

КОКШИН
АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

СИНДРОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ ПОСЛЕ
РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОВ С
АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

14.01.18 – нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2019

Работа выполнена ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ на кафедре неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Данилов Валерий Иванович

Официальные оппоненты: Лукшин Василий Андреевич
доктор медицинских наук, доцент, старший научный
сотрудник ФГАУ «Национальный медицинский
исследовательский центр нейрохирургии им. Ак.
Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Чечулов Павел Валерьевич
Кандидат медицинских наук, руководитель отдела
нейрохирургии ГБУ «Санкт-Петербургский научно-
исследовательский институт им. И.И. Джанелидзе»

Ведущая организация: ГБУ «Научно-исследовательский институт скорой
помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента
здравоохранения г. Москвы»

Защита состоится « ____ » _____ 20__ г. в ____ час на заседании
диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации (191104, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, дом 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского
научно-исследовательского нейрохирургического института им. проф. А.Л.
Поленова

Автореферат разослан « ____ » _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В связи с ростом заболеваемости инсультом все более важной становится его профилактика. Около 80% инсультов – ишемические, две трети из них связаны со стенозирующими и окклюзирующими поражениями внутренних сонных артерий (Гусев Е.И. и соавт., 2003; Антонов Г.И. и соавт., 2014). Разработаны медикаментозные и хирургические методы профилактики ишемических инсультов. Хирургические методы можно разделить на две группы: реконструктивные вмешательства на сонных артериях на уровне шеи (каротидная эндартерэктомия - КЭАЭ и стентирование внутренней сонной артерии) и операции реваскуляризации головного мозга (наложение экстра-интракраниального микроанастомоза - ЭИКМА). По данным литературы (Савелло А.В. и соавт., 2015; Свистов Д.В. и соавт., 2008; многоцентровых исследований: NASCET, CREST, ECST и проч.) доказана эффективность реконструктивных операций на ВСА для профилактики инсульта. Изучается эффективность реваскуляризирующих операций, совершенствуется их техника (Д.Ю. Усачев и соавт., 2012; Лукшин В.А., 2019; Лукьянчиков В.А., 2019; Кривошапкин А.Л. и соавт., 2015; Чечулов П.В. и соавт., 2015, исследования COSS, Jet). Одно из осложнений реконструктивных и реваскуляризирующих операций - синдром церебральной гиперперфузии. Он представляет собой симптомокомплекс увеличения кровотока в бассейне стенозированной или окклюзированной артерии после реконструкции или реваскуляризации, которое превышает метаболические потребности головного мозга. Клинические проявления этого синдрома обычно характеризуются триадой симптомов: неврологическим дефицитом, эпилептическими припадками, ипсилатеральной головной болью, отсутствующей ранее; кроме того могут присутствовать транзиторные психические нарушения и угнетение сознания.

Синдром церебральной гиперперфузии подробно описан у пациентов после реконструктивных операций на внутренних сонных артериях, также после реваскуляризации головного мозга при болезни мойя-мойя. Важным фактором риска развития синдрома церебральной гиперперфузии согласно этим данным является нарушение цереброваскулярной реактивности. Синдром церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга при атеросклеротической окклюзии внутренней сонной артерии изучен недостаточно.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеется большое число публикаций о синдроме церебральной гиперперфузии после реконструктивных операций на сонных артериях, в том числе отечественных (А.Ю. Беляев и соавт., 2011), реваскуляризации при болезни мойя-мойя, но количество публикаций о синдроме церебральной гиперперфузии после реваскуляризации при атеросклеротической окклюзии внутренней сонной артерии мало. Нет подробного описания клинической картины и особенностей церебральной гемодинамики в периоперационном периоде у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии после реваскуляризации головного мозга. Остается нерешенным вопрос о факторах, оказывающих влияние на развитие СЦГ после реваскуляризации головного мозга у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии (Лукшин В.А. и соавт., 2018; Kuroda S. и соавт., 1994; Stiver S.I. и соавт., 2002; Kim J.E. и соавт., 2008; Yamaguchi и соавт., 2010; Bai W.J. и соавт., 2012; Hayashi K. и соавт., 2012; Dumont A.S. и соавт., 2012). Это обстоятельство обосновывает высокую научную и практическую значимость изучения синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга при атеросклеротической окклюзии внутренней сонной артерии, что послужило основной мотивацией для проведения данного диссертационного исследования.

Цель исследования

Улучшить диагностику синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга у пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза путём изучения частоты встречаемости, особенностей клинических проявлений и факторов риска.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических проявлений и частоту синдрома церебральной гиперперфузии у пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза после реваскуляризации головного мозга.

2. Оценить значения параметров мозгового кровотока в больших полушариях, цереброваскулярную реактивность средних мозговых артерий у пациентов с односторонней атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии перед операцией реваскуляризации головного мозга по данным транскраниальной доплерографии и КТ-перфузии.

3. Разработать прогностическую модель вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии у пациентов с односторонней атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии.

Научная новизна результатов исследования

Уточнена частота синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии.

Изучена клиническая картина СЦГ после реваскуляризации головного мозга у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии. Показано, что в клинической картине преобладают очаговый неврологический дефицит и изменения сознания.

Расширены представления о факторах риска развития синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга при односторонней окклюзии внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлена статистически значимая связь между средним временем прохождения контрастного вещества на стороне окклюзии и значением межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества при дооперационном перфузионном исследовании и развитием синдрома церебральной гиперперфузии.

Построена математическая модель для прогноза вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга у пациентов с односторонней окклюзией ВСА атеросклеротического генеза.

Уточнена клиническая картина синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга у пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза.

Методология исследования

Методология, использованная в проведенной работе, базируется на теоретических и практических основах нейрохирургии, включающих основные принципы диагностики и лечения пациентов с окклюдующими поражениями внутренних сонных артерий, применяемых в отечественных и зарубежных клиниках. Объект исследования - пациенты с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза, которым выполнена реваскуляризация головного мозга в условиях нейрохирургического отделения

ГАУЗ МКДЦ за период 2008-2016 годы. Предмет исследования - пол, возраст, клинические проявления до и после операции, дооперационные показатели экстракраниального дуплексного сканирования, транскраниальной доплерографии до и после операции, данные КТ-перфузии, полученные до и после операции.

Исследование когортное, ретроспективное и проспективное. Соблюдены принципы доказательной медицины. Полученные результаты проанализированы с помощью современных методов статистической обработки данных.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Синдром церебральной гиперперфузии после ревазуляризации головного мозга при окклюзии внутренней сонной артерии является клинически значимым осложнением, частота в исследуемой группе составила 23,36%.

2. Характерные клинические проявления СЦГ у пациентов с односторонней окклюзией ВСА атеросклеротического генеза после ревазуляризации головного мозга - очаговый неврологический дефицит и нарушения сознания (угнетение сознания и/или психомоторное возбуждение) в 59,38% наблюдений. Клиническая картина СЦГ проявляется в первые сутки после операции в 84,38% наблюдений и в большинстве наблюдений сохраняется до семи суток (81,25%).

3. Значимыми факторами риска развития синдрома церебральной гиперперфузии после ревазуляризации головного мозга статистически достоверно являлись значения среднего времени прохождения контрастного вещества на стороне окклюзии $7,08 \pm 1,29$ с. ($p=0,006$) и его межполушарной асимметрии $43,61 \pm 24,21\%$ ($p=0,0328$) перед операцией (по данным КТ-перфузии головного мозга).

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов проведенного исследования подтверждена достаточным количеством используемых современных методов диагностики. Использованные методы статистической обработки данных соответствуют современным требованиям, а их результаты отличаются высокой степенью достоверности. Научные выводы и практические рекомендации основаны на достоверных результатах, представленных в таблицах и иллюстрированы качественными рисунками.

Материалы диссертации доложены и обсуждены на Российско-японском нейрохирургическом симпозиуме (Казань, 2016), конференции «Белые цветы»

(Казань, 2017 и 2018 гг.), I российско-китайском конгрессе нейрохирургов (Уфа, 2017), Четвертой Всероссийской (с международным участием) научно-практической конференции «Бехтеревские чтения - 2018 (Казань, 2018), XVII Всероссийской научно-практической конференции "Поленовские чтения" (С.-Петербург, 2018 г.).

Личный вклад автора в получении результатов

Автор сформулировал цель и задачи исследования, самостоятельно собрал и изучил данные литературы, составил программу исследования, выполнил сбор и обработку материалов, провел их обобщение и анализ полученных результатов. Вклад соискателя в сбор статистического материала – 100%, в статистическую обработку материала – 80%, в обобщение и анализ результатов исследования – 100%.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в клиническую практику нейрохирургического отделения ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр» г. Казань, а также используются в учебно-педагогической деятельности кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС Казанского государственного медицинского университета.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, заключения и практических рекомендаций. Работа содержит 26 таблиц и 49 рисунков. Список литературы содержит 126 источников, из них 21 отечественный, 105 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Критериями включения пациентов в исследование были:

1. Односторонняя окклюзия ВСА на экстракраниальном уровне
2. Атеросклеротический генез окклюзии
3. Проведенная операция реваскуляризации головного мозга

Критериям включения соответствовало 137 пациентов, которым за период с 2008 г. по 2016 г. в нейрохирургической клинике ГАУЗ МКДЦ (г. Казань) при

атеросклеротической окклюзии ВСА, вызывающей перфузионный дефицит I-II по W.J. Powers, была проведена операция реваскуляризации головного мозга.

72 пациента включены в ретроспективную группу, 65 - в проспективную группу.

У всех пациентов анализировались данные о возрасте, наличии инсульта в анамнезе, степени стеноза контралатеральной ВСА, количестве анастомозов с ветвями ПВА, регионе кровоснабжения реципиентной артерии, результатах визуализации и неврологическом статусе в послеоперационном периоде.

В проспективной группе дополнительно проводили:

1. Измерения линейной скорости кровотока (ЛСК) по M1, M2 сегментам СМА до и после нагрузочных проб: гиперкапнической, гипокапнической (по результатам транскраниальной доплерографии). Рассчитывали показатели реактивности на гиперкапнию, гипокапнию, индекс вазомоторной реактивности (ИВМР);

2. Измерения следующих параметров кровотока в больших полушариях:

- 1) - средней объёмной скорости мозгового кровотока (СВФ, мл/100г/мин);
- 2) - среднего времени прохождения контрастного вещества (МТТ, секунды);
- 3) - объема циркулирующей крови в 100 г вещества мозга (СВV, мл/100 г);
- 4) - межполушарной асимметрии СВФ, %;
- 5) - межполушарной асимметрии СВV, %;
- 6) - межполушарной асимметрии МТТ, %.

В послеоперационном периоде проводили следующие исследования:

1. Для подтверждения функционирования ЭИКМА:

- 1) КТ-ангиографию с реконструкцией;
- 2) Церебральную ангиографию;
- 3) МРТ в режиме 3D-TOF;
- 4) ТКДС;

2. Для исключения ишемии головного мозга:

- 1) КТ головного мозга;
- 2) МРТ головного мозга в режимах T1, T2, DWI;
- 3) КТ-перфузию головного мозга.

Для установления диагноза синдрома церебральной гиперперфузии использовались следующие критерии:

1. Клинические:

- 1) усугубление неврологического дефицита (в том числе транзиторное);

- 2) количественные и качественные нарушения сознания;
 - 3) впервые развившиеся эпилептические припадки
2. Инструментальные:
- 1) увеличение значений CBF, CBV и уменьшение MTT по данным измерения перфузии (по данным КТ-перфузии головного мозга);
 - 2) отсутствие ишемии и/или оболочечного кровоизлияния, или кровоизлияния, вызванного несостоятельностью швов анастомоза, которые могли бы привести к возникновению симптомов, схожих с симптомами синдрома церебральной гиперперфузии.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ "R" (RFoundation), Statistica 10 (Statsoft) и "Excel 2010" (Microsoft). Для анализа распределения признаков применяли критерий Хи-квадрат. Различия между двумя независимыми группами анализировали с помощью критерия Уилкоксона-Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента, выполнен Рос-анализ. Результаты представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение и вероятностное отношение с 95% достоверным интервалом. Уровень значимости составляет 0,05 для каждого статистического анализа. Статистический анализ полученных данных проведен совместно с Лабораторией биомедицинской информатики ФГАУ «ННПЦН им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включено 137 пациентов, среди них 126 (91,2% мужчин) и 11 (8,1%) женщин. Возраст пациентов составил 38-77 лет, средний возраст $58,7 \pm 7,5$ лет. Мужчины в возрасте 38-77 лет, средний возраст $58,5 \pm 7,6$ лет. Возраст женщин 51-74 года, средний возраст составил $60,5 \pm 6,6$ лет.

Инсульт на стороне окклюзии в анамнезе был у 104 пациентов.

Частота синдрома церебральной гиперперфузии.

В нашей серии наблюдений СЦГ был диагностирован у 32 (23,36%) из 137 пациентов. Среди них - 31 мужчина и 1 женщина в возрасте от 47 до 74 лет (средний возраст $59,6 \pm 6,65$ лет).

Среди пациентов, которым был наложен один анастомоз между ветвью ПВА и СМА, синдром церебральной гиперперфузии диагностирован у 13 пациентов из 70, частота составила 18,57%. Среди пациентов, которым было наложено 2 или 3 анастомоза между ветвями ПВА и СМА, синдром церебральной гиперперфузии диагностирован у 19 пациентов из 67, частота составила 28,36%. Статистически значимой связи между количеством наложенных анастомозов и

вероятностью развития синдрома церебральной гиперперфузии выявлено не было ($p > 0,05$).

Клиническая картина синдрома церебральной гиперперфузии.

Большая часть проявлений СЦГ (84,38%) развилась в течение первых суток: у 11 пациентов – клиническая картина развивалась при пробуждении от наркоза, у 12 – в течение первых 6 часов, у 4 – в промежуток 6-24 часа. У 5 пациентов развитие клинической картины происходило на вторые, третьи, четвертые, пятые и шестые сутки после операции, по 1 пациенту в день.

Все симптомы были сгруппированы в три группы: эпилептические припадки, очаговые симптомы, изменения уровня сознания. Головная боль не учитывалась, так как её невозможно дифференцировать с послеоперационной головной болью вследствие краниотомии.

В клинической картине преобладали очаговый неврологический дефицит (у 19 (59,38%) пациентов с СЦГ) и изменения уровня сознания (в 19 (59,38%) наблюдениях СЦГ).

Изменения сознания чаще всего проявлялись угнетением сознания и психомоторным возбуждением у 4 пациентов, у 15 пациентов отмечалось только угнетение сознания. Все пациенты мужского пола.

Синдром церебральной гиперперфузии проявлялся эпилептическими припадками у 17 пациентов. У 16 пациентов (94,1% от всех наблюдений эпилептических припадков) эпилептические припадки были вторично-генерализованными, в одном наблюдении – парциальным. Все пациенты мужского пола.

Клинические проявления синдрома церебральной гиперперфузии сгруппированы в таблице 1.

Таблица 1 - Клинические проявления синдрома церебральной гиперперфузии

Симптомы		Пол	Возраст, лет	Количество пациентов
Изменения сознания	Сочетание угнетения сознания и психомоторного возбуждения	Мужской	52-72	15
	Угнетение сознания	Мужской	54-61	4
Очаговый неврологический дефицит		Мужской	47-72	18
		Женский	74	1

Эпилептиче ские припадки	Вторично-генерализованные	Мужской	50-67	16
	Парциальные	Мужской	50	1

Большая часть клинических проявлений синдрома церебральной гиперперфузии разрешилась в течение первых семи суток (81,25%): у 13 (36,11%) пациентов – до 1 суток, у 7 (21,88%) пациентов - от 1 до 3 суток. У 6 (18,75%) пациентов проявления СЦГ сохранялись в период 3-7 суток, у 2 (6,25%) - от 7 до 12 суток, у 2 (6,25%) до кровоизлияния в мозжечок и у 2 (6,25%) пациентов неврологический дефицит сохранялся на момент выписки.

У 14 (43,75%) пациентов с СЦГ по данным послеоперационной КТ были выявлены внутрочерепные кровоизлияния, связанные с гиперперфузией. Супратенториальные кровоизлияния включали появление участков геморрагического пропитывания (в 5 наблюдениях) и/или субарахноидального кровоизлияния (в 9 наблюдениях) в области кровоснабжения реципиентного сосуда, не связанные с несостоятельностью швов анастомоза или интраоперационным кровотечением. У 5 пациентов выявлены кровоизлияния в мозжечок. В 2 наблюдениях кровоизлияния в мозжечок сопутствовали субарахноидальному кровоизлиянию в бассейне реципиентного сосуда, в 3 наблюдениях – были единственными геморрагическими сигналами по данным послеоперационной КТ. Природа кровоизлияний в мозжечок после реваскуляризации головного мозга в бассейне ВСА не ясна и требует отдельного изучения.

Для купирования артериальной гипертензии в раннем послеоперационном периоде пациентам проводилась антигипертензивная терапия с использованием антагонистов кальция и нитратов. При эпилептических припадках у 16 пациентов проводилась противосудорожная терапия карбамазепином, у 1 пациента – седация тиопенталом натрия.

Результаты обследования всех пациентов

Исследование состояния контралатеральных сонных артерий (с помощью ЭКДС, КТ-ангиографии, церебральной ангиографии) было выполнено всем пациентам, включенным в исследование.

Результаты измерения степени стеноза контралатеральной ВСА представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Результаты измерения степени стеноза контралатеральной внутренней сонной артерии всех пациентов

Степень стеноза	Пол	Возраст, лет	Количество пациентов
До 50%	Мужской	38-77	88
	Женский	51-74	8
50-59%	Мужской	47-75	16
	Женский	60-61	2
60-69%	Мужской	52-76	7
	Женский	64	1
70-79%	Мужской	53-68	8
	Женский	-	-
80-89%	Мужской	53-69	4
	Женский	-	-
90-99%	Мужской	62-66	3
	Женский	-	-

В работе фиксировался регион/ регионы кровоснабжения реципиентного сосуда. Распределение пациентов по региону кровоснабжения реципиентного сосуда представлено в таблице 3.

Таблица 3 - Распределение пациентов по региону кровоснабжения реципиентного сосуда

Регион кровоснабжения реципиентного сосуда	Количество пациентов	
	1 анастомоз	2 или 3 анастомоза
Височная доля	67	54
Лобная доля	3	2
Лобная и височная доли	-	11

С помощью точного критерия Фишера выявлено что связь между развитием синдрома церебральной гиперперфузии и степенью стеноза контралатеральной ВСА статистически не значима ($p > 0,05$). Так же оценена связь между развитием СЦГ и регионом кровоснабжения реципиентного сосуда, статистически значимой связи не выявлено ($p > 0,05$).

Результаты измерения параметров цереброваскулярной реактивности средних мозговых артерий по данным транскраниальной доплерографии

Значения дооперационных показателей цереброваскулярной реактивности представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Значения цереброваскулярной реактивности

Показатель	Минимум	Максимум	Среднее	Станд. отклонение
На стороне окклюзии				
Реактивность на гиперкапнию	-6	55	20,48	12,67
Реактивность на гипокапнию	0	48	20,9	12,41
ИВМР	9	91	41,38	15,8
На противоположной стороне				
Реактивность на гиперкапнию	1	60	27,97	14,71
Реактивность на гипокапнию	-1	53	27,43	11,2
ИВМР	14	96	55,28	17,65

Статистически значимой связи между показателями дооперационной транскраниальной доплерографии и развитием СЦГ выявлено не было ($p > 0,05$).

Результаты оценки перфузии головного мозга

Перфузия головного мозга измерялась за 1-7 дней до операции. Измерялась перфузия в больших полушариях головного мозга с обеих сторон.

Значения показателей перфузии на стороне операции и межполушарной асимметрии показателей представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Значения показателей перфузии головного мозга

Показатель	Минимум	Максимум	Среднее	Станд. отклонение
На стороне операции				
МТТ, с.	3,38	12,23	6,47	1,67
CBV, мл/100 г.	1,12	4,2	2,69	0,6
CBF мл/100 г*с.	12,8	52,1	30,1	8,63

На противоположной стороне				
МТТ, с.	1,1	16,2	4,54	2,38
CBV, мл/100 г.	1,17	10,92	3,38	1,39
CBF мл/100 г*с.	22,22	94,15	44,94	13,6
Асимметрия показателей				
Межполушарная асимметрия МТТ	0,95%	125%	35,36%	24,66
Межполушарная асимметрия CBV	0%	61,54%	16,62%	14,36
Межполушарная асимметрия CBF	1,49%	223,33%	37,4%	35,68

Выявлена статистически значимая связь между показателями среднего времени прохождения контрастного вещества (МТТ) на стороне операции и межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества и развитием СЦГ ($p < 0,05$). Статистически значимой связи между другими показателями дооперационной КТ-перфузии и развитием СЦГ выявлено не было ($p > 0,05$).

С помощью критерия Манна-Уитни выполнено сравнение послеоперационных показателей перфузии и динамики показателей перфузии после операции у 15 пациентов: 5 с синдромом церебральной гиперперфузии и 10 без него. Контрольные КТ-перфузионные исследования выполнены в период с 2 по 10 сутки после операции. Статистически значимых различий по абсолютным значениям объёмной скорости мозгового кровотока, объёма крови в 100 г вещества мозга, среднего времени прохождения контрастного вещества, изменения объёмной скорости кровотока, объёма крови в 100 г вещества мозга не выявлено. Выявлено статистически значимое различие по уровню изменения среднего времени прохождения контрастного вещества, точное двустороннее $p = 0,031$. Среднее значение среднего времени прохождения контрастного вещества в группе без синдрома церебральной гиперперфузии увеличилось на 8,7%, в группе с СЦГ уменьшилось на 8,6%.

Проведено сравнение максимальных значений систолического артериального давления перед операцией, во время операции и в первые сутки после операции. Статистически значимых различий в уровнях максимального

систолического АД между группами пациентов с СЦГ и без него не было выявлено ($p>0,05$).

У всех пациентов была оценена связь между развитием синдрома церебральной гиперперфузии и инсультом в анамнезе с помощью критерия Хи-квадрат, статистически значимой связи выявлено не было ($p>0,05$). Так же была оценена связь развития синдрома церебральной гиперперфузии с количеством наложенных анастомозов с помощью критерия Хи-квадрат с поправкой Йетса, статистически значимой связи выявлено не было ($p>0,05$).

В проспективной подгруппе было проведено сравнение двух подгрупп пациентов: с наличием синдрома церебральной гиперперфузии ($n=20$) и без него ($n=45$) по результатам дооперационных КТ-перфузионного и доплерографического исследований. Пациенты этих подгрупп статистически значимо не отличались по возрасту ($p=0,64$) и полу ($p=0,46$), оценка по критерию Манна-Уитни. Статистически значимых различий между группами с синдромом церебральной гиперперфузии и без него по значениям объёмной скорости мозгового кровотока, среднего объёма крови в 100 г. вещества мозга с обеих сторон, межполушарной асимметрии этих показателей, среднего времени прохождения контрастного вещества на стороне, противоположной окклюзии ВСА выявлено не было ($p>0,05$). Выявлены статистически значимые различия по значениям среднего времени прохождения контрастного вещества (среднее значение у пациентов с синдромом церебральной гиперперфузии составило 7,08 с, без СЦГ – 6,2 с, $p=0,006352$), межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества (среднее значение у пациентов с СЦГ – 43,6%, у пациентов без СЦГ – 31,7%, $p=0,032796$).

Моделирование вероятности развития СЦГ у пациентов проспективной группы ($n = 65$) показало, что наибольшую связь с развитием СЦГ имеет сочетание таких факторов, как значение средней объёмной скорости мозгового кровотока на оперированной стороне, межполушарной асимметрии средней объёмной скорости мозгового кровотока, межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества и реактивности на гиперкапнию по данным транскраниальной доплерографии. Коэффициенты представлены в таблице 6.

Таблица 6 - Коэффициенты в уравнении логистической регрессии, моделирующей вероятность развития СЦГ на основе показателей КТ-перфузии.

Показатель	Коэффициент	Стандартная ошибка	Z-статистика	Уровень значимости p
Свободный член	-0,13664	1.57807	-0,087	0,93100
Асимметрия CBF	-0,03840	0,01586	-2,421	0,01550
Асимметрия МТТ	0,06163	0,02090	2,949	0,00319
CBF на стороне операции	-0,10064	0,04664	-2,158	0,03096
Реактивность на гиперкапнию	0,06243	0,02719	2,296	0,02169

При подстановке коэффициентов в уравнение логистической регрессии получена следующая формула:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-0.0384 \cdot x_1 + 0.06163 \cdot x_2 - 0.10064 \cdot x_3 + 0.06243 \cdot x_4 - 0.13664)}}$$

где:

x_1 - межполушарная асимметрия объёмной скорости кровотока, полученная из данных дооперационного перфузионного исследования, в %;

x_2 - межполушарная асимметрия среднего времени прохождения контрастного вещества, полученная из данных дооперационного перфузионного исследования, в %;

x_3 - объёмная скорость кровотока на стороне операции, мл/100 г*с

x_4 - показатель реактивности на гиперкапнию на стороне операции, измеренный до операции, измеряется в %.

По данным Рос-анализа на той же выборке пациентов точность модели составила 73,8%, площадь под кривой составила 0,672.

В наше исследование включено 137 пациентов с односторонней атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии. Пациенты были

представлены в виде двух групп - ретроспективной (72 пациента) и проспективной (65) пациентов.

Синдром церебральной гиперперфузии был диагностирован у 32 пациентов, что составило 23,36%. Самые частые проявления СЦГ в исследуемой группе – очаговый неврологический дефицит и нарушения сознания. наблюдались у 19 пациентов каждый (по 59,38% от числа всех пациентов с синдромом церебральной гиперперфузии). Изменения сознания чаще всего проявлялись угнетением сознания и психомоторным возбуждением, которые чередовались. Очаговый неврологический дефицит проявлялся парезами, дизартрией и афазией. У 17 пациентов были эпилептические припадки (53,13%).

У 14 пациентов (43,75% пациентов с СЦГ) по данным послеоперационной КТ были выявлены признаки внутричерепных кровоизлияний, из них у 5 пациентов было выявлено кровоизлияние в мозжечок.

Время развития проявлений СЦГ: большая часть проявлений (27 из 32, что составило 84,38%) развилась в течение первых суток: у 11 пациентов (34,38%) – клиническая картина развивалась при пробуждении от наркоза, у 12 (37,5%) – в течение первых 6 часов, у 4 (12,5%) – в промежутке 6-24 часа. На вторые, третьи, четвертые, пятые и шестые сутки после операции развитие клинической картины происходило у одного пациента.

Большая часть симптомов СЦГ разрешалась в течение первых трёх суток: у 13 (36,11%) пациентов – до 1 суток, у 7 (21,88%) пациентов - от 1 до 3 суток. У 6 (18,75%) пациентов проявления СЦГ сохранялись в период 3-7 суток, у 2 (6,25%) - от 7 до 12 суток, и у 2 (6,25%) пациентов неврологический дефицит сохранялся и на момент выписки.

С момента констатации повышенного артериального давления в раннем послеоперационном периоде пациентам проводилась антигипертензивная терапия с использованием антагонистов кальция. При эпилептических припадках у 16 пациентов проводилась противосудорожная терапия, в 1 наблюдении – седация тиопенталом натрия.

По данным статистической обработки результатов дооперационного обследования всех пациентов по таким факторам как наличие инсульта в анамнезе, количество наложенных анастомозов, степень стеноза контралатеральной ВСА, регион кровоснабжения реципиентного сосуда статистически значимые различия в подгруппах пациентов с синдромом церебральной гиперперфузии и без СЦГ выявлены не были ($p > 0,05$).

В проспективной подгруппе было проведено сравнение двух подгрупп пациентов: с наличием синдрома церебральной гиперперфузии ($n=20$) и без ($n=45$) по результатам дооперационных КТ-перфузионного и доплерографического исследований. Пациенты этих подгрупп статистически значимо не отличались по возрасту ($p=0,64$) и полу ($p=0,46$). Статистически значимые различия в указанных подгруппах выявлены в значениях среднего времени прохождения контрастного вещества (среднее значение у пациентов с синдромом церебральной гиперперфузии составило 7,08 с, без СЦГ – 6,2 с, $p=0,006352$), межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества (среднее значение у пациентов с СЦГ - 43,6%, у пациентов без СЦГ – 31,7%, $p=0,032796$).

Моделирование вероятности СЦГ у пациентов проспективной группы ($n = 65$) показало, что наибольшую связь с развитием СЦГ имеют такие факторы, как значение объёмной скорости кровотока на оперированной стороне, межполушарная асимметрия объёмной скорости кровотока, объёмной скорости кровотока межполушарная асимметрия среднего времени прохождения контрастного вещества и реактивность на гиперкапнию по данным транскраниальной доплерографии.

Результаты исследования показывают, что синдром церебральной гиперперфузии после операции ревазуляризации головного мозга у пациентов с односторонней атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии - частое осложнение. Факторами, которые оказывают влияние на его развитие являются среднее время прохождения контрастного вещества и значение его межполушарной асимметрии. Значимые факторы для математической модели - значение объёмной скорости кровотока на оперированной стороне, межполушарная асимметрия объёмной скорости кровотока, объёмной скорости кровотока межполушарная асимметрия среднего времени прохождения контрастного вещества и реактивность на гиперкапнию по данным транскраниальной доплерографии.

Практически у всех пациентов было снижение цереброваскулярной реактивности, но не у всех развился синдром церебральной гиперперфузии.

Наиболее вероятно, что сниженная ЦВР служит фоном для развития синдрома церебральной гиперперфузии, что в сочетании с факторами риска приводит к его развитию.

ВЫВОДЫ

1. Клиническая картина синдрома церебральной гиперперфузии развивалась обычно в течение первых суток после операции и сохранялась до 7 дней (81,25%) на фоне повышения артериального давления; частота СЦГ составила 23,36%; ведущие клинические проявления — неврологический дефицит и нарушения сознания (59,98%).

2. Факторами риска развития синдрома церебральной гиперперфузии у пациентов с односторонней атеросклеротической окклюзией ВСА являются значения среднего времени прохождения контрастного вещества на стороне окклюзии $7,08 \pm 1,29$ с. ($p=0,006$) и его межполушарной асимметрии $43,61 \pm 24,21\%$ ($p=0,0328$) по данным дооперационной КТ-перфузии.

3. Показатели цереброваскулярной реактивности средних мозговых артерий не являются самостоятельными факторами риска развития синдрома церебральной гиперперфузии ($p>0,05$); установлено, что значение реактивности на гиперкапнию на стороне окклюзии ВСА является прогностически значимым, что позволило построить прогностическую модель развития синдрома церебральной гиперперфузии с учетом значений межполушарной асимметрии объёмной скорости мозгового кровотока, межполушарной асимметрии среднего времени прохождения контрастного вещества и объёмной скорости мозгового кровотока на стороне окклюзии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Перед операцией ревазуляризации головного мозга пациентам с окклюзией внутренней сонной артерии необходимо проводить измерения реактивности на гиперкапнию по данным транскраниальной доплерографии для выявления с помощью математической модели пациентов с высокой вероятностью развития синдрома церебральной гиперперфузии для его своевременной диагностики и лечения.

2. В течение первых суток после ревазуляризации головного мозга необходимо проведение КТ-перфузионного исследования, чтобы своевременно диагностировать гиперперфузию.

3. Пациентам после ревазуляризации головного мозга необходим строгий контроль АД в послеоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные о факторах риска развития синдрома церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза могут быть использованы в клинической практике для улучшения результатов лечения пациентов с окклюзиями внутренних сонных артерий атеросклеротического генеза. Таким образом в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

На основании построенной модели можно разработать программное обеспечение, которое можно внедрить в работу нейрохирургических отделений для расчета вероятности развития синдрома церебральной гиперперфузии.

При продолжении наблюдений можно уточнить предикторы развития синдрома церебральной гиперперфузии.

Необходимо проведение дополнительных проверок прогностической модели развития синдрома церебральной гиперперфузии на большем количестве пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кокшин, А.В. Кровоизлияние в полушарие мозжечка после операции наложения экстра-интракраниального микроанастомоза малого потока / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, В.И. Данилов и соавт. // Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2016. – С. 93.

2. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после операций наложения ЭИКМА малого потока (на материале нейрохирургического отделения ГАУЗ «МКДЦ», г. Казань) / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, В.И. Данилов и соавт. // Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. Конф. - СПб., 2016. – С. 101-102.

3. Kokshin, A.V. Is remote cerebellar hemoprhage following STA-MCA bypass surgery a variant of cerebral hyperperfusion syndrome manifestation? / A.V. Kokshin, A.M. Nemirosvky, V.I. Danilov и соавт. // Сборник V Российско-Японского нейрохирургического симпозиума / Под ред. Н.Е. Ивановой. – Казань, 2016. – С. 16.

4. Кокшин, А.В. Отдаленное кровоизлияние в мозжечок после операции наложения ЭИКМА малого потока у больного с атеросклерозом и тромбофилией / А.В. Кокшин, А.М. Немировский // Российский нейрохирургический фестиваль

«4 стихии» (сосудистая нейрохирургия, нейроонкология, нейротравматология, спинальная нейрохирургия): материалы фестиваля: / под редакцией к.м.н. Колотвинова В. С. - г. Екатеринбург, 2016. – С. 28-29.

5. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после реваскуляризации головного мозга при болезни мойя-мойя / А.В. Кокшин, А.М. Немировский // Российский нейрохирургический фестиваль «4 стихии» (сосудистая нейрохирургия, нейроонкология, нейротравматология, спинальная нейрохирургия): материалы фестиваля: / под редакцией к.м.н. Колотвинова В. С. - г. Екатеринбург, 2016. – С. 29-30.

6. Кокшин, А.В. Отдалённое кровоизлияние в полушарие мозжечка после операции наложения STA -МСА ЭИКМА – вариант проявления синдрома церебральной гиперперфузии? / А.М. Немировский, А.В. Кокшин, В.И. Данилов и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2016. – Т. VIII, № 3. – С. 34-40.**

7. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после наложения экстра-интракраниального микроанастомоза при окклюзии внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза / А.В. Кокшин, А.М. Немировский // Сборник тезисов 91-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - г. Казань, 2017. - С. 272

8. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после наложения экстра-интракраниального микроанастомоза у пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза / А.М. Немировский, А.В. Кокшин, В.И. Данилов и соавт. // Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2017. – С. 181-182.

9. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после наложения экстра-интракраниального микроанастомоза у пациентов с односторонней окклюзией внутренней сонной артерии / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, В.И. Данилов и соавт. // I Российско-китайский конгресс нейрохирургов: Сборник тезисов / под. ред. Ш.М. Сафина - Уфа, 2017 - С. 72

10. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после операции реваскуляризации головного мозга у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии. / А.В. Кокшин, В.И. Данилов, А.М. Немировский // Сборник тезисов 92-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых. - г. Казань, 2018. - С. 290.

11. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после операций наложения ЭИКМА пациентам с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, Г.В. Данилов и соавт. //

Поленовские чтения: Материалы Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2018. – С. 120.

12. Кокшин, А.В. Клиническая картина синдрома церебральной гиперперфузии после наложения ЭИКМА у пациентов с атеросклеротической окклюзией внутренней сонной артерии / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, В.И. Данилов // VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов: /под редакцией профессора Парфенова В.Е. и профессора Яковенко И.В. — Санкт-Петербург: 2018.— С 121.

13. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии у пациентов со стенозирующими и окклюдующими поражениями внутренних сонных артерий после хирургического лечения. Обзор литературы / **А.В. Кокшин, А.М. Немировский, В.И. Данилов // Неврологический вестник. - 2018. - Т. L. - вып. 4 - С. 44-51.**

14. Кокшин, А.В. Синдром церебральной гиперперфузии после наложения экстра-интракраниального микроанастомоза у пациентов с хронической окклюзией внутренней сонной артерии атеросклеротического генеза / А.В. Кокшин, А.М. Немировский, Г.В. Данилов и соавт. // **Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. – 2019. – Т. XI, № 1. – С. 35-41.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ЭИКМА – экстра-интракраниальный микроанастомоз
СЦГ – синдром церебральной гиперперфузии
РКТ – рентгеновская компьютерная томография
МСКТА – мультиспиральная компьютерная ангиография
МРТ, МРА – магнитно-резонансная томография / ангиография
ВСА – внутренняя сонная артерия
ПМА – передняя мозговая артерия
СМА – средняя мозговая артерия
ТКДГ – транскраниальная доплерография
ИВМР – индекс вазомоторной реактивности
ЦАГ – церебральная рентгенконтрастная ангиография
ММП – матриксная металлопротеаза
CBV – cerebral blood volume – объём крови в 100 г вещества мозга
MTT – median transit time – среднее время прохождения контрастного вещества
CBF – cerebral blood flow – объёмная скорость мозгового кровотока