока врач не убедится, что наружный вентрикулярный дренаж функционирует исправно и риск нарастания внутричерепного давления исключен.

6. Использование игл Туохи для подкожного туннелирования интрацистермального катетера позволяет избегать частого развития ликвореи из области контрапертуры.

7. При доплерографическом мониторинге церебрального вазоспазма рекомендуется ежедневно анализировать динамику средней скорости кровотока в М1-сегментах СМА и индекс Линдегаарда вместо систолической линейной скорости кровотока.

8. В настоящее время методика пролонгированной интрацистермальной

инфузии верапамила не рекомендована для применения в клинической практике в качестве самостоятельного способа лечения церебрального вазоспазма. При суточном приросте ЛСК > 50 см/сек рекомендуется рассмотреть возможность интраартериального введения блокаторов кальциевых каналов для потенцирования антиспазматического эффекта интрацистеральной инфузии.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Интрацистеральное введение верапамила для профилактики и лечения вазоспазма у больных после микрохирургического лечения аневризм сосудов головного мозга в остром периоде кровоизлияния / Ю.В. Пилипенко, **М. Д. Варюхина**, Ш. Ш. Элиава, О. Б. Белоусова, И. А. Савин, D.N. Okishev, К. Г. Микеладзе, О. Д. Шехтман, А. С. Хейреддин, А. Н. Коновалов, В. А. Горожанин, А. М. Спиру, Н. В. Курдюмова, Т. Ф. Табасаранский, А. И. Баранич, Е. В. Виноградов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2019. – Т. 83 – № 4 – 18–32с.

2. Хирургическое лечение больных с аневризмами сосудов головного мозга в острой стадии разрыва: динамика результатов за 2006 — 2018 гг. / Ш.Ш. Элиава, О.Б. Белоусова, Ю. В. Пилипенко, А.С. Хейреддин, Д.Н. Окишев, О.Д. Шехтман, К.Г. Микеладзе, А. Н. Коновалов, А.А. Абрамян, **М.Д. Варюхина**, Н.В. Курдюмова, Т.Ф. Табасаранский, А.И. Баранич, С.Б. Яковлев // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2019. – № 5 – 5–13с.

3. Анализ результатов хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния у пациентов со степенью тяжести Hunt—Hess IV—V в ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» за 2006—2020 гг / Ш.Ш. Элиава, Ю.В. Пилипенко, О.Б. Белоусова, Г.И. Гвазава, Ф.В. Гребенев, А.Н. Коновалов, К.Г. Микеладзе, **М.Д. Варюхина** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2023. – Т. 6 – 6–14с.

4. Микрохирургическое лечение аневризм позвоночных и задне-нижних

мозжечковых артерий: хирургические доступы, варианты выключения, результаты / Ш.Ш. Элиава, Ю. В. Пилипенко, О.Д. Шехтман, А. С. Хейреддин, Д.Н. Окишев, А.Н. Коновалов, А.М. Спиру, С.А. Кисарьев, В.А. Горожанин, **М.Д. Варюхина** // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко – 2019. – Т. 4 – 5–17с.

5. Хирургическое лечение аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния. Под ред. Ш.Ш. Элиава / Ш.Ш. Элиава, О.Д. Шехтман, Т.Ф. Табасаранский, Д.Н. Окишев, И.Н. Пронин, Ю.В. Пилипенко, К.Г. Микеладзе, Н.В. Курдюмова, А.Н. Коновалов, **М.Д. Варюхина**, А.А. Абрамян, С.Б. Яковлев – Москва, 2019. Вып. Издательство ИП «Т.А. Алексеева» Москва, ISBN 978–5–905221–22–4, 232 с.

Список сокращений

PSM – propensity score matching

аСАК – аневризматическое субарахноидальное кровоизлияние

ВПФ – высшие психические функции

ВПШ – вентрикулоперитонеальное шунтирование

ВСА – внутренняя сонная артерия

КТ – компьютерная томография

ЛСК – линейная скорость кровотока

МШР – модифицированная шкала Рэнкина

НВД – наружный вентрикулярный дренаж

ПМА – передняя мозговая артерия

ПСА – передняя соединительная артерия

САК – субарахноидальное кровоизлияние

СМА – средняя мозговая артерия

ТКДГ – транскраниальная доплерография

ЦАГ – церебральная ангиография

ЦВС – церебральный вазоспазм

ШИГ – шкала исходов Глазго