

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ  
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

*На правах рукописи*

УДК 616.831-005-06:616.13.002.2-007.64-001.5]-07-085-053.7/.8

**Реброва Снежана Алексеевна**

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

14.01.11 – нервные болезни

**Диссертация**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Стафинова Елена Анатольевна

Экземпляр диссертации идентичен по  
содержанию с другими экземплярами,  
которые были предоставлены в  
диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного  
совета Д 01.026.06 Коценко Ю.И.

Донецк-2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>ВСТУПЛЕНИЕ</b> .....	4
<b>РАЗДЕЛ 1. НЕТРАВМАТИЧЕСКОЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)</b> .....	13
<b>РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ</b> .....	40
2.1. Методы исследования.....	40
2.2. Характеристика больных.....	52
<b>РАЗДЕЛ 3. СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОГРАФИИ ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА</b> .....	63
<b>РАЗДЕЛ 4. РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НАБЛЮДАВШИХСЯ БОЛЬНЫХ</b> .....	77
<b>РАЗДЕЛ 5. СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА</b> .....	90

<b>АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....</b>	<b>117</b>
<b>ВЫВОДЫ.....</b>	<b>147</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>150</b>
<b>СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ.....</b>	<b>151</b>
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>152</b>

## ВСТУПЛЕНИЕ

### **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 [1, 2, 7, 28, 82]. Среди всех форм острых нарушений мозгового кровообращения в мире САК составляет от 2 до 10% [2, 24, 54, 161, 226], в Российской Федерации его доля достигает 3,4% [8, 51, 73, 78]. Ежегодно в Российской Федерации регистрируется около 14 случаев САК на 100.000 человек взрослого населения [51, 62, 78, 84].

САК характеризуется серьезным прогнозом [8, 73, 212, 225]. Показано, что 12-15% таких больных погибают еще до поступления в стационар [145, 183, 211]; госпитальная смертность достигает 44%, инвалидизация – 30% [82, 83, 89, 107, 111, 208].

Средний возраст больных с нетравматическим САК составляет 50-60 лет [69, 114, 122], что отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами нарушений мозгового кровообращения, а лица молодого возраста среди больных с САК составляют около 9%, это обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни [19, 66, 81, 232, 233, 245].

### **Степень разработанности темы.**

Несмотря на длительное изучение, многие вопросы прогнозирования течения САК до настоящего времени остаются предметом дискуссий [8, 9, 92, 73, 97, 128]. Основным критерием оценки прогноза при САК считают наличие и степень выраженности энцефалопатии [13, 50, 74, 92, 140, 232]. Существенными неблагоприятными прогностическими факторами при САК также признаются повторное кровоизлияние, пожилой возраст,

наличие значимых сопутствующих заболеваний [27, 66, 74, 139]. В то же время, прогностическая значимость некоторых клиничко-патофизиологических особенностей, таких как вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, гидроцефалия, а также ряда биохимических параметров (в частности, глюкоза-калиевого соотношения периферической крови) остается недостаточно изученной [15, 64, 74, 136, 223, 224].

Вазоспазм привлекает к себе пристальное внимание как один из существенных факторов развития отсроченной церебральной ишемии, а его диагностика с использованием транскраниальной доплерографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитнорезонансной томографии (МРТ) головного мозга считается важным разделом прогнозирования развития осложнений САК [10, 234, 238]. 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 [67, 103]. В этой связи, продолжение научного поиска, направленного на улучшение подходов к прогнозированию САК является одной из актуальных задач современной неврологии.

### **Цель исследования.**

На основе комплексного клиничко-неврологического и клиничко-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 (АА) 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 с аневризматическим САК.

### **Научная новизна исследования.**

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 биохимические показатели 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 для лиц молодого и среднего возраста.

Впервые проведен сравнительный анализ между клинико-неврологическими, биохимическими, гемодинамическими и структурными показателями 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 работы.**

Показана необходимость комплексного клиничко-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 с 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 уровня глюкозы крови, калия, подсчет глюкозо-калиевого соотношения); ультразвуковые (ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА), транскраниальная доплерография (ТКД)); нейровизуализационные (церебральная ангиография, компьютерная томография (КТ) головного мозга); статистические (параметрические и непараметрические).

### **Личный вклад соискателя.**

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

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

### **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 неблагоприятными исходами. 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 АА, можно ожидать у больных среднего возраста, при отсутствии артериальной гипертонии и курения, уровне 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» (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.

### **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.

## РАЗДЕЛ 1

### **НЕТРАВМАТИЧЕСКОЕ СУБАРАХНОИДАЛЬНОЕ КРОВОИЗЛИЯНИЕ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И ЛЕЧЕНИЮ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, что связано с относительно молодым возрастом больных, а также с высокой частотой неблагоприятных исходов (включая смерть и инвалидизацию) [1, 2, 7, 28, 82]. Средний возраст больных с нетравматическим САК отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами нарушений мозгового кровообращения, что обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни [19, 232, 245]. Госпитальная смертность при САК составляет от 27 до 44% [22, 86, 89]. Среди выживших высока частота повторных САК [19, 82, 141]; у половины лиц, перенесших САК, сохраняются резидуальные нарушения и неудовлетворительное качество жизни [22, 26, 86, 190]. Своевременная диагностика, эффективное прогнозирование и раннее использование адекватных методов лечения позволяют существенно улучшить прогноз при нетравматических САК [50, 140, 232]. Несмотря на длительное изучение, многие вопросы прогнозирования течения САК до настоящего времени остаются предметом дискуссий [9, 92, 97, 128]. Основным критерием оценки прогноза исхода САК является наличие и степень выраженности энцефалопатии – именно этот критерий входит в наиболее распространенные в мире системы градаций тяжести САК – Ханга-Хесса и Всемирной Федерации Нейрохирургов (World Federation of Neurosurgical Societies) [4, 200, 221, 249]. Наряду с этим, существенными неблагоприятными прогностическими факторами при САК признаются

пожилой возраст, повторное кровоизлияние, наличие значимых сопутствующих заболеваний [1, 50, 99, 128]. В то же время, остается недостаточно ясной прогностическая значимость некоторых клиничко-патофизиологических особенностей, таких как вазоспазм, отсроченная церебральная ишемия, гидроцефалия, а также ряда биохимических параметров (в частности, глюкозо-калиевое соотношение периферической крови) [15, 64, 74, 136, 223, 224]. В этой связи, продолжение научного поиска, направленного на улучшение подходов к прогнозированию САК, является одной из актуальных задач современной неврологии.

Термином “нетравматическое САК” принято обозначать кровоизлияние в субарахноидальное пространство головного мозга, не связанное с черепно-мозговой травмой [1, 8, 21, 115]. Наиболее распространенной причиной САК является разрыв интракраниальной артериальной аневризмы (АА), что составляет до 80-85% от общего количества случаев нетравматического САК [27, 51, 117, 189]. Реже встречаются другие причины, такие как артерио-венозные мальформации, васкулиты с вовлечением центральной нервной системы (в первую очередь, ассоциированные с антителами к антигенам цитоплазмы нейтрофилов – АНЦА, включая микроскопический полиангиит, гранулематоз с полиангиитом – Вегенера, эозинофильный гранулематоз с полиангиитом – Чарга-Стросс; а также узелковый полиартериит) [79, 104, 233]. Еще реже в качестве причин САК устанавливаются опухоли головного мозга, диссекции мозговых артерий, нарушения свертывающей системы крови и другие [50, 88]. Причину САК не удается установить примерно в 12-15% случаев [7, 47, 72, 79, 140, 250].

Доля САК среди всех форм острых нарушений мозгового кровообращения, по разным данным, составляет от 2 до 5-10% [2, 54, 161, 226]; в Российской Федерации – 3,4% (по сведениям Национальной Ассоциации по Борьбе с Инсультом) [51, 78]. Распространенность аневризматических САК в мире широко варьирует – от 2 случаев на 100.000

взрослых лиц в год в Китае до 22,5 случаев на 100.000 взрослых лиц в год в Финляндии [108, 157]. Наиболее высокая распространенность САК зафиксирована в Финляндии и Японии, наименьшая – в странах Южной и Центральной Африки. Возможно, что весьма широкий диапазон колебаний связан с различиями в подходах к диагностике САК в разных государствах [108, 115, 218]. По оценкам экспертов США, этот показатель составляет 9,7 - 14,5 случаев на 100.000 взрослых лиц в год [115, 145, 169]; в Российской Федерации – около 14 случаев на 100.000 взрослых лиц в год [51, 62, 78, 84]. По данным Донецкой Народной Республики – 10-12 случаев субарахноидального кровоизлияния на 100.000 населения в год. Подсчеты экспертов Евросоюза показывают среднюю распространенность САК в 9,1 случаев на 100.000 взрослых лиц в год (основываясь на этой величине, указывают, что ежегодно в странах Евросоюза происходит около 36.000 случаев САК) [138, 157, 160].

Среди лиц, обращающихся за экстренной помощью по поводу головной боли, доля САК, который связан с разрывом АА, составляет около 1% [47, 137, 250]. До широкого распространения методов нейровизуализации, ошибки диагностики САК отмечались в 64% случаев [27, 33, 149]. Даже сейчас недостаточная настороженность в интерпретации синдрома головной боли (с отсутствием выполнения своевременного бесконтрастного компьютерно-томографического исследования головного мозга) признается причиной недиагностирования САК в США примерно в 12% случаев [149, 162, 168, 250]. В целом, частота врачебных ошибок при диагностировании САК, по данным некоторых исследований, достигает 30% [101, 162, 179].

Частота САК у женщин примерно в 1,24 - 1,6 раз выше по сравнению с мужчинами, однако это преобладание начинает становиться заметным начиная с 50-летнего возраста [69, 81, 233]. Развитие САК возможно у молодых лиц – по репрезентативным данным Chotai S et al, 2013 г. [210], среди 1188 больных с аневризматическим САК 108 (9.1%) имели возраст от

20 до 39 лет. Среди лиц с САК в возрасте до 40 лет отмечается небольшое преобладание мужчин. С возрастом распространенность САК увеличивается; средний возраст возникновения САК составляет около 50-60 лет [69, 114, 122].

Некоторые исследователи отмечают более высокую частоту развития САК в зимние месяцы в сравнении с другими временами года [180, 209], другие – подобную ассоциацию отрицают [159, 196]. Подобно этому, имеются и разные точки зрения на суточный ритм возникновения САК: часть сообщений указывает на два циркадных пика распределения САК, синхронных с суточными ритмами артериального давления и агрегации тромбоцитов [198, 227]; другие – такой точки зрения не придерживаются [209].

Доля САК среди всех случаев острых нарушений мозгового кровообращения является наименьшей [19, 135], именно этот вариант отличается наиболее неблагоприятным прогнозом [212, 225]. Ряд авторов полагают, что примерно 12-15% больных с САК погибают еще до поступления в стационар и до выполнения нейровизуализационных исследований [145, 183, 211]. Наиболее высокий риск летальных исходов отмечается в течение первых 2 недель от начала САК [82, 229]. При отсутствии лечения смертность при САК в течение 6 месяцев достигает 60% [22, 145]. Несмотря на использование современных адекватных методов диагностики и лечения, госпитальная смертность составляет 27 - 44% [82, 89]. В нескольких сообщениях указывается на более высокую госпитальную смертность у женщин с САК, в сравнении с мужчинами [81, 226]. Частота повторных САК в течение первых 6 месяцев после исходного эпизода может достигать 60%; позднее этот риск снижается и ежегодно в течение последующих 10 лет повторные кровоизлияния отмечаются у 3% больных; летальность после повторных САК достигает 60% [127, 186, 230], а после третьего повторного САК – 100%. Среди выживших после САК не менее 30% инвалидизируются, при этом постоянная зависимость от посторонней

помощи отмечается в 8-20% [89, 107, 111, 208]. Когнитивные дефекты различной степени выраженности персистируют примерно у 20% больных; нередко они сочетаются с нарушениями настроения (тревожность, депрессия), слабостью [190, 208].

Интракраниальные АА имеют место у 1-5% лиц общей популяции [57, 148, 150]; среди лиц, имеющих родственников первой степени родства с интракраниальными АА, частота выявления аневризм достигает 9,5% [157]. АА обычно формируются в точках ветвления интракраниальных артерий, где имеет место повышенная гемодинамическая нагрузка на артериальную стенку (между двумя дочерними артериями) [148, 180]. Риск образования интракраниальных АА повышен у лиц с наличием АА в семейном анамнезе (причем риск увеличивается, если таких родственников первой степени родства более одного), при наличии синдромов врожденной слабости соединительной ткани (например, Элерса-Данлоса, тип IV, Марфана, нейрофиброматоз тип I), при аутосомно-доминантной форме поликистоза почек [164, 225, 236]. В большинстве случаев интракраниальные АА клинически не проявляются до момента их разрыва [171].

Повышению риска разрыва интракраниальных АА способствуют такие факторы, как раса и этническая принадлежность (более предрасположены лица с черной кожей и латиноамериканцы), наличие артериальной гипертонии, курение, чрезмерное употребление алкоголя, использование симпатомиметиков [165, 174, 199, 226], а также ряд особенностей самой АА (присутствие клинических проявлений – так называемые «симптомные» АА, размер АА более 7-10 мм, ее форма «с узким бутылочным горлышком», локализация в задней коммуникантной артерии или в вертебробазилярной системе) [116, 235, 240]. Относительно недавно были представлены данные о повышении риска разрыва интракраниальных АА при выраженных эмоциональных переживаниях (финансовые, юридические проблемы), злоупотреблении алкоголем, курении [136, 174, 240]. В то же время не было выявлено связи риска разрыва АА с приемом контрацептивов,

беременностью, родами и послеродовым периодом [118, 130, 209]. Наличие сахарного диабета (СД) не демонстрирует отчетливой связи с риском разрыва интракраниальных АА в целом, за исключением их перимезэнцефалической локализации [56, 171]. Некоторое повышение риска возникновения САК констатируется для лиц, получающих пероральные антикоагулянты, но не антитромбоцитарные препараты. Для лиц с интракраниальными АА, регулярно получающих ацетилсалициловую кислоту, риск разрыва аневризм признается менее высоким, чем для тех, кто этот препарат не принимает [56, 167, 199, 239].

Риск развития САК у лиц с наличием интракраниальных АА примерно в 3 раза выше при уровнях систолического артериального давления (АД) более 170 мм рт.ст. в сравнении с нормальным уровнем АД [7, 82, 210]. Ряд экспертов подчеркивает, несмотря на то, что артериальная гипертония повсеместно признается весомым фактором риска разрыва интракраниальных аневризм, следует признать, что несмотря на значимые успехи в лечении артериальной гипертонии, достигнутые за последние три десятилетия, существенного снижения распространенности аневризматического САК не произошло [165, 209, 210].

Смертность и частота инвалидизации зависят от тяжести исходного САК, возраста больных, локализации АА и размера разрыва, наличия артериальной гипертонии, злоупотребления алкоголем [22, 209, 232]. На наличие и степень выраженности резидуального интеллектуального и функционального дефицита также оказывают влияние тяжесть сопутствующих заболеваний, наличие внутрижелудочковых и внутримозговых кровоизлияний, вазоспазма с симптомами, отсроченных инфарктов мозга (особенно множественных), гипергликемии, лихорадки, а также развивающихся госпитальных и внегоспитальных осложнений (прежде всего, пневмонии) [97, 113, 131, 163].

Локализация интракраниальных АА наиболее часто включает переднюю коммуникантную артерию (36%), среднюю церебральную (26%),

реже – заднюю коммуникантную (18%) и внутреннюю сонную артерию (10%). АА задней локализации представлены в 9% случаев, множественные АА констатируют в 20% наблюдений [108].

Патофизиология разрыва интракраниальной АА изучается на протяжении длительного периода [3, 13, 75, 142]; в последнее время понимание сложных механизмов повреждения головного мозга при этом заметно улучшилось вследствие появления комплекса высокотехнологичных методов исследования [5, 148, 179, 203]; в то же время, ряд аспектов проблемы остаются спорными [6, 13, 197]. Давление в церебральных сосудах до развития САК превышает внутричерепное. Вследствие этого, на начальном этапе САК после разрыва АА кровь начинает нагнетаться в субарахноидальное пространство под повышенным давлением, что является пусковым в развитии целого ряда последствий [181, 215].

Кровь, которая попадает в субарахноидальное пространство, индуцирует развитие выраженной головной боли (механизмы ее возникновения достаточно сложны и включают прямое раздражающее действие на мозговые оболочки, вторичную активацию симпатической системы, повышение внутричерепного давления, местное воспаление, растяжение стенок артерий) [118, 176].

Нагнетание в субарахноидальное пространство крови продолжается до того момента, когда внутричерепное давление уравнивается артериальное давление. Этот рост внутричерепного давления приводит к уменьшению (в части случаев – значительному и быстрому) церебрального перфузионного давления, что клинически проявляется транзиторным или персистирующим нарушением сознания. Размер гематомы влияет на внутричерепное давление, определяет возникновение и тяжесть определенных клинических проявлений (очаговых симптомов, судорог) [97, 181, 202].

Кровотечение из места разрыва АА после выравнивания артериального и внутричерепного давления останавливается и гематома начинает

выполнять функцию тромба. Крайне важным является тот факт, что после прекращения исходного кровотечения зона разрыва АА сохраняет высокую нестабильность и несет значительный риск повторного кровоизлияния (что дополнительно усугубляет и без того тяжелый прогноз исхода САК). Следовательно, обоснована критическая необходимость: (1) тщательного контроля АД и соблюдения эволемии, особенно на начальном этапе САК; (2) максимально раннего вмешательства, исключающего полость АА из церебральной циркуляции (микрохирургического клипирования или эндоваскулярной облитерации АА) [60, 61, 156, 209, 217, 230].

Излившаяся в субарахноидальное пространство кровь может явиться причиной формирования гидроцефалии вследствие нарушения циркуляции цереброспинальной жидкости из-за гематомы или свертков крови через субарахноидальные цистерны, окружающие крупные артерии в области основания головного мозга, желудочки и водопровод мозга, или в результате угнетения резорбции ликвора. Частота развития гидроцефалии после САК составляет 15-85%, однако клинической значимости многие из этих случаев не имеют. Образование гидроцефалии происходит в сроки от нескольких дней до нескольких недель от начала САК; ее можно клинически заподозрить у больных, исходно имевших удовлетворительную динамику нейропсихического статуса, которая сменяется фазой плато или ухудшением симптоматики [83, 97, 170].

Одним из наиболее серьезных и прогностически наиболее неблагоприятных патофизиологических последствий САК является церебральная ишемия. Она формируется примерно у 30% больных между 4 и 10 днями от момента разрыва АА. Из-за отсроченного характера начала она именуется «отсроченной церебральной ишемией» [18, 244]. Она проявляется у лиц в сознании появлением или усугублением очагового неврологического дефицита, а также ухудшением состояния сознания, часто ундулирующими по выраженности. У лиц, находящихся в коме или в состоянии значимой седации, выявление отсроченной церебральной

ишемии возможно при использовании инструментальных перфузионных методов – компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [18, 25, 41]. Отсроченная церебральная ишемия может быть обратима, но может и прогрессировать с развитием инфаркта мозга, являющегося причиной тяжелой инвалидизации или смерти. С формированием и прогрессированием отсроченной церебральной ишемии связывают до 20% всех осложнений и случаев смерти при САК; именно этот механизм лежит в основе подавляющего большинства отдаленных неблагоприятных исходов [76, 192]. Несмотря на глубокое изучение данной проблемы, механизмы развития отсроченной церебральной ишемии у лиц, перенесших аневризматическое САК, в полной мере не ясны. Если ранее ведущей причиной отсроченной церебральной ишемии считали вторичный вазоспазм церебральных артерий, развивающийся после САК у 70% больных, то в настоящее время накоплен достаточный массив доказательств того, что это – не единственный патофизиологический механизм, определяющий формирование церебральной ишемии [44, 80, 105]. Во-первых, развитие ангиографически-подтвержденного вазоспазма отмечается примерно в 2 раза чаще, чем развитие отсроченной церебральной ишемии; хотя у значимой части больных имеются оба эти состояния, имеется немалое количество лиц, у которых даже выраженный вазоспазм не ассоциирован с церебральной ишемией, и наоборот, имеются случаи, когда церебральная ишемия формируется у больных без отчетливого вазоспазма; наконец, развитие ишемии возможно не на той сосудистой территории, где присутствует вазоспазм; таким образом, эти два состояния, по крайней мере в части случаев, могут существовать независимо одно от другого [220, 234]. Во-вторых, представлены данные о том, что препарат (клазосентан), существенно уменьшавший выраженность вазоспазма у больных после аневризматического САК, существенного эффекта на развитие отсроченной церебральной ишемии не показал [219]. И наоборот, единственный лекарственный препарат, имеющий выраженное

благоприятное действие на отсроченную церебральную ишемию (нимодипин), не демонстрирует явного влияния на вазоспазм [178]. Установлено, что наряду с вазоспазмом в развитии синдрома отсроченной церебральной ишемии после САК задействованы и другие механизмы [53, 178, 182, 219]. Так, полагают, что САК приводит к образованию оксигемоглобина в субарахноидальном пространстве, что в свою очередь стимулирует высвобождение ряда вазоактивных субстанций (эндотелин, эндоглин, ангиопэтин 1), которые индуцируют развитие отсроченного и обратимого вазоспазма. Единый механизм формирования вазоспазма отсутствует; он развивается на разных уровнях церебрального артериального бассейна – от артериол и микроциркуляции – до крупных артерий – и на каждом из уровней патологические процессы, вероятно, переменны [35, 67, 98, 240]. Наряду с вазоспазмом в становлении синдрома отсроченной церебральной ишемии обсуждается также роль нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, гиповолемии, локальной активации коагуляционного каскада с внутриартериальным формированием микротромбов и артерио-артериальной эмболизацией, неразвитости коллатерального кровотока, несостоятельности дистального микроциркуляторного русла, генетической и физиологической изменчивости толерантности ткани мозга к ишемии [24, 32, 147]. Вазоспазм по-прежнему привлекает к себе пристальное внимание как один из существенных факторов развития отсроченной церебральной ишемии, его выявление (транскраниальная доплерография; КТ- или МРТ-ангиография) считается важным для ее прогнозирования [102, 121, 204, 206, 234].

В клинической картине САК общепринятым является выделение нескольких периодов: острейшего (1-3 суток); острого (4 суток – до 2-3 недель от начала САК); восстановительного (3-4 неделя – до 1 года); периода стойких резидуальных явлений и развития поздних осложнений (1 год – до 5 лет) [83, 91, 143].

В острейшем периоде ключевым клиническим проявлением кровоизлияния является головная боль, очень сильная («сильнейшая!»), внезапная, достигающая максимума в течение нескольких секунд («взрывная!»). Для описания ее интенсивности в литературе указывают на такое образное сравнение, приводимое больными, как «наихудшая головная боль в моей жизни», а для характеристики внезапности – выражение «удар грома» [14, 48, 66].

У 10-40% больных появлению этой боли может предшествовать период умеренной головной боли, связанный, вероятно, с постепенным «просачиванием» крови в месте начинающегося разрыва, иногда обозначаемым как «предупреждающее кровоизлияние»; возможна также связь этой боли с самим процессом начинающегося разрыва стенки артерии [47, 142, 184]. Продолжительность этой умеренной боли может составлять от нескольких дней до 2-8 недель [47]. Иногда такого рода головной боли могут сопутствовать тошнота и рвота, однако явления менингизма при этом нечасты. В случае обращения больного за помощью при наличии такой нетипичной по характеру симптоматики нередко случаи недообследования и диагностической ошибки, нередко фатальной [34, 48]. При ошибочной интерпретации «начальной умеренной головной боли при САК» как мигрени или другого вида боли риск летального исхода возрастает в 4 раза по сравнению со случаями корректной интерпретации и выполнения соответствующей нейровизуализации [47, 195]. По мнению ряда авторитетных экспертов, это служит основанием для особой настороженности врача в случаях нетипичной головной боли, а также для рекомендации о необходимости исключения САК у каждого больного с вновь появившейся головной болью [47, 137, 195].

Локализация головной боли при САК достаточно широко варьирует; боль может быть локальной (без четкого соответствия месту разрыва АА) или диффузной [21, 138, 183]. В случае утраты больным сознания (при значительном объеме САК) о наличии головной боли можно судить только

при восстановлении сознания [65, 237].

Развитие САК может совпадать по времени с физической или эмоциональной нагрузкой, однако чаще оно возникает на фоне обычной повседневной активности (без значительных физических усилий), реже – ночью [65, 231].

У 25-30% больных в острейшем и остром периодах головная боль может быть единственным симптомом САК, однако обычно в клинической картине в острейшем периоде представлены также тошнота и/или рвота (70-75%), фотофобия (40-45%), реже имеет место развитие судорожного синдрома (5-20%, преимущественно в первые 24 часа от начала САК) [66, 202, 231]. При осмотре у лиц с САК выявляются менингеальные знаки, очаговый неврологический дефицит (примерно у 30% - проявления поражения черепных нервов, полушарная и стволовая симптоматика) [59, 227, 242]. Типичны кратковременная (50-55%) или длительная (50-60%) утрата или угнетение сознания; степень выраженности нарушения сознания рассматривается многими экспертами как ведущий фактор, определяющий прогноз при САК [47, 139, 140]. Психомоторное возбуждение представлено в 50% случаев. Особенности и выраженность клинических проявлений зависят от степени тяжести и локализации САК. В ряде случаев, особенности неврологического статуса могут обеспечить получение важной информации о топике разрыва. Однако, следует отметить, что у части больных (до 30%) клинические проявления в острейшем периоде могут быть стертыми или атипичными [47, 49, 85, 139, 231].

В острейшем периоде обычно отсутствует вазоспазм, а степень тяжести больных зависит главным образом от особенностей размера и локализации САК (близость к стволовым структурам мозга, распространение на желудочки). Летальность в этом периоде в первую очередь связана с выраженностью первичного повреждения головного мозга [38, 82, 101].

Острый период САК может характеризоваться формированием осложнений (включая мозговые и немозговые), например, таких как

вегетативные нарушения, вазоспазм, артериальная гипертония, пневмония, которые в значительной степени и определяют тяжесть состояния больного на этом этапе [18, 141, 247]. Вазоспастические нарушения лежат в основе возникновения вторичных ишемических поражений головного мозга; распространение ишемии на его стволовые структуры может представлять угрозу дислокации и, следовательно, угрозу для жизни [52, 76, 141]. Еще одним проявлением острого периода является развитие и нарастание гидроцефалии, в части случаев с окклюзионными проявлениями [76, 170]. Летальность преимущественно связана с такими процессами, как сдавление, отек, дислокация мозга, его вторичные инфаркты, гемотампонада желудочков, острая сердечно-сосудистая и острая дыхательная недостаточность, менингит (может быть как септическим, так и асептическим), пневмонии, а также их сочетания [89, 97, 191, 246].

В восстановительном периоде происходит обратное развитие очаговых, общемозговых, психических и соматических нарушений; летальные исходы на этом этапе преимущественно связаны с такими осложнениями, как тромбоэмболические и инфекционные (пневмонии, сепсис) [54, 84, 191, 198].

В периоде стойких резидуальных явлений и развития поздних осложнений САК происходит образование рубцовых изменений мозговой ткани, могут развиваться арахноидит, гидроцефалия, ликворная дисциркуляция, энцефалопатия, эпилепсия [29, 78, 84, 146].

Для оценки степени тяжести больных с САК (а также для прогнозирования его течения и исхода) широкое распространение получили системы градаций шкалы ком Глазго (ШКГ), шкал Ханта-Хесса и World Federation of Neurosurgical Societies (WFNS) [4, 73, 109, 200]. Эти градации вошли в качестве стандартных с актуальные международные и отечественные Рекомендации по диагностике и лечению САК, их использование в клинической практике, по мнению экспертов, существенно улучшает качество принятия клинических решений, повышает

эффективность выбора лечебной стратегии и тактики [21, 54, 78, 90].

Диагноз САК следует заподозрить у любого больного с сильной, внезапно возникшей или быстро нарастающей головной болью (как с наличием сопутствующих проявлений, так и без них) [47, 117]. С учетом значительного количества лиц, предъявляющих жалобы на головную боль, а также с учетом описанной выше возможности атипичной головной боли при САК (умеренная боль при «предупреждающем кровоизлиянии»), проведение дифференциальной диагностики между теми лицами, у которых головная боль представляет относительно доброкачественный характер, и теми, у кого следует исключать САК, нередко весьма затруднительно [48, 54, 168]. У больного с САК могут иметь место проявления неврологического дефицита, ригидность / болезненность затылочных мышц, кровоизлияния в сетчатку, судороги и потеря сознания, однако отмечено, что до 50% лиц с наличием САК не демонстрируют каких-либо изменений неврологического статуса [21, 117].

В основе диагностики САК (а также в основе выбора лечебной тактики) лежат методы нейровизуализации [21, 166]. Обязательным считается выполнение комплекса стандартных общеклинических, биохимических и инструментальных исследований (включая общие анализы крови и мочи, коагулограмму, уровень глюкозы крови, креатинина, электролитов, билирубина, аминотрансфераз, липидов, общего белка, электрокардиограммы) [28, 128, 138].

Первым и ведущим шагом диагностики САК является КТ головного мозга [21, 37, 78, 166]. В течение первых 3-5 дней от начала симптомов чувствительность КТ близка к 100%, однако этот процент затем существенно снижается, доходя до 50% к 6-7 дню [93, 150, 241]. Это связано с тем, что наилучшая степень визуализации присуща свежей крови, однако с разрушением эритроцитов при увеличении времени от начала кровотечения визуализация существенно ухудшается. Чувствительность КТ в диагностике САК особенно высока при наличии следующих условий (по

данным мета-анализа 2016г, включавшего 5 исследований): проведение исследования в первые 6 часов от начала симптомов, гематокрит больного  $> 30\%$ , компьютерный томограф 3 поколения или выше, высокое качество изображения, интерпретация опытным радиологом [151, 166]. КТ может демонстрировать наличие гематомы, занимающей определенное пространство интракраниально, позволяет выявлять острую гидроцефалию; использование КТ во многих случаях позволяет определить показания к экстренному хирургическому вмешательству. КТ позволяет исключить наличие таких патологических состояний, как интракраниальные опухоль и абсцесс [5, 33, 93, 166].

В случае, если при КТ головного мозга предполагаемый диагноз САК подтверждения не находит (особенно при отсроченном ее выполнении, наличии у больного тяжелой анемии, сложностей с интерпретацией изображения), а клинически имеются весомые основания, свидетельствующие в пользу наличия САК, эксперты рекомендуют проведение дополнительных исследований [50, 68, 83, 94, 222]. Среди них особое место занимает люмбальная пункция, ранее составлявшая важнейший метод диагностики САК. Однако в настоящее время позиция авторитетных специалистов на диагностическую ценность люмбальной пункции, выполняемой после получения отрицательного результата КТ головного мозга, не является однозначной [50, 132, 213].

Ряд исследователей считает люмбальную пункцию «по-прежнему неоценимым подходом» к диагностике САК у лиц с отрицательным результатом КТ головного мозга [21, 28, 195], другие полагают, что рутинное проведение этого исследования во многих случаях неоправдано, мотивируя свою позицию невысокой частотой САК в популяции, а также нередкими трудностями дифференциальной диагностики между САК и травмой, связанной с самой люмбальной пункцией [193]. Полагают, что частота ложно-положительных результатов люмбальной пункции в отношении диагноза САК может достигать 30% (что связывают с локальной

травмой в ходе манипуляции) [28, 158, 193]. В недавнем анализе Marcollini et al, 2019 г., показана высокая информативность выявления более  $2.000 \times 10^6/\text{л}$  эритроцитов в последней (четвертой) порции цереброспинальной жидкости (более высокая концентрация эритроцитов типична для САК); Marcollini et al, 2019 г., полагают, что использование этого диагностического порога может существенно облегчить интерпретацию результата люмбальной пункции в сомнительных случаях [195].

Важным проявлением САК при оценке цереброспинальной жидкости признается ее ксантохромия («желтое окрашивание»), определяемая либо визуально, либо спектрофотометрически (что менее доступно). Появление ксантохромии связано с тем, что при разрушении эритроцитов, попавших в ликвор в результате САК, высвобождается оксигемоглобин, далее трансформирующийся в билирубин, который и является причиной изменения цвета ликвора [88, 213].

Отечественные эксперты высказываются за проведение люмбальной пункции в тех случаях, когда несмотря на отрицательный результат КТ головного мозга (выполненной с соблюдением вышеперечисленных условий), имеющиеся клинические данные не позволяют отказаться от предположения о наличии САК [27, 28, 88]. По мнению Marcolini E, Hine J., 2019 [195], при негативном результате КТ головного мозга в сочетании с данными люмбальной пункции о количестве эритроцитов менее  $2000 \times 10^6/\text{л}$  в 4 порции ликвора и при отсутствии его ксантохромии – предположение о САК можно считать исключенным.

В литературе также обсуждается предпочтительное время выполнения люмбальной пункции. Доминирует точка зрения о необходимости выполнения этой манипуляции сразу же, как только стало известно об отрицательном результате КТ головного мозга [21, 78]. Существовавшее ранее мнение о целесообразности выжидания до 12 часов от момента начала головной боли (с целью отчетливого проявления ксантохромии) в настоящее время утратила своих приверженцев [138]. Спустя 3 недели после

начала САК ксантохромия цереброспинальной жидкости устраняется [28, 50, 138, 158].

КТ-ангиография, в настоящее время часто выполняемая одновременно с исходной КТ, позволяет визуализировать интракраниальные АА, а также крупные интрапаренхиматозные гематомы, требующие немедленной эвакуации. Она также используется для выявления вазоспазма [17, 37, 179, 203]. Чувствительность КТ-ангиографии (при использовании аппаратов, обеспечивающих в диагностике интракраниальных АА у лиц с клинической картиной САК достигает 98%, при специфичности – 100%. Современная аппаратура позволяет при КТ-ангиографии выявлять аневризмы размером до 2 мм, однако более мелкие («милиарные») АА, а также, отчасти, аневризмы, заполненные тромбами, могут не визуализироваться. Для АА небольшого размера (< 4 мм) чувствительность КТ-ангиографии составляет 92,3% [37, 42, 43, 203]. Определенную сложность при интерпретации данных КТ-ангиографии могут представлять случаи с локализацией АА в области основания черепа (из-за «наложений» костной ткани); преодолеть эту проблему может позволить использование технологии ММВЕ (matched mask bone elimination), либо церебральной ангиографии [42, 120, 235].

Некоторые исследователи рекомендуют использование КТ-ангиографии вместо люмбальной пункции – при отрицательном результате бесконтрастной КТ головного мозга [117, 179]. Другие, с учетом достаточно высокой частоты интракраниальных АА в общей популяции (достигающей, как уже упоминалось, 5 и даже 10%), полагают, что такая тактика может повышать вероятность получения ложно-положительных результатов. Так, выявляться при КТ-ангиографии могут и интракраниальные АА, причинно не связанные с головной болью, что обосновывает рекомендуемый некоторыми исследователями подход, согласно которому при весоном клиническом подозрении на наличие САК и отрицательном результате КТ головного мозга, выявление интракраниальной АА при КТ-ангиографии требует выполнения и люмбальной пункции (для дифференциальной

диагностики между случайной АА и такой, которая является действительной причиной САК) [42, 179, 203].

Указывается, что КТ-ангиография при отрицательном результате КТ представляет особенную ценность в тех случаях, когда выполнение люмбальной пункции невозможно (например, при наличии сопутствующей коагулопатии) [42, 179, 203].

Перфузионной КТ-ангиографии отводится определенное место в выявлении функциональных особенностей интракраниальной циркуляции, установлении ишемизации (вследствие как изменений крупных сосудов, так и нарушений микроциркуляции), а также в определении наличия и оценке степени выраженности вазоспазма при САК. В литературе представлены пороговые значения ряда параметров, которые позволяют устанавливать наличие тяжелого вазоспазма, а также развитие отсроченной церебральной ишемии [152, 204, 205, 238].

Одним из валидных методов диагностики АА и оценки анатомических особенностей церебральных сосудов является церебральная ангиография. Особенно эффективным признается использование сопоставления трехмерных анатомических реконструкций с двухмерными ангиограммами, что повышает чувствительность выявления АА, обеспечивает высокую детализацию анатомических особенностей сосудистого русла, и, как следствие, позволяет оптимизировать лечебную тактику [17, 123, 148].

Однако, использование МРТ для диагностики САК имеет ряд ограничений, главным их которых является то, что высокое содержание кислорода в цереброспинальной жидкости при контакте с кровью препятствует переходу гемоглобина в дезоксигемоглобин, что хорошо визуализируется при МРТ. Повысить чувствительность МРТ в выявлении САК позволяют следующие параметры: жидкостная спектрометрия, оценка изображений, взвешенных по протонной плотности, оценка градиент-эхо-последовательностей. При их сочетанном использовании, чувствительность метода в выявлении САК достигает 100% (за исключением,

перимезэнцефальной локализации САК, где эта чувствительность ниже). При отрицательном результате МРТ для исключения САК требуется проведение люмбальной пункции. Чувствительность МРТ-ангиографии в выявлении интракраниальных АА размером  $> 3$  мм составляет 95%. С учетом представленных данных, эксперты не считают МРТ приоритетным методом диагностики САК, однако рекомендуют ее выполнение в атипичных случаях, например, при значительном периоде времени от начала головной боли до момента проведения обследования [96, 100, 150]. Проведение МРТ-ангиографии считают также показанным в порядке скрининга - лицам, имеющим 2 и более членов семьи с АА; такое исследование рекомендуют выполнять 1 раз в 7 лет в возрасте от 18 до 80 лет [78]. Применение МРТ в диагностике САК может быть ограничено тем, что этот метод относительно менее доступен по сравнению с КТ (МРТ-исследование дороже, аппараты МРТ менее распространены, реже работают в круглосуточном ургентном режиме) [78, 100].

В диагностике проявлений вазоспазма важное место отводится транскраниальной доплерографии (ТКД), что связано с ее высокой информативностью и приемлемой доступностью [10, 58, 92, 103]. Чувствительность метода в выявлении вазоспазма в крупных артериях Виллизиева круга (особенно, средней мозговой артерии) близка к таковой для КТ-ангиографии; однако она ниже для передней мозговой артерии [103, 155]. Обычно выполнение ТКД рекомендуют исходно, в сроки от 42 до 48 часов от начала САК (в качестве метода, мониторирующего состояние интракраниальных артерий), а также повторно – при возникновении клинических особенностей, заставляющих предположить развитие вазоспазма (ряд исследователей указывают на необходимость ежедневного выполнения этого исследования в течение первых двух недель от начала САК) [67, 103, 134]. Ограничивать применение метода может наличие плохого ультразвукового окна, что отмечается примерно в 10% случаев [58]. Для выявления и оценки выраженности вазоспазма в различных

интракраниальных артериях разработаны и валидизированы специальные критерии [58, 78, 103, 133], опирающиеся главным образом на параметры скорости кровотока и величину индекса Линдегаарда (величину соотношения пиковой систолической скорости кровотока в средней мозговой и в гомолатеральной внутренней сонной артерии) [24, 41, 58, 78]. Употребимым также является подразделение вазоспазма по выраженности и распространенности [41, 58, 78].

Алгоритм подходов к лечению больного с аневризматическим САК включает: меры по поддержанию проходимости воздухоносных путей, стабильности гемодинамики, иных витальных функций; меры по контролю боли, тошноты, предупреждению аспирации; назначение нейропротекторов; при наличии связи САК с приемом антикоагулянтов – соответствующая коррекция этой терапии (отмена или уменьшение дозировки) и сбалансированное – учитывая необходимость профилактики такого нередкого и грозного осложнения как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – применение препаратов, препятствующих гипокоагуляции; при необходимости – использование противошоковых средств; исключение полости аневризмы из циркуляции путем эндоваскулярного (облитерация аневризмы) или открытого хирургического (клипирование аневризмы) вмешательства; лечение, направленное на контроль гидроцефалии; профилактика отсроченной церебральной ишемии; лечение поздних осложнений. Все этапы наблюдения за такими лицами требуют тщательного мультидисциплинарного подхода специалистов различного профиля [54, 78, 91, 106, 156, 160, 228].

Особую важность представляют мероприятия, направленные на поддержание витальных функций. Лица с аневризматическим САК имеют повышенный риск развития многообразных осложнений, требующих лечения в условиях нейрореанимационного стационара. Детальный анализ этих подходов не является задачей данного раздела, однако необходимо отметить такие важные компоненты лечебной стратегии, как поддержание

эуволемии, нормотермии (иногда - умеренной гипотермии в ходе хирургического вмешательства с центральной температурой 32-33°C), электролитного баланса, необходимость избегать гипогликемии и значительной гипергликемии (не более 10 ммоль/л), коррекция анемии [126, 129, 138, 159]. Для профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей (присущего постельным больным) используются компрессионные чулки и интермиттирующая пневматическая компрессия; целесообразным также ряд авторов считает применение нефракционированного гепарина (которое начинают спустя 24 ч после разрыва АА и продолжают до завершения периода постельного режима). Однако, применение гепарина может быть противопоказанным для больных, которые в силу особенностей САК и его осложнений нуждаются в проведении инвазивных (хирургических) вмешательств [78, 168, 175].

При невозможности обеспечить проходимость дыхательных путей другими методами, а также при низком количестве баллов по ШКГ лицам с САК требуется интубация. В ходе ее проведения рекомендуют принимать меры для уменьшения риска связанного с этой процедурой подъема АД. Для этого могут применяться короткодействующие седативные препараты, а в случае повышения АД – парентеральное болюсное введение гипотензивных препаратов. Важным является проведение кардиореспираторного мониторинга, так как лица с тяжелым повреждением головного мозга склонны к развитию угнетения сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности (фибрилляция предсердий, отек легких) [35, 59, 91].

Повышенное АД (чаще в варианте гипертонического криза) нередко констатируется при САК; оно ассоциировано с увеличением размера гематомы, повышением риска инвалидизации и смерти. В соответствии с действующими в настоящее время международными рекомендациями по лечению артериальной гипертонии, эксперты считают целесообразным проведение щадящей тактики гипотензивной терапии на начальном этапе (первые 6 часов от появления симптомов) нетравматического САК [20, 138,

159, 160]. Однако, данные вопросы требуют дальнейшего улучшения.

Важное место в лечении больных с САК занимают меры, снижающие риск повторного разрыва АА: адекватный контроль боли, тошноты и предупреждение натуживания. Применяются анальгетики, противорвотные и слабительные средства [14, 20, 129, 137].

Другие необходимые подходы могут включать применение кристаллоидных растворов для поддержания эуволемии: удержание головы под углом 30° к кровати во избежание аспирации, для предохранения венозного оттока от головы и снижения риска повышения внутричерепного давления [110].

Определенное место в комплексном лечении больных с САК отводится применению нейропротекторов. В отечественных клинических протоколах указывается на возможность использования таких препаратов, как сульфат магния, актовегин, церебролизин, цитиколин, глиатилин, цитофлавин [21, 54, 91]. Крупные клинические исследования с современным протоколом с этими препаратами либо не проводились, либо представляли малоубедительные результаты; мнение о целесообразности их назначения при САК базируется главным образом на эмпирических данных. В качестве потенциальных нейропротекторов при САК в серьезных исследованиях оценивались статины, антагонисты рецепторов эндотелина, препараты эритропоэтина, тирилизад (антиоксидант), глибурид (противодиабетический препарат); к сожалению, до настоящего времени отчетливых позитивных эффектов этих лекарственных средств на прогноз выявить не удалось [160, 169, 187].

Судорожный синдром отмечается примерно у 20% лиц с аневризматическим САК, более часто – при наличии интрапаренхиматозного кровоизлияния; развитие судорог может провоцировать гемодинамическую нестабильность и способствовать повторному разрыву АА [23, 28, 202, 216]. Применение противосудорожных препаратов требуется для снижения риска развития судорожного синдрома

(у лиц, имеющих значительный объем гематомы, а также при наличии судорожной готовности по данным клинико-инструментального исследования). Рутинное использование противосудорожных препаратов с профилактической целью не рекомендуется. Лицам с аневризматическим САК необходим регулярный (желательно – мониторный) электроэнцефалографический контроль [78, 160]. Серьезные исследования, которые бы мотивировали выбор конкретного противосудорожного препарата у таких лиц, отсутствуют; вследствие чего в каждом конкретном случае решение принимается на индивидуальной основе [28, 106, 125, 160].

Важнейшим компонентом лечебной стратегии при аневризматическом САК является эндоваскулярное или открытое хирургическое лечение, которые существенно снижают риск повторного САК, способствуют уменьшению инвалидизации и смертности. Оба эти метода имеют целью исключение из циркуляции полости АА, с сохранением проходимости примыкающих артерий. Выбор между ними нередко представляет сложную задачу [11, 36, 87, 119, 177]. В последнее время точка зрения мировых экспертов во многих ситуациях предусматривает предпочтение эндоваскулярному подходу в сравнении с открытым хирургическим вмешательством (что мотивируют меньшей частотой инвалидизации и смертности, наблюдаемой через 12 месяцев после вмешательства). Выполнение этих операций рекомендуется в максимально короткие сроки после начала САК (лучший вариант - < 6 часов; желательно - < 24 часов) [77, 95, 243]. Подчеркивается, что больных с аневризматическими САК следует лечить в крупных церебрососудистых центрах, концентрирующих достаточное количество таких лиц (желательно – не менее 35 случаев в год), где имеются нейрохирурги со значительным опытом и навыками выполнения как открытых хирургических, так и эндоваскулярных операций. После выполнения вмешательств необходимым считают безотлагательное проведение повторной ангиографии (КТ-ангиографии) для оценки состояния кровотока и выявления возможного повторного

разрыва АА [62, 173].

Эндоваскулярный подход к лечению сравнивался с открытым хирургическим в двух серьезных рандомизированных контролируемых исследованиях – ISAT (International Subarachnoid Aneurism Trial) [177] и BRAT (Barrow Ruptured Aneurism Trial) [116]. По данным этих исследований, спустя 1 год после вмешательства лучшие результаты отмечались в группе эндоваскулярного лечения. Так, в ISAT частота смерти и инвалидизации через год составила 23,5% в группе эндоваскулярного лечения, что оказалось статистически значимо ниже аналогичного показателя в группе хирургического подхода (30,9%). При анализе отдаленного прогноза (через 3 и 6 лет в исследовании BRAT) существенных отличий между группами с разными использовавшимися методами лечения выявлено не было [116]. Результаты этих исследований, в сочетании с меньшей инвазивностью эндоваскулярного хирургического вмешательства привели к существенному повороту во мнении экспертов по вопросу выбора лечебной тактики при аневризматическом САК: более предпочтительным во многих случаях считают выполнение эндоваскулярной операции [116]. В то же время, открытое хирургическое лечение сохраняет свои позиции в тех случаях, когда имеются значительная извитость артерий, либо иные показания к эндоваскулярному лечению. Lawton M.T., Vates G.E., 2017 [188] предпочитают открытое хирургическое вмешательство у больных с аневризматическим САК, имеющих повышенное внутричерепное давление; у лиц с очаговым неврологическим дефицитом, вызванным внутричерепной гематомой; при сложностях с ангиографической визуализацией аневризмы; если необходима реваскуляризация с использованием шунтирования; а также у лиц в возрасте до 40 лет, имеющих АА переднего полукольца (отдела) виллизиева круга без значительных нарушений неврологического статуса.

Если открытое хирургическое или эндоваскулярное лечение аневризмы по каким-либо причинам отсрочено (например, вследствие первоначальной

госпитализации больного в медицинское учреждение без необходимых возможностей), то в течение непродолжительного периода времени (не более 72 часов) для уменьшения риска повторного разрыва АА ряд авторов считает возможным использование антифибринолитического препарата «аминокапроновая кислота». Вместе с тем, отмечают, что при ином применении этот подход может способствовать повышению риска возникновения отсроченной церебральной ишемии. Другие подобные подходы, включая применение транексамовой кислоты, при аневризматическом САК серьезно не исследовались [29, 216, 219, 230, 243].

Частота развития гидроцефалии при САК составляет 15-85%, однако большинство из этих случаев клинически не проявляются. При острой гидроцефалии, ассоциированной с появлением и нарастанием энцефалопатии, обычно используют наружное дренирование желудочков (вентрикулостомия), что способствует улучшению неврологического статуса. В качестве альтернативы при острой гидроцефалии может быть применено люмбальное дренирование, при котором ниже риск развития вазоспазма. Противопоказанием к этому методу являются окклюзионная гидроцефалия и наличие интракраниальной гематомы, протекающие с повышением внутричерепного давления. Примерно у трети лиц, имевших острую гидроцефалию, в последующем формируется хроническая гидроцефалия с клиническими проявлениями. Подходом выбора при этом является установка вентрикулоперитонеального шунта для создания перманентного оттока цереброспинальной жидкости [170, 163, 185].

Особое место в лечении лиц, перенесших аневризматическое САК, занимают профилактика и лечение отсроченной церебральной ишемии, поскольку именно церебральная ишемия является основной непосредственной причиной инвалидизации и летального исхода больных этой категории [22, 52, 82, 124]. Отсроченная церебральная ишемия развивается после САК примерно в трети наблюдений; ранее ее возникновение связывали главным образом с механизмом вазоспазма,

сейчас эта точка зрения подвергается критике [44, 105, 172]. Единственным лекарственным препаратом, обладающим на настоящий момент подтвержденными данными об уменьшении риска отсроченной церебральной ишемии, а также об улучшении прогноза после перенесенного САК, является блокатор кальциевых каналов нимодипин [31, 80, 178]. В этой связи, общепринятой является рекомендация о необходимости его перорального приема (по 60 мг каждые 4 часа) всеми больными с 1 до 21 дня от начала САК (при отсутствии непереносимости). Показано, что такой режим применения препарата ассоциирован с улучшением прогноза примерно на 30%. При невозможности перорального использования приемлемо его назogaстральное или парентеральное назначение (отечественные клинические протоколы отдают последнему режиму предпочтение в течение первых 10 часов от начала САК, с последующим переходом на прием внутрь) [21, 54, 78]. Позитивное действие нимодипина может быть связано с несколькими механизмами, включая вазодилатирующее действие, улучшение коллатеральной циркуляции, а также, возможно, самостоятельное нейропротекторное действие [11, 54, 76, 80, 91, 160, 219].

Поддержание эуволемии также может снижать риск отсроченной церебральной ишемии [110]. В то же время, профилактическое поддержание состояния гиперволемии, а также профилактическая баллонная ангиопластика в участках ангиографически-подтвержденного вазоспазма (при отсутствии клинико-инструментального подтверждения наличия церебральной ишемии) благоприятного влияния на прогноз не показали [138, 168, 173].

Однако, в случаях, когда уже имеется клинически значимый синдром отсроченной церебральной ишемии (с вазоспазмом или без него) для улучшения церебральной перфузии может использоваться тактика поддержания индуцируемого состояния гиперволемии и гипертонии (с внутривенным введением жидкости и альфа-адреномиметиков) [110, 214].

В случае развития отсроченной церебральной ишемии в бассейне спазмированной крупной церебральной артерии (при отсутствии улучшения на фоне индуцированной гипертензии) могут применяться баллонная ангиопластика, а также селективное внутриартериальное введение вазодилататоров (никардипина или верапамила), либо сочетание этих методов [75, 91, 110].

При последующем наблюдении следует принимать меры для профилактики, своевременного выявления и лечения поздних осложнений САК (арахноидита, гидроцефалии, ликворной дисциркуляции, энцефалопатии, эпилепсии). Подробное обсуждение этих подходов выходит за рамки настоящего раздела. Больные, перенесшие аневризматическое САК, подлежат диспансерному наблюдению невролога и нейрохирурга продолжительностью не менее 2 лет [54, 91].

## РАЗДЕЛ 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1. Методы исследования

Под проспективным наблюдением находилось 143 больных (82 мужчины и 61 женщина) молодого и среднего возраста (18-59 лет, в среднем -  $45,5 \pm 9,04$  года) с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) вследствие разрыва артериальной аневризмы (АА).

Критериями включения больных в исследование явились: аневризматическое САК в острой фазе у больных в возрасте от 18 до 59 лет за период с 2011-2013 гг., находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении №3 Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО). Критериями исключения больных из исследования явились: неаневризматическое САК, подострое САК, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, возраст больных младше 18 и старше 59 лет, отказ пациентов от участия в исследовании.

Диагноз САК устанавливали на основании жалоб и анамнеза, оценки клинико-неврологического статуса по общепринятой методике, определения лабораторных показателей (уровня глюкозы крови, калия, подсчет глюкозо-калиевого соотношения), ультразвуковых (ультразвуковое исследование (УЗИ) брахиоцефальных артерий (БЦА), транскраниальная доплерография (ТКД)), нейровизуализационных (церебральная ангиография, КТ головного мозга) методов исследования. В процессе наблюдения за больными, оценивали неврологический статус в динамике, показатели церебральной гемодинамики, а именно наличие, выраженность и степень вазоспазма, возникновение отсроченной церебральной ишемии, повторного САК, гидроцефалии.

При отсутствии возможности оценки дало́б и анамнеза (из-за тяжести состояния) старались собрать такие данные со слов родственников или сопровождающих лиц.

При оценке жалоб больных особое внимание обращали на головную боль, оценивали ее интенсивность, время начала, скорость нарастания, продолжительность, характер – диффузный или локальный, связь с физической или эмоциональной нагрузкой, со сном. Детально анализировали жалобы на тошноту, рвоту, наличие либо отсутствие светобоязни, нарушение речи, нарушения движения и чувствительности. При динамическом наблюдении за больными оценивали изменения характера жалоб.

Сбор анамнеза заболевания включал изучение характера нарушения сознания, наличие судорожного синдрома. Оценивали начало развития заболевания на фоне полного благополучия, либо после физического и/или эмоционального перенапряжения. Учитывали цифры артериального давления в момент начала развития кровоизлияния.

При обследовании учитывали наличие сопутствующей патологии: наличие и стадию гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, церебрального атеросклероза со стенозированием, либо без стенозирования, наличие СД.

Оценку неврологического статуса в момент поступления больных в стационар, а также в динамике, выполняли в соответствии со стандартным протоколом [21, 54, 78, 91].

Уровень сознания определяли согласно шкале ком Глазго (ШКГ) [4, 109]. В зависимости от высоты соответствующих реакций (от отсутствующей до высокой) присваивали следующие баллы: для реакции открывания глаз – от 1 до 4, для речевой реакции – от 1 до 5, для двигательной реакции – от 1 до 6 [4]. В соответствии со стандартным протоколом, считали, что ясное сознание соответствует 15 баллам, умеренное оглушение – 13-14 баллам, глубокое оглушение – 11-12 баллам,

сопор – 8-10 баллам, умеренная кома – 6-7 баллам, глубокая кома – 4-5 баллам и терминальная кома – 3 баллам [4].

Глубину неврологического дефицита оценивали по шкале Ханта-Хесса (Hunt-Hess) [4, 109], при этом выделяли следующие варианты градаций: 1 балл - отсутствие симптоматики или умеренная головная боль и ригидность затылочных мышц, 2 балла - парез глазодвигательного и блокового нервов, умеренная или выраженная головная боль и ригидность затылочных мышц, отсутствие очаговой симптоматики, 3 балла – оглушение, возможно наличие умеренно выраженного очагового неврологического дефицита, 4 балла – наличие гемипареза, эпизодов децеребрационной ригидности, 5 баллов - кома, децеребрационная ригидность. Если у больного имели место сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертония, СД, церебральный атеросклероз, хроническая обструктивная болезнь легких, или вазоспазм церебральных артерий при ангиографии, то, в соответствии с мнением [4], к полученной сумме баллов по шкале Ханта-Хесса добавляли еще 1 балл.

Оценку тяжести САК производили согласно шкале Всемирной федерации нейрохирургов (WFNS (World Federation Neurologic Surgeon scale)), в которой используется ШКГ и очаговый неврологический дефицит. Степень 1: ШКГ 15 баллов и отсутствует очаговый дефицит, степень 2: ШКГ 13 – 14 баллов и отсутствует очаговый дефицит, степень 3: ШКГ 13 – 14 баллов и выявляется очаговый дефицит, степень 4: ШКГ 7 – 12 баллов ± очаговый дефицит. Степень 5: ШКГ 3 – 6 баллов ± очаговый дефицит [4].

Уровни артериального давления (АД) оценивали при поступлении, а также многократно в динамике, использовали аппарат «MICROLIFE BP AG1 20», Швейцария. Всем больным выполняли электрокардиографическое исследование на аппарате «Юкард 200», Украина; для диагностики и лечения сопутствующей патологии предусматривали консультации смежных специалистов, включая кардиолога, эндокринолога, пульмонолога и др.

Определение стандартных общеклинических и биохимических параметров больных проводили исходно, а также в ходе последующего наблюдения. Выполняли общие анализы крови и мочи, оценивали уровень глюкозы, креатинина, аминотрансфераз, гематокрита, общего холестерина, калия и глюкозо-калиевого соотношения, показатели коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время).

КТ головного мозга выполняли у 142 больных (одному пациенту исследование проведено не было в связи с летальным исходом), на рентген-диагностическом аппарате Somaton Emotion Duo, Siemens, Германия. Сроки проведения этого исследования составляли от 30 минут до 2 часов от момента госпитализации (в среднем –  $1,1 \pm 0,15$  часов); в 103 случаях КТ головного мозга выполняли в динамике (при ухудшении состояния, а также в послеоперационном периоде). Исследование проводили в положении пациента лежа на спине, по стандартному протоколу спирального сканирования “Brain axial”, с последующей постпроцессорной обработкой данных и построением реконструкций, с применением мягкотканого (толщина среза 3,0 мм и шаг 1,5 мм) и костного (толщина среза 1,0 мм и шаг 0,5 мм) фильтров. Технические параметры по протоколу “Brain axial”: 120 kV, 250 mA, rot.time: 0.75. Лучевая нагрузка при сканировании составила от 2,0 до 3,1 мЗв [37, 78, 166].

На томограммах оценивали локализацию и степень выраженности САК, а также наличие, локализацию и объем паренхиматозного и вентрикулярного кровоизлияния, устанавливали наличие и степень выраженности дислокационного синдрома, определяли наличие гидроцефалии, повторного САК, развитие отсроченной церебральной ишемии [37, 42, 93, 94].

На основании данных КТ головного мозга, следуя рекомендациям [78], выделяли следующие клинико-анатомические формы САК: неосложненное субарахноидальное кровоизлияние, субарахноидально-

паренхиматозное кровоизлияние, субарахноидально-вентрикулярное кровоизлияние, субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное (смешанное) кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние с оболочечными (изолированными или сочетанными с интрапаренхиматозными) или вентрикулярными гематомами (с дислокацией, либо без дислокации).

Массивность кровоизлияния по данным КТ головного мозга оценивали при помощи шкалы Фишера, при этом выделяли следующие типы [4, 78]: I тип – отсутствие выявления крови в субарахноидальном пространстве; II тип – диффузное присутствие крови в субарахноидальном пространстве, либо выявление сгустка крови толщиной до 1 мм; III тип – выявление локализованных сгустков крови, либо слоя крови в субарахноидальном пространстве более 1 мм толщиной; IV тип – выявление паренхиматозного или вентрикулярного кровоизлияния с наличием либо отсутствием субарахноидального тромбоза.

Степень выраженности внутримозговой гематомы определяли по суммарному объему паренхиматозного компонента [37, 93]: I степень устанавливали при его суммарном объеме не более 30 мл; II степень при объеме от 31 до 50 мл и III степень при объеме более 50 мл.

Наличие и выраженность дислокационного синдрома устанавливали по степени смещения срединных структур головного мозга. Выделяли умеренную (от 1 до 6 мм) и выраженную (7 и более мм) степень смещения срединных структур головного мозга [37, 93].

Люмбальная пункция была выполнена в 115 (80,4%) случаях по общепринятой методике [27, 78]. У пациентов извлекали различное количество ликвора с лечебной целью (до 15-20 мл), а также для проведения лабораторных исследований (определение количества белка, клеточного состава, ксантохромии) [27, 61, 78].

Церебральную ангиографию выполняли всем больным в 1-2 сутки от момента госпитализации. Использовали рентген-диагностический аппарат

Philips ALLURA Xper FD20, Германия. Селективное исследование церебральных сосудистых бассейнов выполняли через феморальный доступ по методике Сельдингера [17]. Пациента располагали в положении лежа на спине. После обработки операционного поля йодом и спиртом, вторым, третьим и четвертым пальцами левой кисти пальпировали бедренную артерию, чаще правую. После проведения анестезии в околососудистые мягкие ткани, иглой Сельдингера пунктировали сосуд. Затем вводили проводник, соответствующий диаметру иглы и предварительно обработанный гепарином. Под контролем электронно-оптического преобразователя проводник вводили в краниальном направлении до бифуркации аорты. Иглу извлекали из сосуда, место пункции плотно прижимали вторым и третьим пальцами левой кисти, кожу рядом с проводником рассекали на протяжении 2 мм скальпелем для облегчения манипуляций в последующем. Далее на проводник надевали конусный дилататор стенки сосуда, для растяжения превазально расположенных мягких тканей и стенки бедренной артерии до степени, необходимой для свободной манипуляции катетером. Затем вместо дилататора на проводник надевали катетер, вводимый по проводнику до бифуркации аорты. В последующем катетер вместе с проводником проводили до дуги аорты, на расстояние, препятствующее произвольному выходу его при введении контрастного вещества. Для катетеризации правой общей сонной артерии дугообразно изогнутый катетер подводили по дуге аорты до ее правого фланга, затем разворачивали изгибом кверху и после проникновения в безымянную артерию проводили в краниальном направлении, скользя по медиальной поверхности на расстояние 4-7 см, вводили в правую общую сонную артерию до уровня пятого шейного позвонка [17].

При необходимости катетеризации только наружной сонной артерии катетер проводили выше по сосуду до уровня третьего шейного позвонка, ориентируя изгиб катетера медиально. Для катетеризации только внутренней сонной артерии кончик катетера ориентировали латерально и

кзади. Для катетеризации правой позвоночной артерии, после введения зонда-катетера в безымянную артерию изгиб его ориентировали по нижнелатеральной стенке сосуда и после продвижения его дистальнее устья правой общей сонной артерии, катетер разворачивали кончиком кверху и от устья правой позвоночной артерии продвигали до уровня поперечного отростка седьмого шейного позвонка [17].

Для катетеризации левой позвоночной артерии катетер проводили через левую подключичную артерию в медиальную сторону. Далее в месте перехода восходящей части подключичной артерии катетер проводили в ее горизонтальную часть к устью левой вертебральной артерии [17].

Условия ангиографии были постоянны: фокусное расстояние 100 см; в качестве рентгеноконтрастного вещества использовали ультравист-370, либо визипак-320 [17]. Ангиограммы выполняли в режиме, обеспечивающем получение артериальной, капиллярной и венозной фаз кровотока. Математическую обработку графической информации осуществляли с использованием программного обеспечения ангиографа. Для уточнения пространственной ориентации в случае нетипичной локализации артериальной аневризмы исследование проводили в режиме ротации [17].

Ангиографическую характеристику вазоспазма церебральных артерий проводили с использованием программного обеспечения ангиографического комплекса (при наличии сужения просвета артерий более 50%) и количественной методики оценки диаметра церебральных артерий [17]. При качественной оценке спазма учитывали количество спазмированных сегментов артерий обоих каротидных бассейнов.

Распространенность и выраженность ангиоспазма при разрыве АА по данным ангиографии (у 81 больного – 56,6%), оценивалась при помощи классификации Крылова В.В.: I тип - невыраженный и нераспространенный - степень сужения артерий менее 50% от нормального диаметра, спазм распространяется не более, чем на 1-2 сегмента артерии (14 больных – 17,3%

случаев); II тип - выраженный и нераспространенный - сужение артерий на 50% и более, спазм распространяется на 1-2 сегмента (13 больных – 16,0%); III тип - невыраженный и распространенный - степень сужения артерии - менее 50%, спазм распространяется на 3 сегмента и более (5 больных – 6,2%); IV тип - выраженный и распространенный - сужение артерии на 50% и более, распространение спазма на 3 сегмента и более (49 больных – 60,5%) [41, 52, 78].

При проведении УЗИ БЦА и ТКД использовали аппарат “Philips HD-11 XE” (с каналом доплера), Нидерланды. В соответствии с общепринятыми подходами диагностировали наличие стенотических поражений и патологической извитости БЦА. Определяли скоростные показатели кровотока в магистральных артериях головы (внутренние сонные, позвоночные) и артерий основания мозга, в том числе формирующих Виллизиев круг (сифон внутренней сонной артерии, средняя мозговая – сегменты M1, M2; передняя мозговая – сегменты A1, A2; задняя мозговая – сегменты P1; P2; передняя и задние соединительные артерии; основная артерия, интракраниальные отделы позвоночной артерии) [46, 103]. УЗИ БЦА проводили по стандартной методике, описанной Никитиным Ю.М. [58] датчиком с частотой непрерывных доплеровских сигналов 5-8 МГц. Во время исследования больные лежали на кушетке. Оценивая сонные артерии, датчик направляли вдоль сосудов по передней поверхности грудинно-ключично-сосцевидной мышцы в направлении головы [58]. Для адекватной локации бифуркации общей сонной артерии в качестве анатомического ориентира использовали уровень щитовидного хряща; для локации позвоночной артерии – сосцевидный отросток. Измерение процента стеноза сонных артерий проводили при помощи метода ECST (European Carotid Surgery Trial) [40, 46, 71]. Измеряли диаметр просвета артерии в месте максимального стеноза, а затем брали для расчета диаметр сонной артерии на уровне луковицы.

ТКД выполняли всем больным в сроки от 1 до 3 дней от поступления в стационар, в среднем – через  $1,5 \pm 0,5$  дней (133 пациента – 93%), в 117 случаях также – многократно в динамике. Исследование функционального состояния интракраниальных сосудов и оценку церебральной гемодинамики проводили при помощи основных, описанных в литературе, ультразвуковых окон (транстемпорального, субокципитального) [58, 103]. ТКД проводили в импульсном режиме датчиком 2 МГц, генерирующим колебания мощностью до 100 мВт. Через чешую височной кости кпереди от ушной раковины (среднее транстемпоральное окно), отклонив датчик кпереди, на глубине 45-60 мм лоцировали М1- и М2-сегменты средней мозговой артерии, на глубине 60-70мм – С1-сегмент сифона внутренней сонной артерии, на глубине 60-75 мм – А1-сегмент передней мозговой артерии. При отклонении датчика кзади, на глубине 65-80 мм получали Р1- и Р2-сегменты задней мозговой артерии ипсилатеральной стороны. При субокципитальном доступе датчик устанавливали в области щели, образованной задним краем большого затылочного отверстия и пальпируемым поперечным отростком I шейного позвонка ориентацией плоскости лоцирования по направлению оси луча на переносицу. Из субокципитального доступа на глубине 60-95 мм сонировали позвоночные артерии, на глубине 70-120 мм лоцировали церебральный тракт основной артерии, который образуется в месте слияния позвоночных артерий [58, 103].

Анализ доплерограмм строили на основе оценки скоростных характеристик потока. Основной количественной характеристикой мозгового кровотока считали его линейную скорость (ЛСК, см/сек) [58, 92, 103, 153, 154]. Параметры ЛСК определяли по огибающей кривой – максимальной скорости кровотока в контрольном объеме в текущий момент времени [58, 153, 154]. При исследовании экстракраниальных артерий оценивали показатели, аналогичные описываемым для интракраниальных сосудов [58, 103].

Одним из наиболее частых осложнений субарахноидальных кровоизлияний, является развитие вазоспазма, определяющего течение кровоизлияния и являющегося одним из ведущих механизмов его патогенеза. Допплерография позволяет диагностировать вазоспазм при повышении средней ЛСК до 120-140 см/с, тогда как на ангиограммах спастические изменения начинают различать лишь при скоростях от 120 см/с и выше. Сравнение между величиной скорости кровотока и развитием клинической картины ишемии показывает, что при симптоматическом вазоспазме увеличение скорости кровотока происходит до появления клинических симптомов или их нарастания, что позволяет использовать значение величины ЛСК в качестве прогностического показателя [10, 55, 58, 92, 141, 176].

Вазоспазм церебральных артерий оценивали согласно уровню ЛСК и расчетным данным показателя Линдегаарда (соотношение систолической скорости кровотока в средней мозговой артерии - СМА и экстракраниальной части внутренней сонной артерии - ВСА), который на стороне спазма выше 3,0. Первично исследовали скоростные характеристики как экстракраниальных, так и интракраниальных сосудов. В последующем мониторинг состояния вазоспазма церебральных артерий проводили для интракраниальных артерий и, в случае высоких показателей ЛСК, оценивали кровотоки в экстракраниальных отделах ВСА для дифференциальной диагностики с реактивной гиперемией [78, 103]. По данным ТКД вазоспазм церебральных артерий исключали при показателях скорости кровотока по СМА менее 120 см/сек и индексе Линдегаарда менее 3; умеренный вазоспазм диагностировали при скорости кровотока 120-200 см/сек и при показателе Линдегаарда 3-6; при тяжелом вазоспазме регистрировали скорость кровотока более 200 см/сек, а показатель Линдегаарда более 6 [24, 41, 58, 78]. По выраженности вазоспазм разделяли на легкий (100-160 см/с), умеренный (160-240 см/с) и выраженный (240 см/с и выше) [58, 78]. По распространенности выделяли сегментарный

вазоспазм, когда он вовлекал один сегмент сосуда, распространенный – при вовлечении более одного сосуда, но в одном полушарии и диффузный вазоспазм – в сосудах обоих полушарий [41, 78].

Среди вариантов исхода САК (в настоящей работе условно – это был момент завершения наблюдения) выделяли 5 групп согласно шкале исходов Глазго (ШИГ) [4]: 1 – летальный исход, 2 – вегетативное состояние, 3 – глубокая инвалидизация, 4 – умеренная инвалидизация, 5 – хорошее восстановление.

Подходом к оценке прогностической роли изучавшихся особенностей больных явилось установление их связи с уровнем комбинированной конечной точки, определенной заранее, при планировании исследования. Компонентами этой комбинированной конечной точки явились смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии.

С целью систематизации полученных результатов была разработана формализованная карта больного, которая включала следующие разделы: анкета, анамнез заболевания, результаты общеклинических, клинико-инструментальных и клинико-лабораторных методов исследования (рис.2.1.1).

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 выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ), 95% доверительного интервала. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью применения критерия Shapiro-Wilk's. Значимость различий средних величин выборочных совокупностей оценивали с помощью параметрических (T-Studenta, F-Fishera) и непараметрических критериев (W-Wilcoxon, Chi-square test, U-Mann-Whitney при асимметрии распределения). При проведении корреляционного

анализа рассчитывался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Расчет и сравнение доли проводилось с применением ф-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. При всех процедурах статистического анализа учитывался уровень значимости ( $p$ ), при этом критическим уровнем значимости считали значение 0,05 [12, 16, 45, 63, 112, 144, 207].

Ф.И.О. _____	Пол _____	Возраст _____	№ истории болезни _____
Сопутствующий диагноз _____	Осложнения _____	Место жительства _____	Даты госпитализации _____
<u>Жалобы:</u> головная боль (характер, начало, ...), тошнота /рвота, .... _____			
<u>Анамнез:</u> судорожный синдром, потеря сознания, .... _____			
Общемозговые проявления _____	Очаговые проявления _____	Менингеальные проявления _____	Шкала ком Глазго _____
Шкала Ханта-Хесс _____	Тяжесть САК по WFNS _____	Артериальное давление _____	Пульс, температура тела _____
ЭКГ _____ Консультации _____	Лабораторные данные _____	Люмбальная пункция _____	Критерии включения и исключения _____
<u>Церебральная ангиография:</u> дата, время, особенности интракраниальных АА – количество, связь с САК, форма, размеры; состояние интра-и экстракраниальных артерий, вазоспазм, ... _____			
<u>КТ головного мозга:</u> дата, время, форма САК, шкала Фишера, степень выраженности внутримозговой гематомы, дислокационный синдром, отек мозга, ... _____			
<u>Транскраниальная доплеровская ультрасонография:</u> дата, время, линейные скорости кровотока, вазоспазм, сроки, выраженность, локализация, ... _____			
Лечение _____	Дата выписки / смерти _____	Исходы САК _____	

Рисунок 2.1 - Схема формализованной истории болезни

## 2.2. Характеристика больных

Под проспективным наблюдением находились 143 больных с САК, среди них было 82 (57,3 %) мужчин и 61 (42,7 %) женщина. Молодой возраст (от 21 до 44 лет) был в 58 (40,6 %) случаях, средний (от 45 до 59 лет) – в 85 (59,4 %) случаях, средний уровень возраста по общей группе больных с САК составил  $45,5 \pm 9,0$  лет. Длительность наблюдения за больными САК составила от 1 до 62 дней, в среднем  $19,0 \pm 11,1$  дней.

Группу практически здоровых лиц, не отличавшихся от группы больных с САК по средней величине возраста и по полу, составили 30 человек.

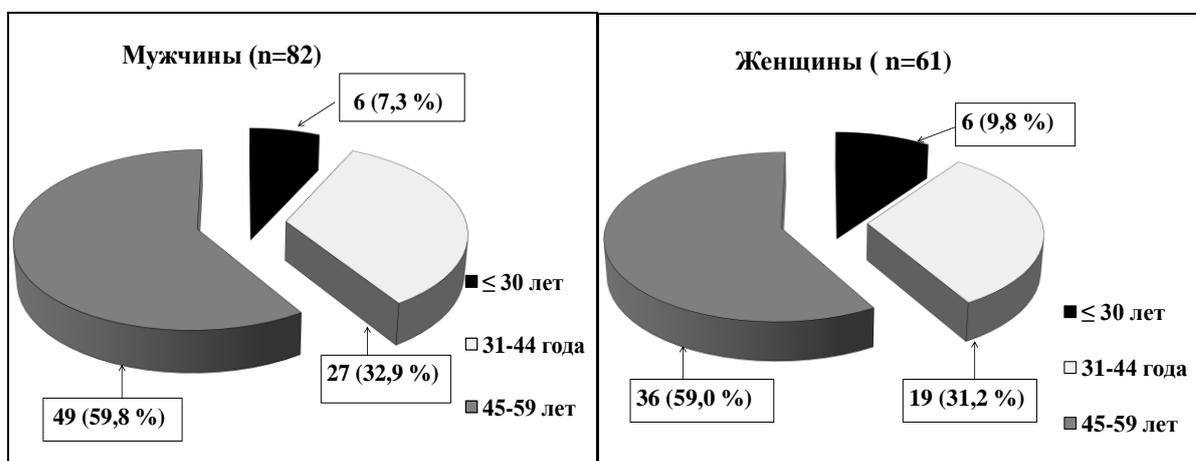


Рисунок 2.2 – Распределение больных САК по полу и возрасту (абсолютное количество больных и процент от их количества в группе)

Среди мужчин 6 (7,3 %) больных были в возрасте 30 лет и младше, 27 (32,9 %) имели возраст от 31 до 44 лет и 49 (59,8 %) – от 45 до 59 лет. Среди женщин в возрасте 30 лет и младше было 6 (9,8 %), от 30 до 44 лет – 19 (31,2 %) и от 45 до 59 лет – 36 (59,0 %), различия в распределении по возрасту между полами незначимы,  $p > 0,05$ .

Артериальная гипертензия имела в 66 (46,2%) случаях, ХИБС была представлена в 32 (22,4%), СД – в 5 (3,5%) и курение – в 45 (31,5%) наблюдениях. Среди лиц среднего возраста в сравнении с молодыми больными отмечена существенно более высокая частота артериальной

гипертонии (60,0 % против 34,8%), а также хронической ишемической болезни сердца (31,8 % против 8,6 %), все  $p < 0,05$ .

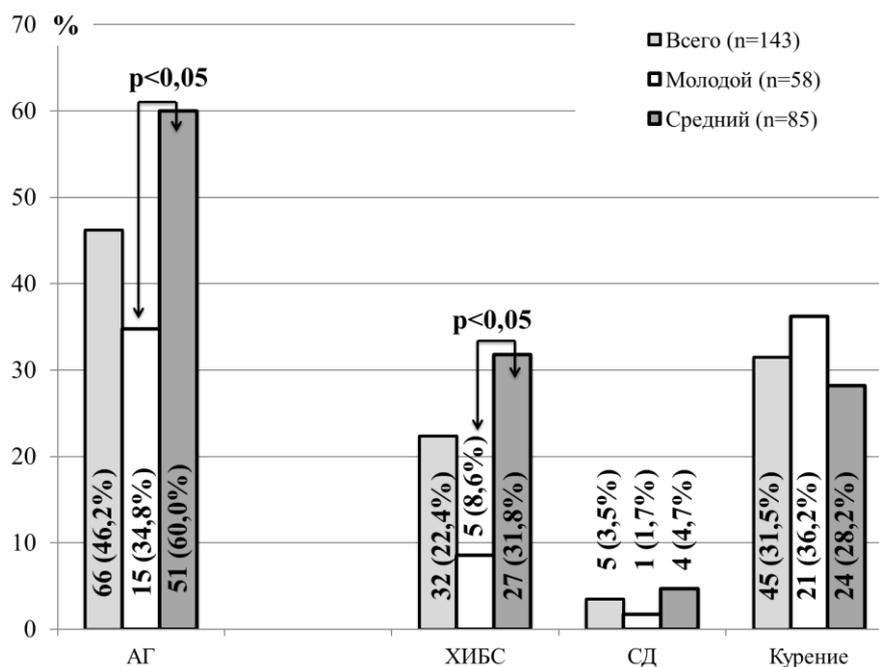


Рисунок 2.3 – Частота выявления сопутствующих заболеваний у больных с САК в целом и по возрастным группам (абсолютное количество больных и процент от их количества в соответствующей группе)

Примечания: АГ – артериальная гипертензия; ХИБС – хроническая ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет; стрелками указаны достоверные различия между группами лиц молодого и среднего возраста,  $p < 0,05$

На рисунке 2.4 представлена характеристика основных жалоб и некоторых особенностей анамнеза больных с САК как в целом (А – для 143 человек), так и отдельно для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста.

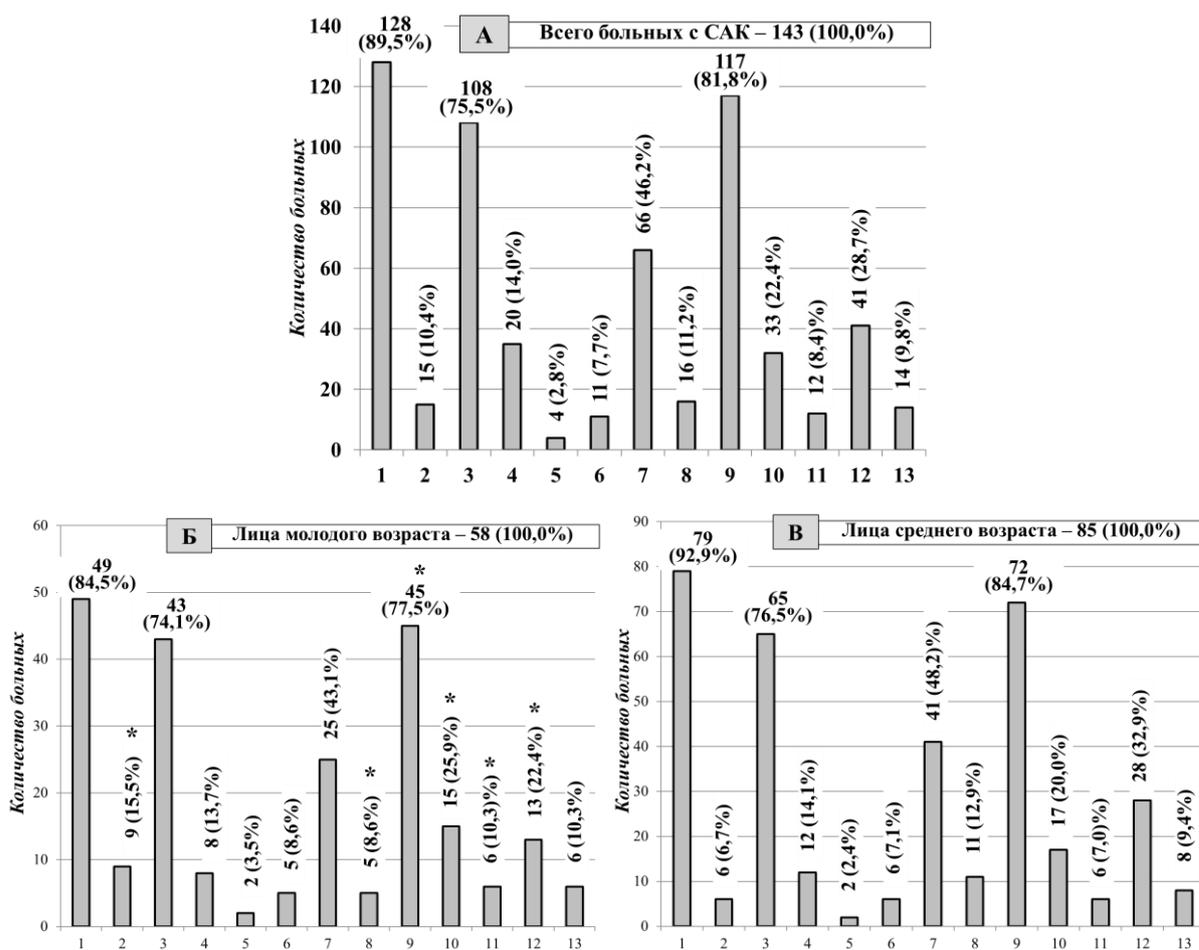


Рисунок 2.4 – Характеристика жалоб (на момент начала клинических проявлений) и анамнеза больных с САК: А – в целом для 143 человек; Б – для 58 лиц молодого (18-44 лет) возраста; В – для 85 больных среднего (45-59 лет) возраста (абсолютное количество больных и процент от общего количества в группе)

Примечания: 1 – головная боль острая и очень сильная; 2 – период умеренной головной боли в начале; 3 – головная боль не связана с физической / эмоциональной нагрузкой; 4 – головная боль связана с физической / эмоциональной нагрузкой; 5 – возникновение головной боли после приема алкоголя; 6 – возникновение головной боли во время / после сна; 7 – эпизод кратковременной потери сознания; 8 – судороги; 9 – тошнота / рвота; 10 – светобоязнь; 11 – нарушения речи; 12 – нарушения движения; 13 – нарушения чувствительности; \* – различия в частоте показателя между группами лиц молодого и среднего возраста достоверны,  $p < 0,05$

$p < 0,05$

В целом среди больных с САК острая и очень сильная головная боль в дебюте клинических проявлений была отмечена в 89,5 % наблюдений; в 10,4 % ее возникновению предшествовал период умеренной головной боли. У 14,0 % больных возникновение головной боли было связано с физической и / или эмоциональной нагрузкой; у 2,8 % – с приемом алкоголя. Локальный характер головной боли отмечался в 65 (45,5 %) наблюдениях, в 53 (37,1 %) – она была диффузной, в остальных случаях четко определить характер боли не удалось. В 7,7 % случаев развитие первых клинических проявлений САК отмечено во время сна или сразу после пробуждения. В 46,2 % наблюдений на начальном этапе развития симптоматики отмечался кратковременный эпизод потери сознания. Судорожные проявления в дебюте имели место в 11,2 % случаев; тошнота и / или рвота – в 81,8 %; светобоязнь – в 22,4 %; нарушения речи – в 8,4 %; нарушения движения – в 28,7 %; нарушения чувствительности – в 9,8 %.

При сопоставлении проанализированных данных между лицами молодого и среднего возраста (соответственно, Б и В на рисунке 2.4), не отмечено существенных различий в таких особенностях возникновения головной боли, как связь с нагрузкой, алкоголем, сном, а также в частоте эпизодов потери сознания и нарушений чувствительности (все  $p > 0,05$ ). В тоже время, лица молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста характеризовались существенно более высокой частотой периода умеренной головной боли, предшествующей эпизоду сильной боли (15,5 % против 6,7 %), светобоязни (25,9 % против 20,0 %), нарушений речи (10,3 % против 7,0 %), а также более низкой частотой судорожного синдрома (8,6 % против 12,9 %), тошноты и рвоты (77,5 % против 84,7 %), нарушений движения (22,4 % против 32,9 %), все  $p < 0,05$ .

Таблица 2.1 иллюстрирует уровни частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) у больных с САК и у здоровых лиц. Как видно из этой таблицы, средние значения частоты ЧСС, температуры тела, уровней систолического, диастолического и пульсового АД у больных

с САК были достоверно выше аналогичных величин у здоровых лиц (все  $p < 0,05$ ). Как видно из представленной таблицы, средний возраст в целом у обследованных больных с САК и у здоровых лиц достоверно не различался ( $p > 0,05$ ).

Таблица 2.1 – Сравнительная характеристика уровней АД и ЧСС при поступлении в группе больных с САК и у здоровых (М ± стандартное отклонение)

Показатели	Больные с САК #			Здоровые лица (n=30)
	В целом (n=143)	Молодой возраст (n=58)	Средний возраст (n=85)	
Возраст, лет	45,5± 9,0	36,3 ± 6,0	51,8 ± 3,9 **	44,3 ± 8,7
ЧСС, уд/мин	78,0± 9,6	77,2 ± 10,3	78,6 ± 9,0	72,3 ± 12,7 *
Температура тела, °С	37,1± 0,5	37, 2 ± 0,3	36,9± 0,4	36,3± 0,2 *
Систолическое АД, мм рт.ст.	140,7±20,6	136,8 ± 22,6	143,2 ± 18,8	124,3 ± 6,3 *
Диастолическое АД, мм рт.ст.	87,4±10,5	86,0 ± 11,6	88,3 ± 9,7	76,6 ± 4,9 *
Пульсовое АД, мм рт.ст.	53,3±13,2	50,8 ± 13,9	55,0 ±12,5	47,7± 5,1 *
Примечания: # – для больных с САК представлены данные на момент госпитализации; * – различия между группами больных с САК и лицами контрольной группы достоверны, $p < 0,05$ ; ** – различия между группами больных с САК молодого и среднего возраста достоверны, $p < 0,05$ ; ЧСС – частота сердечных сокращений				

В целом в группе больных с САК по сравнению с группой здоровых лиц уровень глюкозы крови, аланинаминотрансферазы (АЛТ) были

достоверно выше, а уровень калия – достоверно ниже значений аналогичных показателей у здоровых лиц (все  $p < 0,05$ ) (таблица 2.2)

Таблица 2.2 – Сравнительная характеристика некоторых лабораторных параметров в группе больных с САК и здоровых ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Лабораторные параметры	Больные с САК #			Здоровые лица (n=30)
	В целом (n=143)	Молодой возраст (n=58)	Средний возраст (n=85)	
Гемоглобин, г/л	132,1±22,6	130,9 ± 22,4	132,8±22,9	133,1 ± 7,8
Глюкоза, ммоль/л	7,71 ± 1,72	7,77± 1,83	7,68±1,66	4,91 ± 0,44 *
Креатинин, мкмоль/л	91,5± 22,4	93,4 ± 24,7	90,3± 20,9	89,8 ± 12,1
АЛТ, Ед/л	42,6±28,2	40,6 ± 27,2	43,9 ± 28,9	26,3 ± 8,4 *
Общий холестерин, ммоль/л	4,49±1,04	4,5 ± 1,0	4,5 ± 1,1	4,7 ± 0,9
Калий, ммоль/л	3,83±0,72	3,94 ± 0,63	3,77 ± 0,76	4,50 ± 0,51 *
Примечания: #– для больных с САК представлены данные на момент госпитализации; * – различия между группами больных с САК и лицами контрольной группы достоверны, $p < 0,05$				

На рисунках 2.5 – 2.7 представлена характеристика неврологического статуса больных с САК на момент поступления в стационар. Средний уровень баллов шкалы ком Глазго (ШКГ) составил  $10,7 \pm 5,4$  балла (рисунок 2.4 А), при этом по 15 баллов имели 13,3 % больных, по 13-14 баллов – 16,1 %, по 11-12 баллов – 28,7 %, по 8-10 баллов – 27,3 %, по 6-7 баллов –

9,1 %, по 4-5 баллов – 4,2 % и по 3 балла – 1,3 %. Группа больных молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста имела достоверно меньшее среднее количество баллов по ШКГ ( $9,8 \pm 3,1$  против  $11,7 \pm 4,8$ ), а также статистически значимо более высокую частоту случаев с низким количеством баллов ШКГ (10 и менее баллов – соответственно в 53,5 % и 34,2 % наблюдений – рисунок 2.4 Б и В), все  $p < 0,05$ .

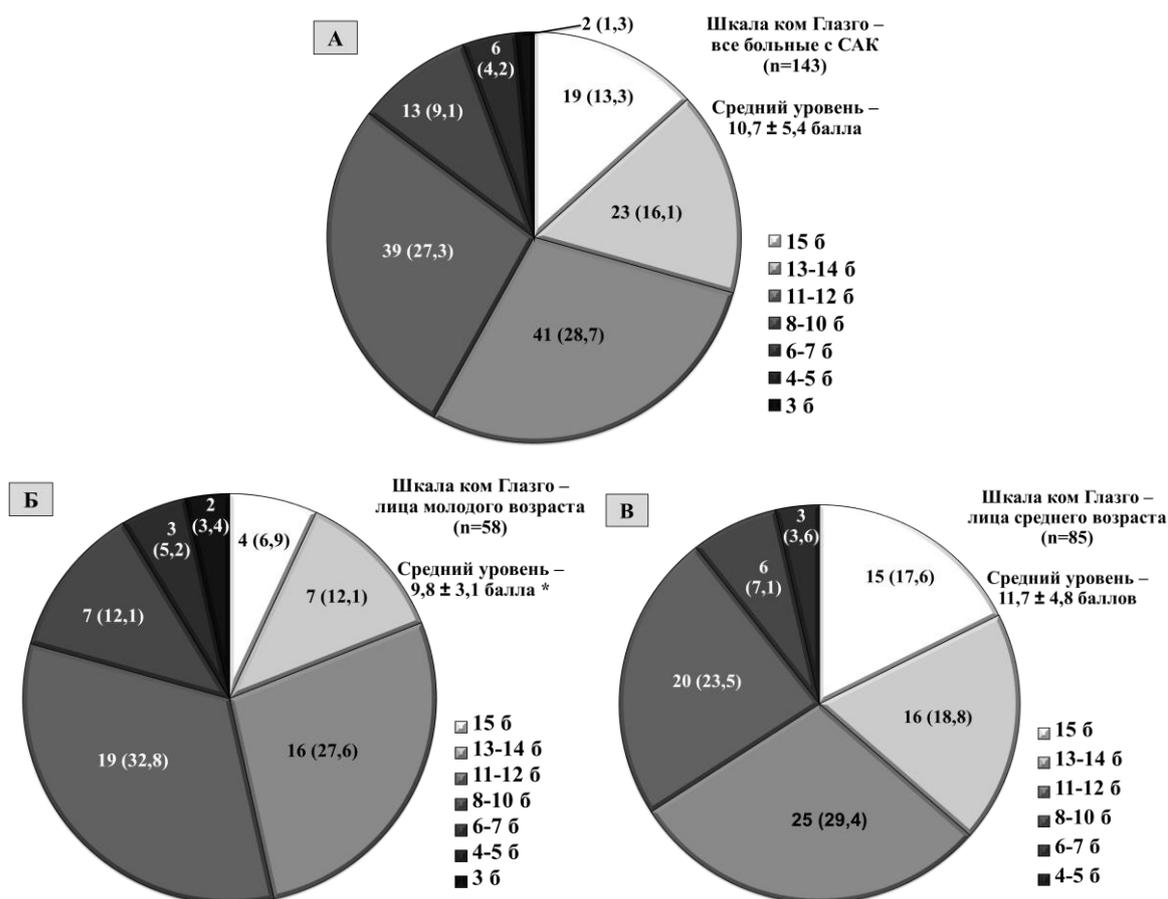


Рисунок 2.5 – Распределение больных с САК по баллам ШКГ – в целом (А), а также для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество больных и процент от общего количества в группе)

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

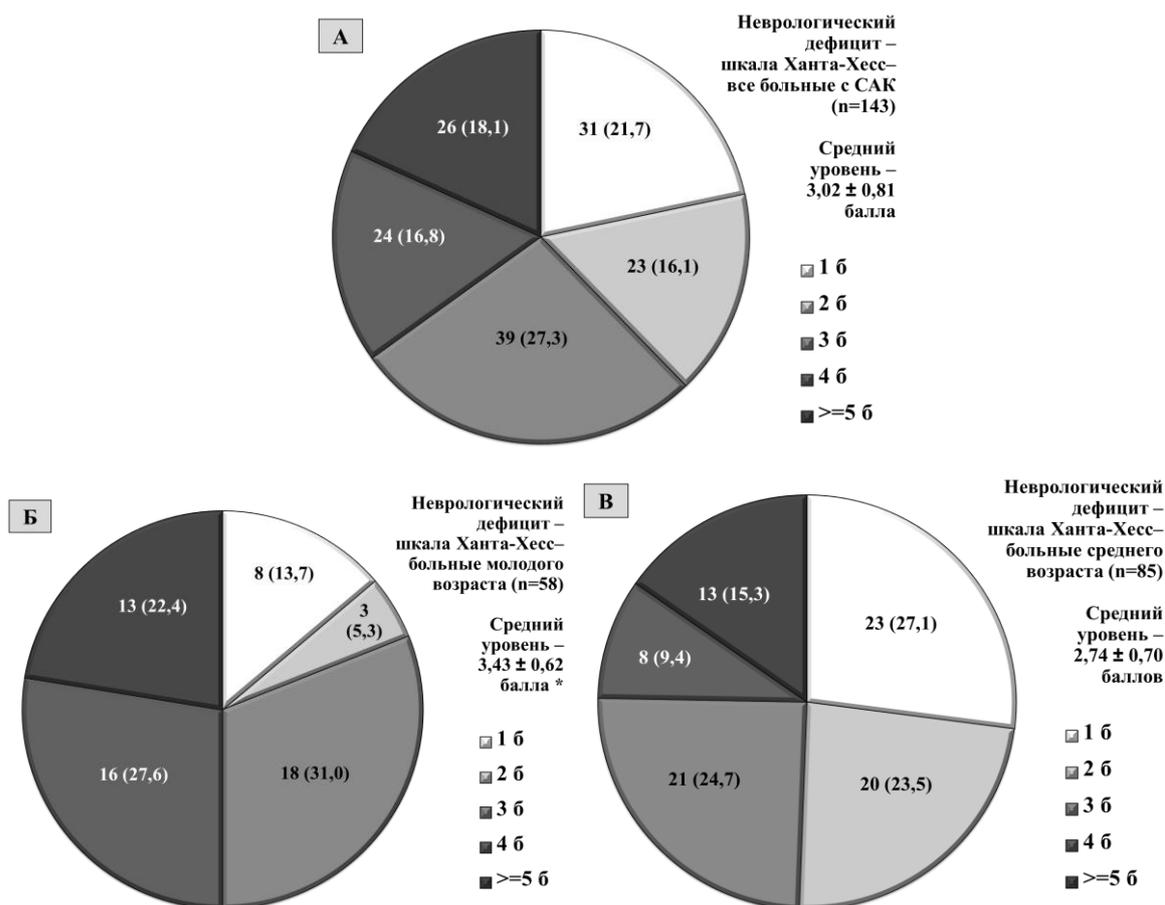


Рисунок 2.6 – Распределение больных с САК по уровню неврологического дефицита (баллам шкалы Ханта-Хесс) – в целом (А), а также для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество больных и процент от общего количества в группе)

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

При оценке степени выраженности неврологического дефицита (рисунок 2.6 А) средний балл по шкале Ханта-Хесс составил  $3,02 \pm 0,81$ ; по 1 баллу отмечено в 21,7 % случаев, по 2 балла – в 16,1 %, по 3 балла – в 27,3 %, по 4 балла – в 16,8 %, по  $\geq 5$  баллов – в 18,1 % случаев. Как показано на рисунке 2.5 Б и В, степень неврологического дефицита среди лиц молодого возраста была статистически значимо более выраженной, чем у лиц среднего возраста (средняя сумма баллов по этой шкале,

соответственно,  $3,43 \pm 0,62$  против  $2,74 \pm 0,70$ ; 4 и более баллов – соответственно у 50,0 и 24,7%, все  $p < 0,05$ ).

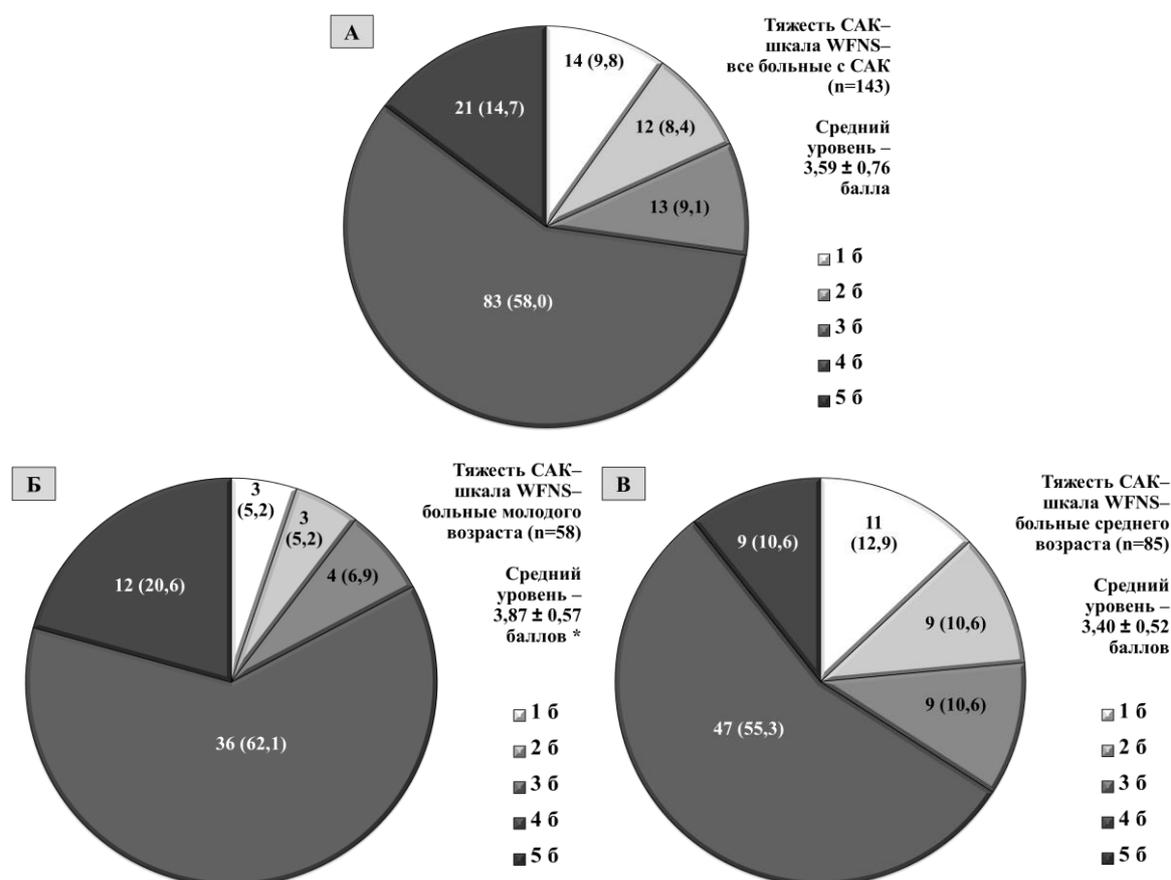


Рисунок 2.7 – Распределение больных по тяжести САК (баллам шкалы WFNS (World Federation Neurologic Surgeonscale) – в целом (А), а также для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество больных и процент от общего количества в группе)

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

Степень тяжести САК по шкале WFNS (World Federation Neurologic Surgeonscale – рисунок 2.7) в целом составила  $3,59 \pm 0,7$  баллов; по 1 баллу было в 9,8 % наблюдений, по 2 балла – в 8,4 %, по 3 балла – в 9,1 %, по 4 балла – в 58,0 % и по 5 баллов – в 14,7 % наблюдений. Средний уровень

баллов по шкале WFNS оказался существенно выше у лиц молодого возраста ( $3,87 \pm 0,54$ ) в сравнении с больными среднего возраста ( $3,41 \pm 0,52$ ); у них также выше была доля лиц, имевших по 5 баллов по этой шкале (20,6 против 10,6%), все  $p < 0,05$ .

Менингеальный синдром был представлен у 127 (88,8%) больных, бульбарный синдром – у 9 (6,3%) больных. Четкой связи этих неврологических особенностей с возрастом и полом лиц с САК нами не отмечено.

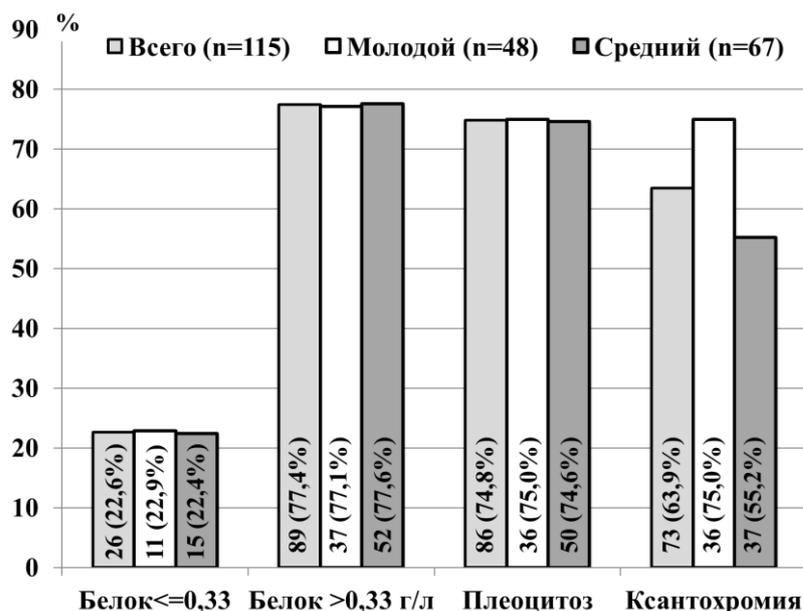


Рисунок 2.8 – Характеристика данных люмбальной пункции у 115 больных с САК в целом и по возрастным группам (абсолютное количество больных и процент от их количества в соответствующей группе)

Примечание: различия между группами лиц молодого и среднего возраста по всем показателям недостоверны,  $p > 0,05$

Согласно характеристике данных люмбальной пункции у 115 больных с САК (рисунок 2.8) уровень белка  $\geq 0,33$  г/л был отмечен в 22,6 % наблюдений,  $> 0,33$  г/л – в 77,4 %; плеоцитоз был представлен в 74,8 %, ксантохромия – в 63,5 % случаев. Отличий в анализируемых характеристиках цереброспинальной жидкости в зависимости от возраста, а

также от пола, сопутствующих заболеваний и особенностей клинической картины выявлено не было (все  $p > 0,05$ ).

### РАЗДЕЛ 3

## СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ АНГИОГРАФИИ ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

Церебральную ангиографию выполняли у всех 143 больных (в ряде случаев – неоднократно, в динамике) по стандартной методике, детально охарактеризованной в разделе 2.

Интракраниальные артериальные аневризмы (АА), имеющие причинную связь с САК, были выявлены во всех 143 наблюдениях. В 36 (25,2 %) случаях наряду с САК-ассоциированными отмечены и дополнительные АА, т.е. АА у этих лиц были множественными. Всего было выявлено 194 интракраниальных АА. У 107 (74,8 %) больных имелось по 1 АА, у 27 (18,9 %) – по 2 АА, у 5 (3,5 %) – по 3 АА и у 4 (2,8 %) – по 4 и более АА. Нами не отмечено связи между распределением больных по количеству АА, с одной стороны, и их демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями, с другой стороны, все  $p > 0,05$ .

Далее представлена более подробная характеристика интракраниальных АА, ответственных за развитие САК. Среди этих 143 АА по форме мешотчатые (96,5 %) отчетливо преобладали над фузиформными (3,5 %), что показано на рисунке 3.1;  $p < 0,05$ .

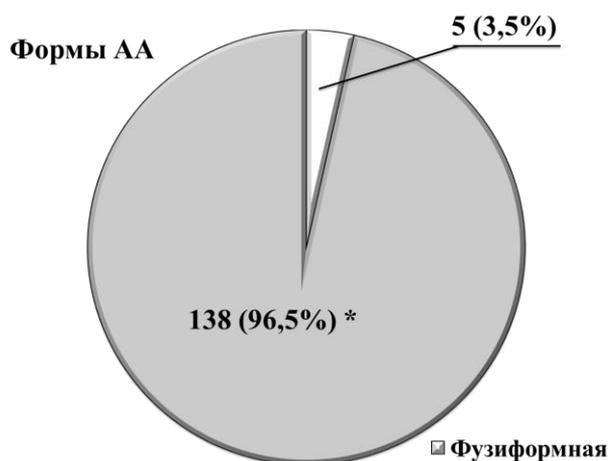


Рисунок 3.1 – Распределение больных по форме интракраниальных АА, ассоциированных с развитием САК

Примечание: \* – различия в распределении АА по форме достоверны,  $p < 0,05$

При дополнительном анализе также не было выявлено статистически значимой связи между формой АА, с одной стороны, и демографическими особенностями больных, клинической картиной САК, лабораторными и инструментальными характеристиками, с другой стороны, все  $p > 0,05$ .

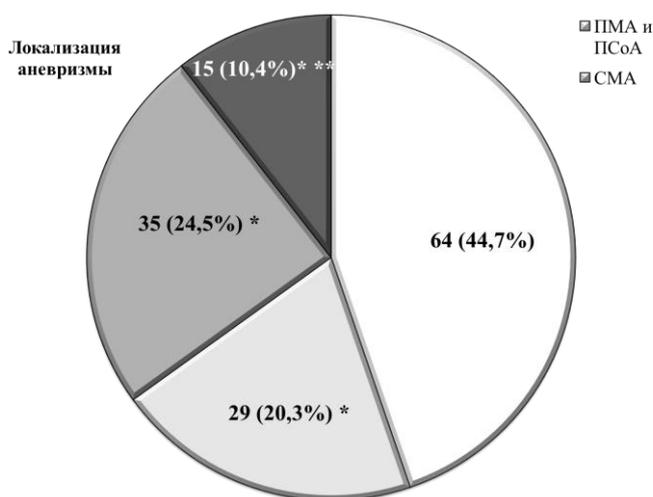


Рисунок 3.2 – Распределение больных по локализации АА

Примечания: \* – различия в частоте АА в бассейне ПМА-ПСоА и АА других локализаций достоверны,  $p < 0,05$ ; \*\* – различия в частоте АА в бассейне ВББ и АА других локализаций достоверны,  $p < 0,05$

Как видно из этого рисунка 3.2, почти в половине всех случаев (64 наблюдения – 44,7 %) АА располагались в бассейнах передней мозговой артерии и передней соединительной артерии (ПМА-ПСоА); что оказалось статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем АА другой локализации – в бассейне средней мозговой артерии (СМА – 29 наблюдений, 20,3 %), в бассейне внутренней сонной артерии (ВСА – 35 наблюдений, 24,5 %) и в вертебро-базиллярном бассейне (ВББ – 15 наблюдений, 10,4 %).

Характеристики больных с САК	Всего больных	Распределение больных по локализации АА, %										
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
<b>Пол:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Мужской	82	48,8				25,7		15,8		9,7		← *
➤ Женский	61	39,3		13,2		36,1			11,4			← *
<b>Возраст:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Молодой	58	44,8				15,5		27,6		12,1		← *
➤ Средний	85	44,7				23,5		22,4		9,4		← *
<b>Артериальная гипертония:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Нет	77	38,9				20,8		33,8		6,5		← *
➤ Да	66	51,5				19,7		13,6		15,2		← *
<b>Ишемическая болезнь сердца:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Нет	111	42,3				23,4		27,0		7,3		← *
➤ Да	32	53,2				9,4		15,6		21,8		← *
<b>Головная боль:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Внезапная, острая, «взрывная»	128	45,3				20,3		24,2		10,2		← *
➤ С постепенным началом	15	40,0				20,0		26,7		13,3		← *
<b>Связь с нагрузкой (физ / эмоц):</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Нет	123	47,9				19,6		23,6		8,9		← *
➤ Да	20	25,0		25,0		30,0		20,0		← *		
<b>Тошнота / рвота:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Нет	26	69,2				23,2		7,6		← *		
➤ Да	117	39,3		19,7		28,2		15,8		← *		
<b>Светобоязнь:</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ Нет	110	47,3				21,8		25,5		5,4		← *
➤ Да	33	36,3		15,2		21,2		27,3		← *		
<b>Шкала ком Глазго (баллы):</b>		----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- ----- -----										
➤ 13-15	42	45,2				21,5		23,8		9,5		← *
➤ 8-12	80	45,0				20,0		25,0		10,0		← *
➤ 3-7	21	42,9				19,0		23,8		14,3		← *

Рисунок 3.3 – Связь между распределением САК-ассоциированных интракраниальных АА по локализации, с одной стороны, и демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных, с другой стороны

Примечания: 1)  – бассейн ПМА-ПСоА; 2)  – бассейн СМА; 3)  – бассейн ВСА; 4)  – ВББ; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$



физической / эмоциональной нагрузкой, уровень баллов по шкале ком Глазго, концентрациями гемоглобина, креатинина и общего холестерина крови, все  $p > 0,05$ .

В то же время, была отмечена связь между локализацией АА, с одной стороны, и такими характеристиками больных, как пол, наличие сопутствующих артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца, наличие тошноты / рвоты, светобоязни, менингеального и судорожного синдромов, уровнем глюкозы крови и глюкозо-калиевого соотношения крови, с другой стороны, все  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка 3.3, среди лиц мужского пола более часто были представлены АА в бассейнах ПМА-ПСоА и СМА, а среди женщин – в бассейне ВСА ( $\chi^2 = 14,7$ ;  $p < 0,001$ ). В группе лиц с артериальной гипертонией в анамнезе существенно более часто АА выявлялись в бассейне ПМА-ПСоА, а в группе больных без артериальной гипертонии – в бассейне ВСА (различия в распределении по локализации АА достоверны,  $\chi^2 = 11,4$ ;  $p < 0,01$ ); при наличии в анамнезе ишемической болезни сердца чаще, чем в ее отсутствие локализация АА была в бассейне ПМА-ПСоА и в ВББ ( $\chi^2 = 9,3$ ;  $p < 0,01$ ). Наличие в клинической картине тошноты и/или рвоты ассоциировалось с АА в бассейне ВСА и в ВББ ( $\chi^2 = 9,8$ ;  $p < 0,05$ ), а наличие светобоязни – с АА в ВББ ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p < 0,05$ ). У больных, имевших менингеальный синдром (рисунок 3.4), чаще, в сравнении с теми, у кого он не был представлен, отмечались АА в бассейне ВСА и в ВББ ( $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,01$ ). При наличии судорожного синдрома более часто, чем при отсутствии такового, имели место АА в бассейне СМА ( $\chi^2 = 9,9$ ;  $p < 0,05$ ). При уровне глюкозы крови  $> 7,5$  ммоль/л в сравнении с более низкими значениями гликемии реже выявлялись АА в бассейне ВСА и чаще – в ВББ ( $\chi^2 = 11,7$ ;  $p < 0,01$ ). Среди лиц с уровнем глюкозо-калиевого соотношения крови  $> 25$  чаще имели место АА в бассейне ВСА ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p < 0,05$ ).

Проведен анализ распределения выявленных АА, причинно связанных с САК, по их размеру. Размер АА до 3 мм имел место в 16

(11,2 %) наблюдениях, от 4 до 9 мм – в 53 (37,1 %), от 10 до 15 мм – в 63 (44,0 %), от 16 до 25 мм – в 8 (5,6 %) и более 25 мм – в 3 (2,1 %) случаях. Не выявлено существенной связи размера АА с возрастом и полом больных, наличием артериальной гипертонии и ее степенью, а также с анализировавшимися клиническими и лабораторными особенностями, все  $p > 0,05$ . В то же время, установлено наличие статистически значимых связей между размером АА, с одной стороны, и суммой баллов по ШКГ, степенью выраженности неврологического дефицита по шкале Ханта-Хесс, а также степенью тяжести САК по шкале WFNS (рисунок 3.5). Так, частота выявления АА размером  $\geq 10$  мм оказалась существенно выше в группах лиц с количеством баллов ШКГ от 8 до 12 (70,0 %) и от 3 до 7 (66,7 %) в сравнении с теми, у кого баллы ШКГ составляли от 13 до 15 (9,5 %); у больных с баллами по шкале Ханта-Хесс  $\geq 4$  (64,0 %) в сравнении с имевшими 1-3 балла по этой шкале (45,1 %); а также у лиц с 4-5 баллами по шкале WFNS (60,5 %) в сравнении с теми, кто имел от 1 до 3 баллов по этой шкале (28,2 %), все  $p < 0,05$ .

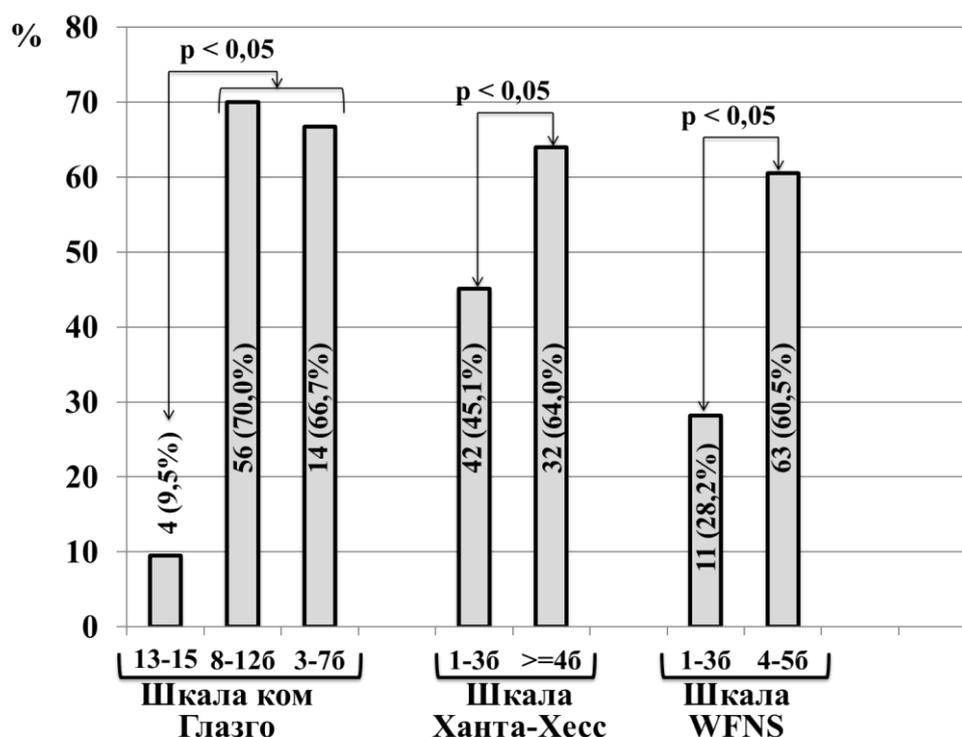


Рисунок 3.5 – Частота выявления АА размером  $\geq 10$  мм среди лиц с различным количеством баллов по ШКГ, шкалам Ханта-Хесс и WFNS

При анализе состояния просвета интра- и экстракраниальных отделов артерий мозга, по данным церебральной ангиографии, стенотические процессы (с сужением более чем на 50 % сосуда) были выявлены лишь в 16 (11,2 %) наблюдений; все они отмечались в бассейне ВСА и все – у лиц среднего возраста. Несостоятельность Вилизиева круга была выявлена в 17 (11,9 %) случаях, она проявлялась наличием передней трифуркации в 13 и задней трифуркации – в 4 наблюдениях. Эти структурные характеристики отмечались у 8 лиц молодого и 9 – среднего возраста. Связи перечисленных сосудистых особенностей с клинико-лабораторными параметрами больных выявлено не было.

Особое внимание обращено на установление наличия и особенностей вазоспазма церебральных артерий. С учетом анализа в динамике для этого проанализированы данные 231 ангиографического исследования.

В целом, вазоспазм, по данным церебральной ангиографии, был отмечен в 81 (56,6 %) наблюдении. Сроки его выявления во всех этих случаях укладывались в период от 3 до 20 дней от начала клинических проявлений САК (ни при одном исследовании в более поздние сроки вазоспазм зарегистрирован не был).

Далее представлена более подробная характеристика особенностей выявленного вазоспазма (рисунок 3.6).

Среди 81 случаев вазоспазма, диагностированных по данным церебральной ангиографии, по локализации он соответствовал сосудистому бассейну, где имелась АА, причинно связанной с САК, в 23 (28,4 %) наблюдениях; в 11 (13,6 %) – вазоспазм присутствовал лишь в несвязанных с такой АА сосудистых бассейнах, и в 47 (58,0 %) он регистрировался как в сосудистом бассейне АА, так и в иных сосудистых бассейнах (различия статистически значимы,  $p < 0,05$ ).

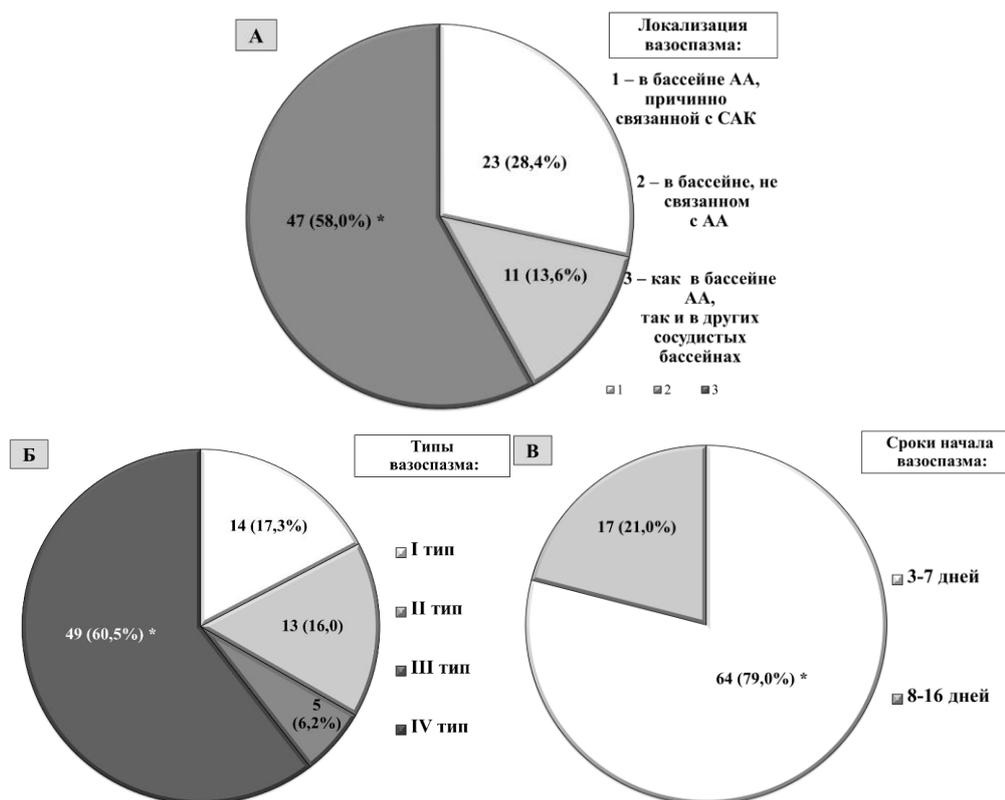


Рисунок 3.6 – Общая характеристика 81 случая вазоспазма, по данным церебральной ангиографии. А – локализация; Б – типы; В – сроки начала

Примечание: \* – различия статистически достоверны,  $p < 0,05$

По распространенности и выраженности вазоспазм церебральных артерий соответствовал I типу по классификации Крылова В.В. с соавт. [41, 52, 78] (т.е. был невыраженным и нераспространенным – со степенью сужения артерий менее 50 % от нормального диаметра, и распространением спазма не более, чем на 1-2 сегмента артерии) – в 14 (17,3 %) случаев, II типу (он был выраженным и не распространенным – с сужением артерий на 50 % и более, при распространении спазма на 1-2 сегмента) – в 13 (16,0%), III типу (был невыраженным и распространенным – характеризовался менее чем 50% степенью сужения артерии при распространении спазма на 3 сегмента и более) – в 5 (6,2%) и IV типу (т.е. был выраженным и распространенным, с сужением артерии на 50% и более, при

распространении спазма на 3 сегмента и более) – в 49 (60,5 %), различия IV типа по сравнению с другими оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

И наконец, по срокам начала, первые проявления вазоспазма при церебральной ангиографии отмечались в период с 3 по 7 дни от начала клинических проявлений САК у 64 (79,0%) больных, с 8 по 16 дни – у 17 (21,0 %),  $p < 0,05$ . Продолжительность выявления вазоспазма составляла в среднем  $8,3 \pm 3,6$  дня.

Характеристики больных с САК	Всего больных	Распределение больных по наличию и выраженности вазоспазма, %											
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	
<b>Пол:</b>													
➤ Мужской	82	45,1			25,6			29,3					← *
➤ Женский	61	41,0			18,0			41,0					← *
<b>Возраст:</b>													
➤ Молодой	58	29,3			22,4			48,3					← *
➤ Средний	85	52,9			22,4			24,7					← *
<b>Артериальная гипертония:</b>													
➤ Нет	77	42,8			20,8			36,4					
➤ Да	66	43,9			24,3			31,8					
<b>Шкала ком Глазго (баллы):</b>													
➤ 13-15	42	62,0			11,9			26,1					← *
➤ 8-12	80	42,5			22,5			35,0					← *
➤ 3-7	21	9,6			42,8			47,6					← *
<b>Шкала Ханта-Хесс (баллы):</b>													
➤ 1-3	93	57,0			20,4			22,6					← *
➤ ≥ 4	50	18,0			26,0			56,0					← *
<b>Шкала WFNS (баллы):</b>													
➤ 1-3	39	56,4			20,5			23,1					← *
➤ 4-5	104	38,5			23,0			38,5					← *
<b>Глюкозо-калиевое соотношение:</b>													
➤ > 25	67	23,8			26,9			49,3					← *
➤ ≤ 25	76	60,5			18,4			21,1					← *
<b>К сантохромия ЦСЖ *:</b>													
➤ Нет	73	41,1			23,3			35,6					
➤ Да	42	45,2			21,4			33,3					
<b>Белок ЦСЖ *, г/л:</b>													
➤ > 0,33	89	40,4			19,2			40,4					
➤ ≤ 0,33	26	50,0			34,6			15,4					

Рисунок 3.7 – Связь между наличием и выраженностью вазоспазма, по данным церебральной ангиографии, с одной стороны, и демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных, с другой стороны

Примечания: 1)  – отсутствие вазоспазма; 2)  – I-III типы вазоспазма; 3)  – IV типы вазоспазма; 4) ЦСЖ – цереброспинальная жидкость; # – для лиц, которым проводилась люмбальная пункция; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

Представилось важным оценить связь вазоспазма с клинико-лабораторными особенностями больных, что представлено на рисунке 3.7.

Наличие и выраженность вазоспазма церебральных артерий не зависели от присутствия у больных АГ, ХИБС и СД, от уровня гемоглобина, креатинина, глюкозы и общего холестерина сыворотки крови, локализации АА, а также от ксантохромии, плеоцитоза цереброспинальной жидкости и содержания в ней белка (все  $p > 0,05$ ). В то же время, установлено наличие статистически значимой связи между наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий, с одной стороны, и полом больных, их возрастом, количеством баллов по ШКГ, шкалам Ханта-Хесс и WFNS, с другой стороны (рисунок 3.7). Доля случаев с вазоспазмом IV типа была существенно выше у женщин в сравнении с мужчинами ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ); у больных молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста ( $\chi^2 = 9,7$ ;  $p < 0,01$ ); у лиц с баллами 3-7 и 8-12 по ШКГ по сравнению с теми, кто имел по 13-15 баллов по этой шкале ( $\chi^2 = 11,6$ ;  $p < 0,05$ ); у больных с количеством баллов  $\geq 4$  по шкале Ханта-Хесс по сравнению с теми, у кого было по 1-3 балла ( $\chi^2 = 10,4$ ;  $p < 0,05$ ); при значениях баллов 4-5 по шкале WFNS по сравнению с лицами, имевшими по 1-3 балла по данной шкале ( $\chi^2 = 8,2$ ;  $p < 0,05$ ); при уровне глюкозо-калиевого соотношения  $>25$  по сравнению с меньшими величинами этого показателя ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p < 0,01$ ).

Также выполнена оценка связи сроков начала и продолжительности выявления вазоспазма, по данным церебральной ангиографии, с клинико-лабораторными особенностями больных. Средние значения сроков начала и продолжительности выявления вазоспазма не зависели от пола больных, наличия ишемической болезни сердца, особенностей клинической картины в дебюте САК, наличия менингеального и судорожного синдрома, локализации АА, уровня гемоглобина, креатинина, глюкозы и общего холестерина сыворотки крови, а также от ксантохромии, плеоцитоза цереброспинальной жидкости и содержания в ней белка (все  $p > 0,05$ ).

На рисунке 3.8 продемонстрированы средние значения сроков начала (А) и продолжительности выявления вазоспазма (Б) у групп больных молодого и среднего возраста, с наличием и отсутствием артериальной гипертонии, а также с разным уровнем глюкозо-калиевого соотношения.

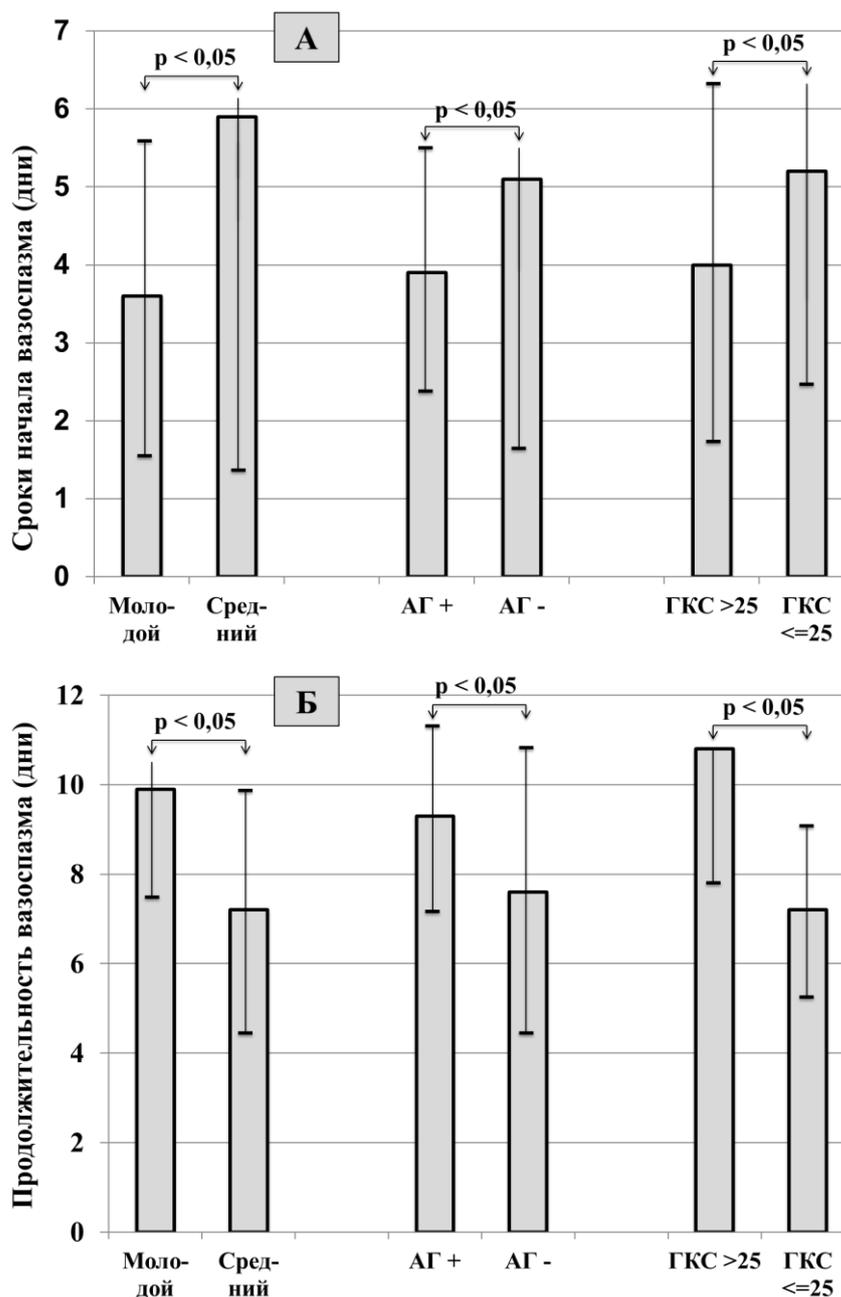


Рисунок 3.8 – Сроки начала (А) и продолжительность (Б) вазоспазма у больных с САК ( $M \pm$  стандартное отклонение)

Примечания: АГ – артериальная гипертония; ГКС – глюкозо-калиевое соотношение; стрелками указана достоверность различий,  $p < 0,05$

Как видно из этого рисунка, начало выявления вазоспазма оказалось существенно более ранним у лиц молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста ( $3,6 \pm 2,1$  дня против  $5,9 \pm 4,5$  дня), у имевших артериальную гипертонию в сравнении с теми, у кого она отсутствовала ( $3,9 \pm 1,7$  дня против  $5,1 \pm 3,8$  дня), а также у лиц с уровнем глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$  в сравнении с теми, у кого это соотношение было ниже ( $4,0 \pm 2,3$  дня против  $5,2 \pm 2,7$  дня), все  $p < 0,05$ . Продолжительность вазоспазма также демонстрировала связь с этими показателями: ее средние значения были достоверно выше у лиц молодого возраста в сравнении со средним ( $9,9 \pm 2,4$  дня против  $7,2 \pm 3,0$  дня), при наличии артериальной гипертонии в сравнении с ее отсутствием ( $9,3 \pm 2,2$  дня против  $7,6 \pm 2,8$  дня) и при более высоком уровне глюкозо-калиевого соотношения в сравнении с более низкими ( $10,8 \pm 2,9$  против  $7,2 \pm 2,0$  дня), все  $p < 0,05$ .

Завершая обсуждение настоящего раздела, отметим, что при проведении церебральной ангиографии у всех 143 больных выявлялись интракраниальные АА, имеющие причинную связь с САК; кроме того, в 25,2 % случаев АА были множественными. По форме АА в 96,5 % были мешотчатыми и лишь в 3,5 % – фузиформными. Связи между количеством и формой АА, с одной стороны, и демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных не выявлено. По локализации преобладали АА в бассейнах ПМА-ПСоА (44,7 %), реже они определялись в других сосудистых бассейнах – СМА (20,3 %), ВСА (24,5 %) и ВББ (10,4 %). Установлено наличие статистически значимых связей между локализацией АА, с одной стороны, и полом больных, наличием сопутствующих артериальной гипертонии и ишемической болезни сердца, наличием тошноты / рвоты, светобоязни, менингеального и судорожного синдромов, уровнем глюкозы крови и глюкозо-калиевого соотношения крови, с другой стороны. По размеру АА преимущественно были представлены величинами от 4 до 15 мм (81,1 %),

существенно реже выявлялись более мелкие (миллиарные) или более крупные (в т.ч. гигантские) АА. Отмечена более высокая частота обнаружения АА размером  $\geq 10$  мм у лиц с более тяжелым течением САК по сравнению с менее тяжелым. В 11,2 % и 11,9 % наблюдений, соответственно, при церебральной ангиографии установлено наличие стенотических процессов в артериях мозга, и несостоятельность Вилизиева круга; четкой связи этих сосудистых особенностей с клинико-лабораторными особенностями больных выявить не удалось. Вазоспазм определялся у 56,6 % больных. Среди всех случаев вазоспазма преобладали наблюдения с его локализацией как в сосудистом бассейне АА, так и в иных сосудистых бассейнах (58,0 %), реже вазоспазм был представлен лишь в том же сосудистом бассейне, что и АА, а также лишь в сосудистом бассейне, не связанном с АА. Отмечено статистически значимое преобладание IV типа вазоспазма, т.е. выраженного и распространенного (60,5 %), над остальными (I, II и III) типами. Во всех случаях сроки выявления вазоспазма укладывались в период от 3 до 20 дней от начала симптоматики САК; первые его проявления преимущественно отмечались с 3 по 7 дни (79,0 %); продолжительность вазоспазма в среднем составила  $8,3 \pm 3,6$  дня. Определено наличие статистически значимых связей между наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий, с одной стороны, и полом больных, их возрастом, количеством баллов по ШКГ, шкалам Ханта-Хесс и WFNS, с другой стороны. Также установлена связь сроков начала вазоспазма и его продолжительности, с одной стороны, и возрастом больных, наличием артериальной гипертензии и уровнем глюкозо-калиевого соотношения, с другой стороны. Церебральная ангиография у наблюдавшейся группы больных с САК позволила получить значительный объем информации об особенностях интракраниальных АА (наличие, причинная связь с САК, количество, локализация, форма, размер) и вазоспазма (наличие, локализация, степень выраженности, сроки начала, продолжительность). Установлено наличие многообразных связей

структурно-функциональных особенностей сосудов головного мозга больных с САК с их демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками.

## РАЗДЕЛ 4

### РЕЗУЛЬТАТЫ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У НАБЛЮДАВШИХСЯ БОЛЬНЫХ

Компьютерная томография (КТ) головного мозга было проведено у 142 больных с САК (в одном случае исследование провести не удалось из-за летального исхода). В 23,9 % наблюдений имелось неосложненное САК, в 35,9 % – кровоизлияние было субарахноидально-паренхиматозным, в 18,3 % – субарахноидально-вентрикулярным, в 14,1 % – субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярным и в 7,8 % – имели место оболочечные гематомы. В группе лиц молодого возраста существенно реже, чем среди лиц среднего возраста, имели место субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния (13,8 % против 51,2 %), но достоверно чаще – субарахноидально-вентрикулярные (31,0 % против 9,5 %), а также субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные (20,7 % против 9,5 %), различия в распределении форм САК между возрастными группами оказались статистически значимыми ( $\chi^2 = 13,2$ ;  $p < 0,05$ ) (рисунок 4.1).

По массивности САК на основании шкалы Фишера [4] САК II типа (с диффузным присутствием крови в субарахноидальном пространстве, либо при выявлении сгустка крови толщиной до 1 мм) имел место в 16,2 % случаев, III типа (с наличием локализованных сгустков крови, либо слоя крови в субарахноидальном пространстве более 1 мм толщиной) – в 10,6 % и IV типа (при выявлении паренхиматозного или вентрикулярного кровоизлияния независимо от наличия или отсутствия субарахноидального тромбоза) – в 73,2 % (рисунок 4.2 А). Существенных различий в распределении типов САК по шкале Фишера в разных возрастных группах не было выявлено (рисунок 4.2 Б и В,  $p > 0,05$ ).

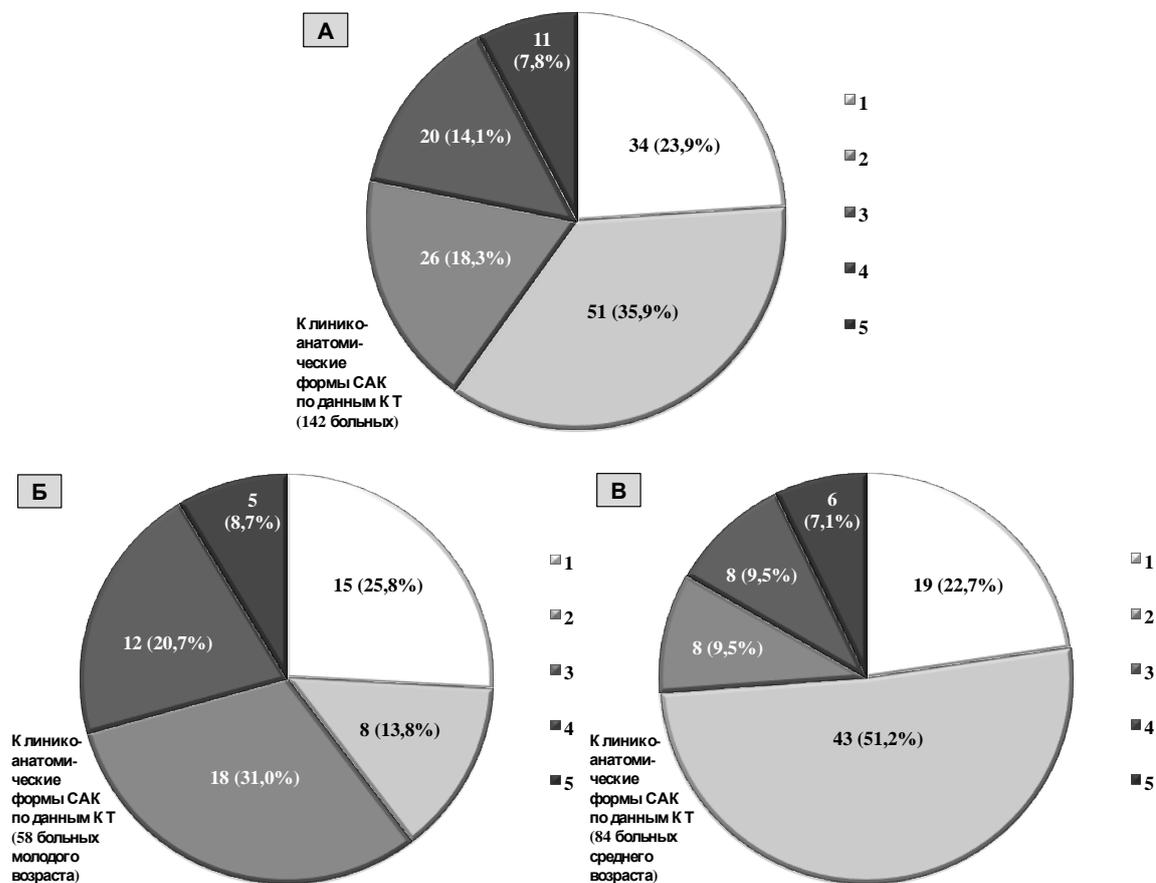


Рисунок 4.1 – Клинико-анатомические формы САК у всех больных (А), у лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество и процент от количества больных в группе)

Примечания: 1 – неосложненное субарахноидальное кровоизлияние; 2 – субарахноидально-паренхиматозное кровоизлияние; 3 – субарахноидально – вентрикулярное кровоизлияние; 4 – субарахноидально – паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние; 5 – САК с оболочечными гематомами; различия в распределении форм САК между лицами молодого и среднего возраста достоверны,  $p < 0,05$

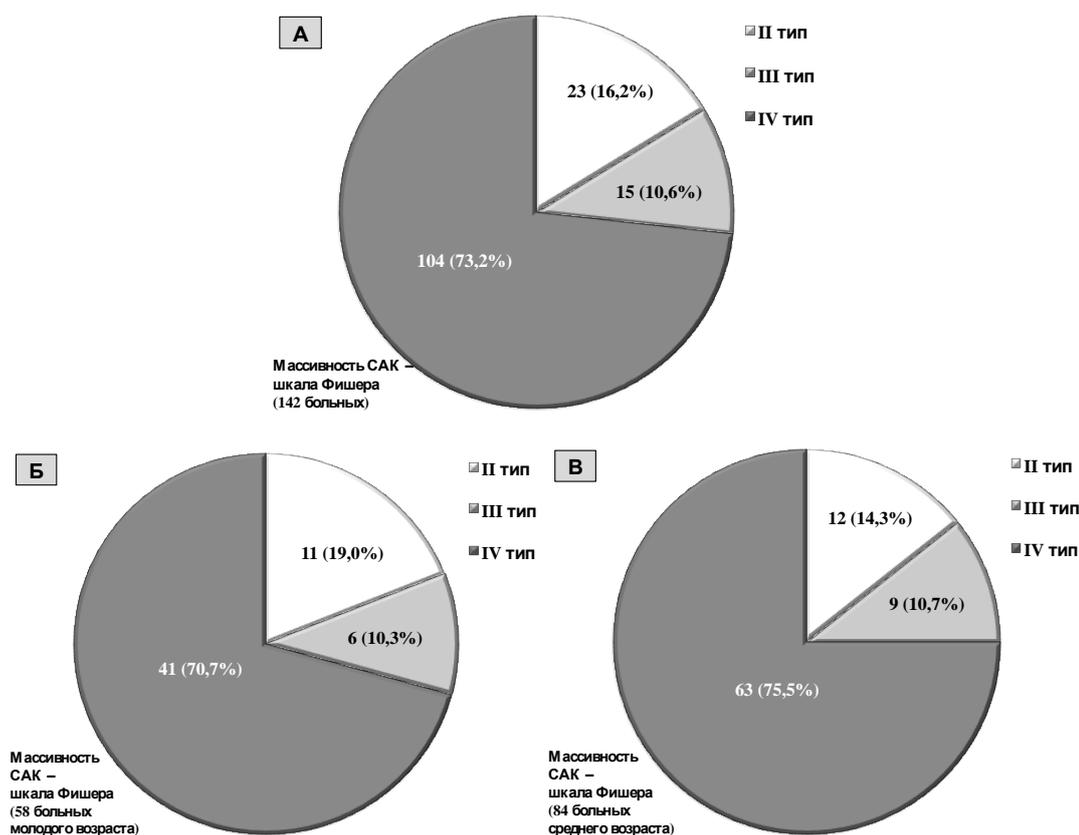


Рисунок 4.2 – Массивность САК по шкале Фишера у всех больных (А), у лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество и процент от количества больных в группе)

Примечание: различия в распределении форм САК между лицами молодого и среднего возраста недостоверны,  $p > 0,05$

Проведенный анализ связи между массивностью САК (определяемой по шкале Фишера), с одной стороны, и демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных, с другой стороны, показал, что не было выявлено существенных связей между массивностью САК и полом больных, их возрастом, изученными лабораторными показателями крови и спинномозговой жидкости, локализацией АА, ( $p > 0,05$ ). В то же время, отмечено наличие статистически значимой связи между массивностью САК и наличием у больных артериальной гипертензии, светобоязни в дебюте клинических проявлений САК, количеством баллов по ШКГ и размером АА. Доля лиц с типом IV по шкале Фишера была статистически значимо выше среди лиц с

артериальной гипертонией в сравнении с больными без таковой ( $\chi^2 = 9,7$ ;  $p < 0,05$ ); при наличии светобоязни в сравнении с ее отсутствием ( $\chi^2 = 8,5$ ;  $p < 0,05$ ); при низком количестве баллов ШКГ в сравнении с высокими ( $\chi^2 = 15,9$ ;  $p < 0,01$ ); при размерах АА 10 мм и более в сравнении с меньшим размером АА ( $\chi^2 = 12,6$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 4.3).

Характеристики больных с САК	Всего больных	Распределение больных по массивности САК (шкала Фишера) %									
		0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
<b>Пол:</b>											
➤ Мужской	81	[14,8   12,3   72,8]									
➤ Женский	61	[18,0   8,2   73,8]									
<b>Возраст:</b>											
➤ Молодой	58	[19,0   10,3   70,7]									
➤ Средний	84	[14,3   10,7   75,5]									
<b>Артериальная гипертония:</b>											
➤ Нет	77	[22,1   14,3   63,6]									
➤ Да	65	[9,2   6,2   84,6]									
<b>Светобоязнь:</b>											
➤ Нет	109	[18,4   11,0   70,6]									
➤ Да	33	[9,1   9,1   81,8]									
<b>Глюкозо-калиевое соотношение:</b>											
➤ > 25	66	[25,8   4,5   69,7]									
➤ ≤ 25	76	[7,9   15,8   76,3]									
<b>Шкала ком Глазго (баллы):</b>											
➤ 13-15	42	[45,2   28,6   26,2]									
➤ 8-12	80	[5,0   2,5   92,5]									
➤ 3-7	20	[5,0   95,0]									
<b>Размер АА:</b>											
➤ < 10 мм	69	[30,4   14,5   55,1]									
➤ ≥ 10 мм	73	[4,7   6,9   90,4]									
<b>Локализация АА:</b>											
➤ ПМА-ПСоА	63	[9,6   19,0   11,1   69,8]									
➤ Другие сосудистые бассейны	79	[13,9   10,1   75,9]									

Рисунок 4.3 – Распределение больных по массивности САК, демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных

Примечания: 1) [ ] – II тип САК; 2) [ ] – III тип САК; 3) [ ] – IV тип САК; \* – различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

Среди всех больных, которым была выполнена КТ головного мозга, внутримозговые гематомы выявлены в 78 (54,9 %) случаях, в том числе в 24 случаях – у лиц молодого и в 54 – среднего возраста (рисунок 4.4).

Из 78 наблюдений внутримозговых гематом (рисунок 4.4., А) 32 (41,0 %) относились к I степени (с суммарным объемом паренхиматозного компонента не более 30 мл), 30 (38,5 %) – ко II степени

(с объемом от 31 до 50 мл), и 16 (20,5 %) – к III степени (с объемом паренхиматозного компонента более 50 мл).

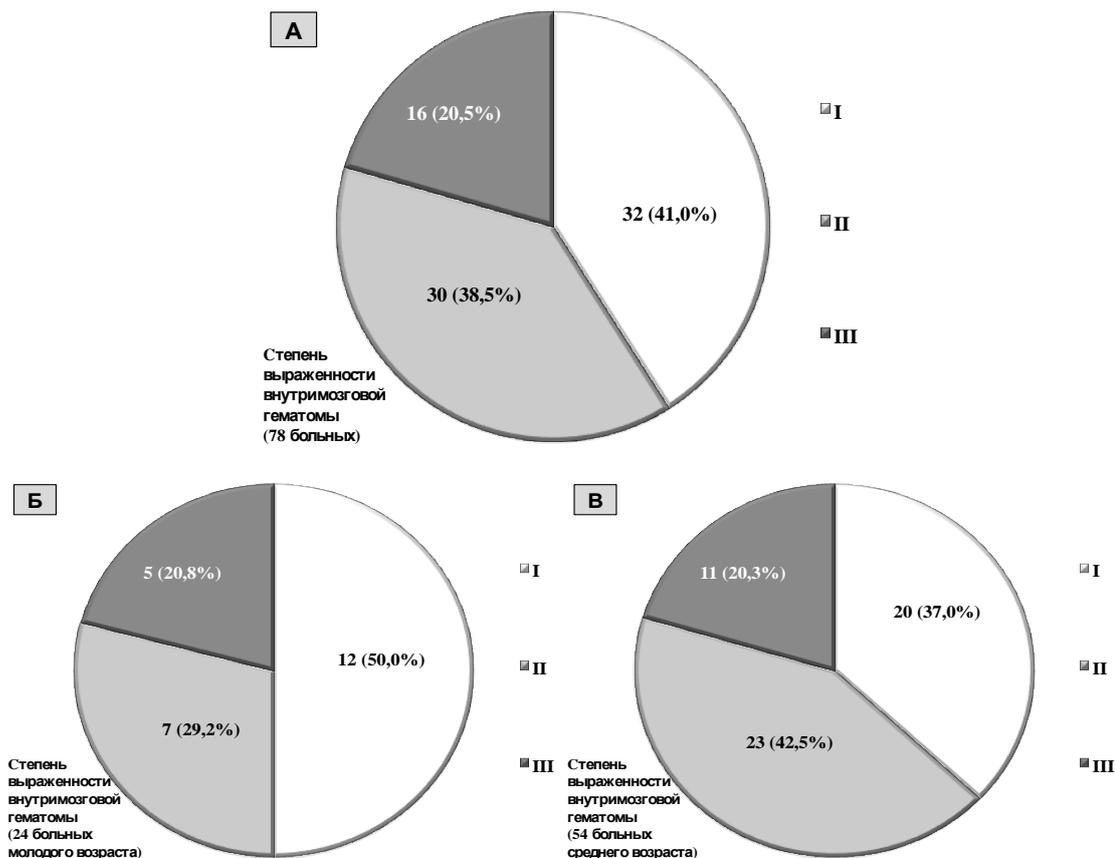


Рисунок 4.4 – Распределение больных по степени выраженности внутримозговых гематом в целом (А), а также отдельно для лиц молодого (Б) и среднего (В) возраста (абсолютное количество и процент от количества больных в группе); различия в распределении между лицами молодого и среднего возраста достоверны,  $p < 0,05$

В группе лиц молодого возраста чаще, чем среди больных среднего возраста выявлялась I степень выраженности внутримозговых гематом (50,0 % против 37,0 %) и реже – II степень (29,2 % против 42,5 %), различия в распределении достоверны,  $p < 0,05$ ) (рисунок 4.4, Б и В).

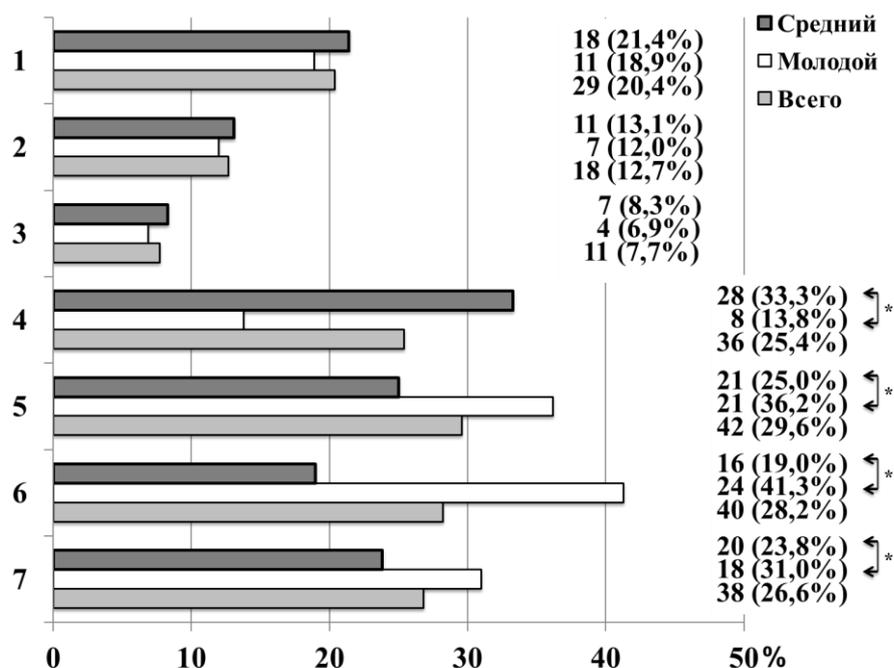


Рисунок 4.5 – Частота осложнений САК у всех больных и у лиц молодого и среднего возраста (абсолютное количество и процент от количества больных в группе)

Примечания: 1 – дислокационный синдром всего; 2 – дислокационный синдром умеренной выраженности; 3 – выраженный дислокационный синдром; 4 – гидроцефалия; 5 – повторное САК; 6 – отсроченная церебральная ишемия; 7 – смерть (включен 1 случай смерти у больного, которому не выполнялась КТ головы);

\* – различия между группами лиц молодого и среднего возраста достоверны,  $p < 0,05$

Частота осложнений САК у наблюдавшихся больных – у всех больных и для лиц молодого и среднего возраста представлена на рисунке 4.5. Развитие дислокационного синдрома имело место у 29 (20,4 %) больных, у 18 (12,7 %) – он был умеренным и у 11 (7,7 %) – выраженным. Гидроцефалия отмечалась в 36 (25,4 %) случаях, повторные САК – в 42 (29,6 %), развитие отсроченной церебральной ишемии – в 40 (28,2 %), смерть – в 38 (26,6%). Различий в частоте и особенностях дислокационного синдрома между группами больных молодого и среднего возраста нами

выявлено не было. У лиц среднего возраста по сравнению с больными молодого возраста выше оказалась частота развития гидроцефалии (33,3 % против 13,8 %,  $p < 0,05$ ). В то же время, среди лиц молодого возраста выше, чем у больных среднего возраста, была частота повторного САК (36,2% против 25,0%), отсроченной церебральной ишемии (41,3% против 19,0%) и смерти (31,0% против 23,8%), все  $p < 0,05$  (рисунок 4.5).

Среди 142 больных с САК, развитие гидроцефалии в процессе динамического наблюдения отмечено в 36 (25,4%) случаев. Данные анализа связи гидроцефалии с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных показали, что не было выявлено статистически значимой связи развития гидроцефалии с полом больных, курением, изучавшимися лабораторными показателями крови и спинномозговой жидкости, локализацией АА, все  $p > 0,05$ . В то же время, имела место достоверная связь гидроцефалии, с одной стороны, и возрастом, наличием у больных артериальной гипертензии, количеством баллов ШКГ, размером АА и массивностью САК по шкале Фишера, с другой стороны (рисунок 4.6). Формирование гидроцефалии было отмечено чаще среди больных среднего возраста в сравнении с более молодыми ( $\chi^2 = 9,3$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц, имевших артериальную гипертензию по сравнению с теми, у кого она отсутствовала ( $\chi^2 = 12,8$ ;  $p < 0,01$ ); при количестве баллов ШКГ  $\leq 12$  по сравнению с более высокими значениями баллов ШКГ ( $\chi^2 = 14,4$ ;  $p < 0,05$ ); у больных с размером АА  $\geq 10$  мм по сравнению с теми, у кого размер АА был меньше ( $\chi^2 = 13,7$ ;  $p < 0,01$ ); при типе IV по шкале Фишера по сравнению с II и III типами ( $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 4.6).

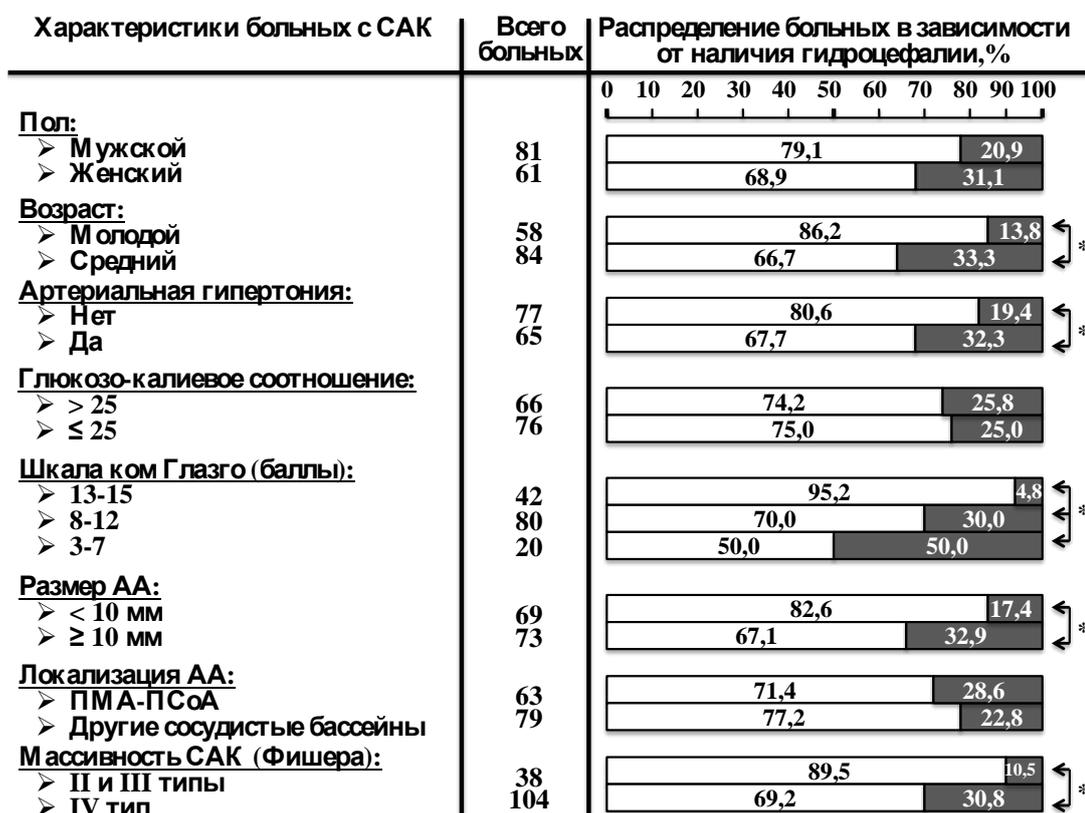


Рисунок 4.6 – Связь гидроцефалии с демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных

Примечания: 1)  – отсутствие гидроцефалии; 2)  – ее развитие; \* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

Повторные САК были отмечены у 42 (29,6%) больных. Развитие повторного САК не демонстрировало связи с полом больных, уровнем гемоглобина, креатинина, глюкозы, общего холестерина, состава цереброспинальной жидкости, локализацией АА (все  $p > 0,05$ ). Вместе с тем, отмечены статистически значимые связи между повторными САК, с одной стороны, и возрастом больных, наличием у них артериальной гипертонии, курением, уровнем калия сыворотки крови, величинами баллов по ШКГ, размером АА, массивностью САК (определяемой по шкале Фишера), с другой стороны (рисунок 4.7). Так, повторные САК чаще регистрировались среди больных молодого возраста по сравнению со средним ( $\chi^2 = 9,1$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц, имевших артериальную гипертонию по сравнению с больными без таковой ( $\chi^2 = 10,5$ ;  $p < 0,05$ ); у курящих по

сравнению с некурящими ( $\chi^2 = 12,6$ ;  $p < 0,01$ ); при уровне калия сыворотки крови  $\leq 4,5$  ммоль/л по сравнению с более высокими его концентрациями ( $\chi^2 = 9,9$ ;  $p < 0,05$ ); при низких величинах баллов ШКГ по сравнению с более высокими ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц с размером АА  $\geq 10$  мм по сравнению с теми, кто имел АА меньшего размера ( $\chi^2 = 12,9$ ;  $p < 0,01$ ); при наличии IV типа САК по шкале Фишера по сравнению с II и III типами ( $\chi^2 = 11,8$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 4.7).

Характеристики больных с САК	Всего больных	Распределение больных в зависимости от рецидива САК, %	
		0	100
<b>Пол:</b>			
➤ Мужской	81	71,6	28,4
➤ Женский	61	68,9	31,1
<b>Возраст:</b>			
➤ Молодой	58	63,8	36,2
➤ Средний	84	75,0	25,0
<b>Артериальная гипертензия:</b>			
➤ Нет	77	87,1	12,9
➤ Да	65	50,8	49,2
<b>Курение:</b>			
➤ Нет	97	79,4	20,6
➤ Да	45	51,1	48,9
<b>Калий, ммоль/л:</b>			
➤ $> 4,5$	73	80,8	19,2
➤ $\leq 4,5$	69	59,4	40,6
<b>Шкала ком Глазго (баллы):</b>			
➤ 13-15	42	90,5	9,5
➤ 8-12	80	62,5	37,5
➤ 3-7	20	60,0	40,0
<b>Размер АА:</b>			
➤ $< 10$ мм	69	87,0	13,0
➤ $\geq 10$ мм	73	54,8	45,2
<b>Локализация АА:</b>			
➤ ПМА-ПСоА	63	68,3	31,7
➤ Другие сосудистые бассейны	79	72,2	27,8
<b>Массивность САК (Фишера):</b>			
➤ II и III типы	38	89,5	10,5
➤ IV тип	104	63,5	36,5

Рисунок 4.7 – Связь между повторным САК с демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных

Примечания: 1)  – отсутствие повторного САК; 2)  – его развитие; \* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

При проведении КТ головного мозга в динамике развитие отсроченной церебральной ишемии констатировано в 40 (28,2 %) наблюдений. Развитие отсроченной церебральной ишемии не зависело от пола больных, их возраста, наличия или отсутствия курения, уровня

гемоглобина, креатинина, глюкозы, калия, глюкозо-калиевого соотношения, состава цереброспинальной жидкости, а также от локализации АА (все  $p > 0,05$ ). Однако, установлены отчетливые связи между развитием отсроченной церебральной ишемии, с одной стороны, и наличием у больных артериальной гипертонии, уровнем общего холестерина крови, значением баллов по ШКГ, размерами АА, массивностью САК по шкале Фишера, наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий (выявляемого при церебральной ангиографии), с другой стороны (рисунок 4.8). Доля случаев с развитием отсроченной церебральной ишемии оказалась статистически значимо более высокой у лиц с артериальной гипертонией в сравнении с теми, у кого уровни артериального давления были в пределах нормы ( $\chi^2 = 9,4$ ;  $p < 0,05$ ); при содержании общего холестерина в крови  $> 5,0$  ммоль/л в сравнении с меньшими его концентрациями ( $\chi^2 = 8,7$ ;  $p < 0,05$ ); при сумме баллов по ШКГ 8 и менее в сравнении с другими значениями баллов по этой шкале ( $\chi^2 = 10,1$ ;  $p < 0,05$ ); у лиц с размером АА  $\geq 10$  мм в сравнении с теми, размер АА у которых не достигал 10 мм ( $\chi^2 = 12,7$ ;  $p < 0,01$ ); при наличии IV типа САК по шкале Фишера в сравнении со II и III типами по этой шкале ( $\chi^2 = 11,8$ ;  $p < 0,01$ ); а также при наличии вазоспазма IV типа в сравнении с I-III типами или отсутствием вазоспазма ( $\chi^2 = 14,1$ ;  $p < 0,01$ ).

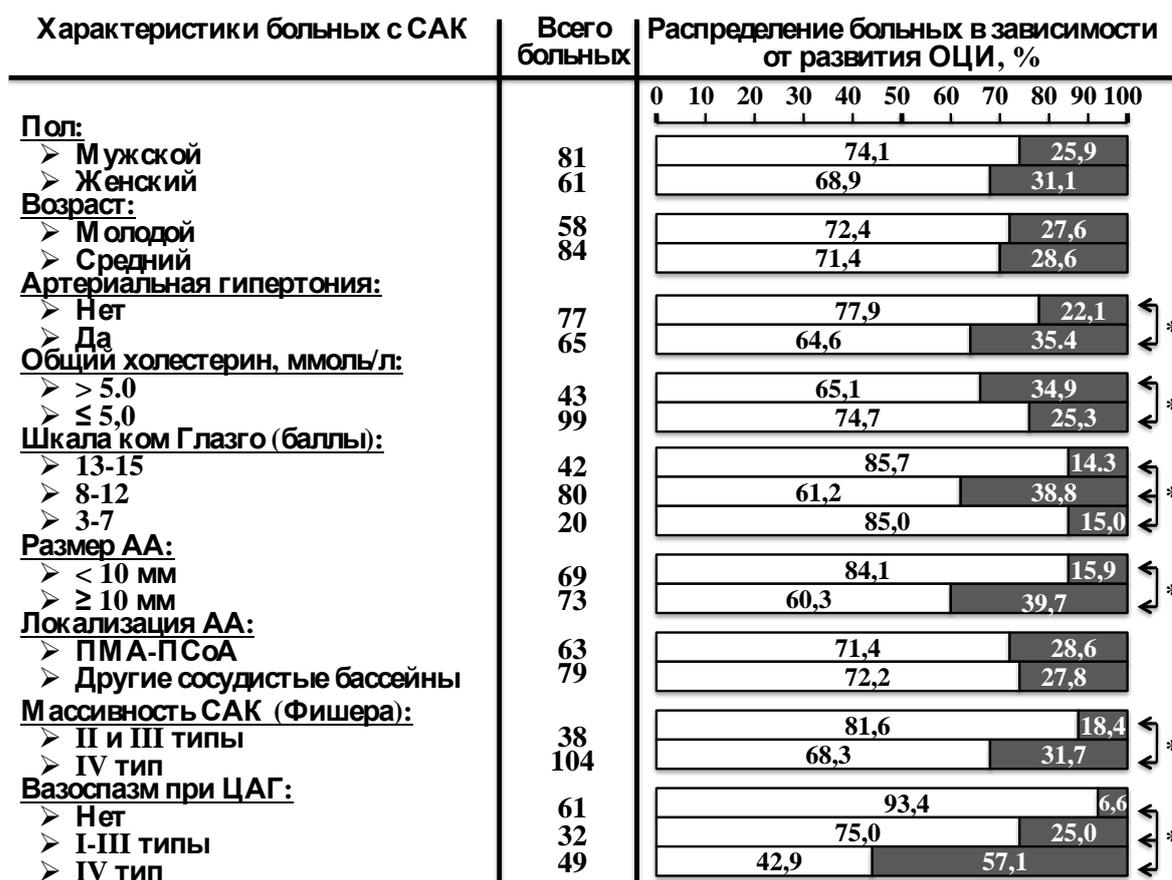


Рисунок 4.8 – Связь между наличием отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ), и демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных с САК

Примечания: 1)  – отсутствие отсроченной церебральной ишемии; 2)  – ее наличие; ЦАГ – церебральная ангиография;

\* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

В заключение следует отметить, что КТ головного мозга, которое было выполнено 142 больным с САК, в т.ч. во многих наблюдениях в динамике, обеспечивала получение значительного объема информации об особенностях САК и его осложнений. Отмечена значительная частота субарахноидально-паренхиматозных, субарахноидально-вентрикулярных и субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярных форм САК. Среди лиц молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста реже регистрировались субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния, и чаще – субарахноидально-вентрикулярные и субарахноидально-

паренхиматозно-вентрикулярные. По массивности САК, устанавливаемой на основании шкалы Фишера, в 73,2% наблюдений имел место IV тип (массивное САК); существенно реже выявлялись II (16,2%) и III (10,6%) типы. Установлено наличие статистически достоверной связи между массивностью САК и наличием артериальной гипертензии, светобоязни в дебюте клинических проявлений САК, количеством баллов по ШКГ и размером АА. Доля лиц с типом IV САК по шкале Фишера была статистически значимо выше среди лиц с артериальной гипертензией в сравнении с больными без таковой; при наличии светобоязни в сравнении с ее отсутствием; при низком количестве баллов ШКГ в сравнении с высокими; при размерах АА 10 мм и более в сравнении с меньшим размером АА. Внутримозговые гематомы выявлены у 78 (54,9%) больных: у 32 они имели объем  $\leq 30$  мл (I тип), у 30 – объем 31-50 мл (II тип) и у 16 – объем  $> 50$  мл (III тип). II тип внутримозговой гематомы чаще имел место у лиц среднего возраста в сравнении с молодыми. Среди всех обследованных больных 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%. Проведенный анализ связи осложнений САК с оценивавшимися демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных показал, что формирование дислокационного синдрома значимой связи с перечисленными параметрами не продемонстрировало; для других вариантов осложнений САК различные статистически достоверные закономерности были выявлены. Так, установлена связь между развитием гидроцефалии и возрастом, наличием артериальной гипертензии, количеством баллов ШКГ, размером АА и массивностью САК. Гидроцефалия выявлялась чаще среди больных среднего возраста в сравнении с более молодыми; у лиц, имевших артериальную гипертензию по сравнению с теми, у кого она отсутствовала; при количестве баллов по ШКГ  $\leq 12$  по сравнению с более высокими значениями баллов ШКГ; у больных с

размером  $AA \geq 10$  мм по сравнению с теми, у кого размер  $AA$  был меньше; при типе IV по шкале Фишера по сравнению с II и III типами. Также выявлено наличие связи между повторным САК и возрастом больных, наличием артериальной гипертензии, курением, уровнем калия сыворотки крови, величинами баллов по ШКГ, размером  $AA$ , массивностью САК. Повторные САК чаще регистрировались среди больных молодого возраста по сравнению со средним; у лиц, имевших артериальную гипертензию; у курящих; при уровне калия сыворотки крови  $\leq 4,5$  ммоль/л по сравнению с более высокими его концентрациями; при низких величинах баллов ШКГ; у лиц с размером  $AA \geq 10$  мм; при наличии IV типа САК. Кроме того, установлено существование достоверной связи отсроченной церебральной ишемии с артериальной гипертензией, уровнями общего холестерина крови, значением баллов по ШКГ, размерами  $AA$ , массивностью САК, наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий. Доля случаев с развитием отсроченной церебральной ишемии была отчетливо выше при наличии артериальной гипертензии; при содержании общего холестерина в крови  $> 5,0$  ммоль/л в сравнении с меньшими его концентрациями; при сумме баллов по ШКГ 8 и менее в сравнении с другими значениями баллов по этой шкале; у лиц с размером  $AA \geq 10$  мм; при наличии IV типа САК по шкале Фишера; а также при наличии вазоспазма IV типа в сравнении с I-III типами или отсутствием вазоспазма.

## РАЗДЕЛ 5

### СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОСУДОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ИСХОДА ПРИ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЯХ У ЛИЦ МОЛОДОГО И СРЕДНЕГО ВОЗРАСТА

В настоящем разделе представлены результаты выполнявшихся в динамике исследований с использованием УЗИ БЦА и ТКД. У 142 больных (в 1 случае из-за смерти больного ультразвукографические исследования выполнить не удалось) всего проведено 892 исследования, среднее количество их на одного больного составило  $7,4 \pm 2,1$ . Во всех случаях УЗИ БЦА и ТКД выполняли в соответствии с методиками, представленными в разделе 2.2. Оценивали наличие атеросклеротических (нестенозирующих и стенозирующих) поражений БЦА, особое внимание обращали на установление наличия и характера вазоспазма церебральных артерий (его локализации, сроков возникновения и продолжительности, степени выраженности, распространенности, связи с отсроченной церебральной ишемией); проводили сопоставление полученных данных с изучавшимися демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными показателями больных. Данные ТКД сопоставляли с результатами церебральной ангиографии, оценивали специфичность, чувствительность и точность ТКД в выявлении вазоспазма. Также в этом разделе представлены результаты оценки связи особенностей больных с данными проспективного наблюдения за ними продолжительностью  $19,0 \pm 11,1$  дней; для изучения влияния отобранных характеристик на прогноз использовали как шкалу исходов Глазго (ШИГ), так и сформированную комбинированную конечную точку, включавшую смерть и/или повторное САК и/или развитие

гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии. На основе математического анализа полученных данных были разработаны и обоснованы критерии прогнозирования благоприятного исхода САК у лиц молодого и среднего возраста.

Таблица 5.1 – Общая характеристика результатов УЗИ БЦА у больных с САК (абсолютное количество больных и процент от их количества в группе)

Данные УЗИ БЦА	Группы больных с САК		
	В целом (n=142)	Молодого возраста (n=58)	Среднего возраста (n=84)
Стенозирующие атеросклеротические поражения	31 (21,8)	4 (6,9)	27 (32,1 *)
Нестенозирующие атеросклеротические поражения	23 (16,2)	6 (10,3)	17 (20,2 *)
Извитость экстракраниальных отделов сонных артерий	25 (17,6)	2 (3,4)	23 (27,4 *)
Извитость позвоночных артерий	47 (33,1)	9 (15,5)	38 (45,2 *)
Примечание: * - различия между группами больных молодого и среднего возраста достоверны, $p < 0,05$			

В 21,8% наблюдений было зарегистрировано наличие атеросклеротических стенозирующих поражений БЦА, еще в 16,2% - такие поражения носили нестенозирующий характер (с утолщением комплекса интима-медиа и частичной или полной утратой дифференцировки сосудистой стенки на слои). В 35 из 54 случаев (64,8%) атеросклеротические поражения БЦА были двусторонними, в остальных – 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 (все  $p < 0,05$ ) (таблица 5.1).

Результаты анализа связи между наличием и характером атеросклеротических поражений БЦА, с одной стороны, и демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных с САК, с другой стороны. Атеросклеротические поражения, выявляемые при УЗИ БЦА, не демонстрировали значимых отличий в зависимости от пола больных, уровня гемоглобина, глюкозы, креатинина крови (все  $p > 0,05$ ). Хотя частота атеросклеротических поражений БЦА была несколько ниже при размерах артериальных аневризм (АА)  $< 10$  мм в сравнении с большим их размером, а также при локализации АА в бассейнах передней мозговой и передней соединительной артерий в сравнении с другой их локализацией, однако эти различия также оказались недостоверными. Частота и выраженность атеросклеротических поражений БЦА были статистически значимо выше у лиц среднего возраста в сравнении с молодым ( $\chi^2 = 13,1$ ;  $p < 0,01$ ); при наличии у больных артериальной гипертензии в сравнении с ее отсутствием ( $\chi^2 = 12,3$ ;  $p < 0,01$ ); у курящих в сравнении с некурящими ( $\chi^2 = 9,6$ ;  $p < 0,05$ ); при более высоком уровне общего холестерина крови в сравнении с менее высокими ( $\chi^2 = 9,2$ ;  $p < 0,05$ ); при содержании калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л в сравнении с его более высокими концентрациями ( $\chi^2 = 11,7$ ;  $p < 0,05$ ); при II и III типах САК по шкале Фишера в сравнении с IV типом по этой шкале ( $\chi^2 = 10,9$ ;  $p < 0,01$ ) (рисунок 5.1).

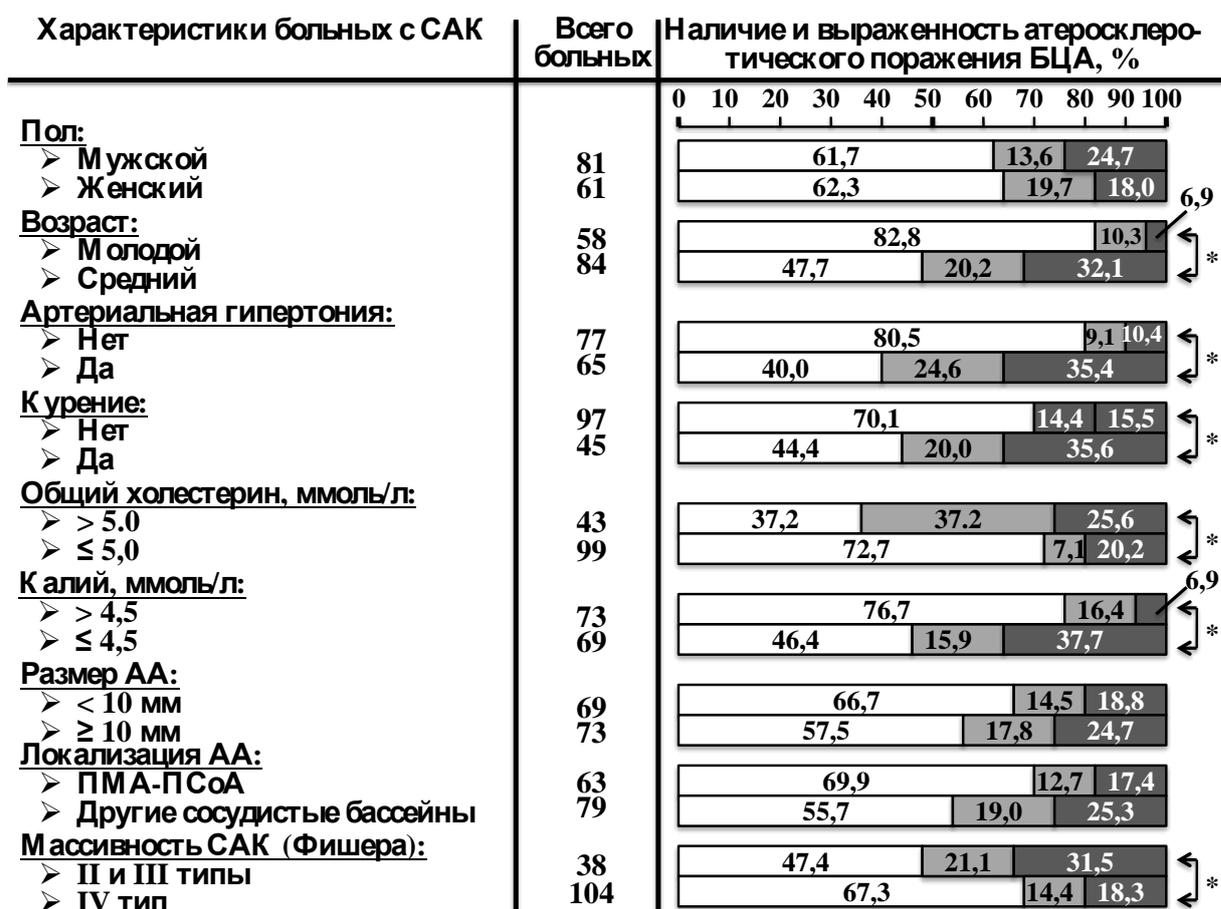


Рисунок 5.1 – Связь между наличием и выраженностью атеросклеротического поражения БЦА, с одной стороны, и демографическими, анамнестическими и клиническими особенностями больных с САК, с другой стороны (процент от количества больных в группе)

Примечания: 1) – отсутствие атеросклеротических поражений БЦА при УЗИ; 2) – нестенозирующие атеросклеротические поражения БЦА; 3) – стенозирующие атеросклеротические поражения БЦА;

\* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

При проведении ТКД вазоспастические нарушения в церебральных артериях выявлялись у 90 (63,4%) больных. 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 (Раздел 3), ТКД

позволила корректно подтвердить его наличие в 74 случаях; в 61 наблюдении, где вазоспазма не было по данным ангиографии, его наличие не было подтверждено при ТКД в 52 наблюдениях. С учетом представленных данных, чувствительность ТКД в установлении наличия церебрального вазоспазма при нетравматическом САК у лиц молодого и среднего возраста составила (отношение числа выявленных случаев поражения к числу случаев, действительно имеющих среди протестированных) - 91,4%; специфичность (отношение числа случаев без поражения к числу случаев без поражения, действительно имеющих среди протестированных) – 85,2%; точность (отношение суммы выявленных истинно-положительных и истинно-отрицательных случаев к общему их количеству) – 88,7%.

Оценивая информативность ТКД в определении церебрального вазоспазма, необходимо также отметить высокую частоту совпадения данных этого метода с таковыми при ангиографии в установлении сроков начала и продолжительности существования вазоспазма: такое совпадение отмечалось в 78,7% всех определений, выполнявшихся в сопоставимые интервалы времени от начала клинических проявлений САК. Более того, возможность частой (во многих случаях, ежедневной) оценки состояния церебральных артерий, которую предоставляет ТКД, ее диагностическая значимость в отношении вазоспазма может еще возрастать. Так, при сопоставлении данных обоих обсуждаемых методов (ангиографии и ТКД) с результатами компьютерной томографии по выявлению отсроченной церебральной ишемии (раздел 4), отмечена более высокая частота совпадений сроков начала и локализации ишемии с данными ТКД (73,9%), чем ангиографии (54,3%),  $p < 0,05$ . Учитывая все это, представилось важным дополнительно оценить особенности церебрального вазоспазма, выявленные при ТКД.

Характеристика особенностей вазоспазма представлена в таблице 5.2. Как видно из этой таблицы, наличие вазоспазма в зависимости от

локализации артериальной аневризмы наблюдалось при АА в бассейне передней мозговой и передней соединительной артерии (28,6%), реже – средней мозговой (13,4%), внутренней сонной (15,5%) и вертебро-базиллярный бассейн (5,6%).

По срокам начала вазоспазма - в 25,3% наблюдений они соответствовали 3-4 дням от начала клинических проявлений САК, в 26,8% - 5-7 дням и в 11,3% - 8-16 дням. Продолжительность вазоспазма в 16,9% случаев укладывалась в сроки до 5 дней, в 24,7% - от 5 до 10 дней и в 21,8% - более 10 дней. Линейная скорость кровотока в месте спазма составляла от 100 до 160 см/с (легкий вазоспазм) в 16,9%, от 160 до 240 см/с (умеренный) – в 21,1% и была более 240 см/с (тяжелый) – в 25,4% наблюдений. Индекс Линдегаарда был в пределах 3-6 у 26,1% больных и более 6 – у 37,3%. Сегментарный характер вазоспазма определялся в 12,0% случаев, распространенный – в 29,6%, диффузный – в 21,8% случаев. Лица молодого и среднего возраста существенно не отличались по распределению локализации вазоспазма и по показателю индекса Линдегаарда ( $p > 0,05$ ). В то же время, у лиц молодого возраста в сравнении со средним статистически значимо чаще регистрировались раннее начало и бóльшая продолжительность вазоспазма, он чаще носил более выраженный и более распространенный характер (таблица 5.2, все  $p < 0,05$ ).

Таблица 5.2 – Характеристика особенностей церебрального вазоспазма, по данным ТКД (абсолютное количество и процент от количества больных в группе)

Показатели	Группы больных с САК		
	В целом (n=142)	Молодого возраста (n=58)	Среднего возраста (n=84)
Всего вазоспазм	90 (63,4)	41 (70,6)	49 (58,3) *
Локализация вазоспазма:			
• ПМА-ПСоА	19 (13,4)	12 (20,6)	7 (8,3)
• СМА	41 (28,9)	16 (27,6)	25 (29,8)
• ВСА	22 (15,5)	10 (17,2)	12 (14,3)
• ВББ	8 (5,6)	3 (5,2)	5 (5,9)
Сроки начала вазоспазма (дни):			
• 3-4	36 (25,3)	23 (39,6)	13 (15,5) *
• 5-7	38 (26,8)	14 (24,1)	24 (28,6)
• 8-16	16 (11,3)	4 (6,9)	12 (14,3)
Продолжительность вазоспазма (дни):			
• < 5	24 (16,9)	7 (12,1)	17 (20,2) *
• 5-10	35 (24,7)	14 (24,1)	21 (25,0)
• > 10	31 (21,8)	20 (34,4)	11 (13,1)
Степень выраженности (ЛСК, см/с):			
• Легкий (100-160)	24 (16,9)	4 (6,9)	20 (23,8) *
• Умеренный (160-240)	30 (21,1)	10 (17,1)	20 (23,8)
• Выраженный (> 240)	36 (25,4)	27 (46,6)	9 (10,7)
Индекс Линдегаарда:			
• 3-6	37 (26,1)	15 (25,9)	22 (26,2)
• > 6	53 (37,3)	26 (44,7)	27 (32,1)
Распространенность:			
• Сегментарный	17 (12,0)	4 (6,9)	13 (15,5) *
• Распространенный	42 (29,6)	21 (36,1)	21 (25,0)
• Диффузный	31 (21,8)	16 (27,6)	15 (17,0)
Примечание: * - различия между группами больных молодого и среднего возраста достоверны, $p < 0,05$			

Вопрос развития отсроченной церебральной ишемии у лиц с САК является важным как с патофизиологической, так и с клинической точки зрения [18, 82, 105]. Отсроченной церебральной ишемии отводят серьезную роль в развитии инвалидизации и смертности при САК [13, 28, 82, 146, 219], в то же время механизмы ее формирования пока остаются недостаточно ясными [44, 80, 105,]; поиск путей ее предотвращения и прогнозирования считается весьма актуальной задачей [76, 80, 234, 244]. С учетом этого, предпринят отдельный анализ связи между особенностями вазоспазма церебральных артерий и отсроченной церебральной ишемией.

Всего развитие отсроченной церебральной ишемии в ходе проведения проспективного наблюдения и КТ головного мозга, как уже отмечалось в разделе 4, было отмечено у 40 больных. Среди них в 37 (92,5%) наблюдениях и при ТКД, и при церебральной ангиографии выявлялся вазоспазм церебральных артерий; лишь в 3 (7,5%) случаях развитие отсроченной церебральной ишемии наблюдалось у лиц, ранее при инструментальных исследованиях вазоспазма не демонстрировавших. Для установления особенностей вазоспазма, которые могли бы быть более связаны с формированием отсроченной церебральной ишемии, проведено сравнение двух групп лиц с вазоспазмом: тех, у кого ишемия в процессе наблюдения не образовалась, с теми, у кого ее развитие имело место (таблица 5.3).

Локализация вазоспазма не продемонстрировала существенной связи с развитием отсроченной церебральной ишемии – последняя формировалась примерно с одинаковой частотой (48,6 - 51,4%) при локализации вазоспазма в различных сосудистых бассейнах. От других особенностей вазоспазма развитие отсроченной церебральной ишемии зависело.

Таблица 5.3 – Сопоставление особенностей вазоспазма с отсроченной церебральной ишемией (абсолютное количество и процент от количества больных в группе)

Показатели	Группы больных с вазоспазмом	
	Без развития ОЦИ (n=53)	С развитием ОЦИ (n=37)
Локализация вазоспазма:		
• ПМА-ПСоА	13 (24,5)	11 (29,7)
• Другие бассейны	30 (56,6)	19 (51,4)
Сроки начала вазоспазма (дни):		
• 3-4	13 (24,5)	23 (62,2) *
• 5-7	27 (51,0)	11 (29,7)
• 8-16	13 (24,5)	3 (8,1)
Продолжительность вазоспазма (дни):		
• < 5	18 (33,9)	6 (16,2) *
• 5-10	23 (43,4)	12 (32,4)
• > 10	12 (22,7)	19 (51,4)
Степень выраженности (ЛСК, см/с):		
• Легкий (100-160)	21 (39,6)	3 (8,1) *
• Умеренный (160-240)	21 (39,6)	9 (24,3)
• Выраженный (> 240)	11 (20,8)	25 (67,6)
Индекс Линдегаарда:		
• 3-6	28 (52,8)	9 (24,3) *
• > 6	25 (47,1)	28 (75,7)
Распространенность:		
• Сегментарный	13 (24,5)	4 (10,8) *
• Распространенный	33 (62,3)	9 (24,3)
• Диффузный	7 (13,2)	24 (64,9)
Примечания: ОЦИ – отсроченная церебральная ишемия; * - различия между группами больных молодого и среднего возраста достоверны, $p < 0,05$		

Так, среди лиц с отсроченной церебральной ишемией в сравнении с теми, у кого несмотря на наличие вазоспазма она не сформировалась, значительно выше была доля лиц с ранним началом вазоспазма – в сроки

3-4 дня от начала САК (соответственно, 62,2% против 24,5%), и статистически значимо ниже – доля тех, у кого вазоспазм начинался в сроки 5-7 дней (соответственно, 29,7% против 51,0%) и, особенно, в сроки 8-16 дней (соответственно, 8,1% против 24,5%), различия в распределении по срокам возникновения вазоспазма достоверны,  $p < 0,05$ . Средний срок начала вазоспазма в группе больных с развитием отсроченной церебральной ишемии составил  $4,1 \pm 2,2$  дня, в группе лиц с вазоспазмом, но без ишемии –  $6,1 \pm 3,0$  дней,  $p < 0,05$ .

Также, среди больных, имевших отсроченную церебральную ишемию, в сравнении с теми, у кого она отсутствовала, существенно меньше была доля тех, кто имел продолжительность вазоспазма менее 5 дней (соответственно, 16,2% против 33,9%) и значимо выше – доля тех, у кого продолжительность вазоспазма оказалась более 10 дней (51,4% против 22,7%), различия в распределении по продолжительности вазоспазма статистически достоверны,  $p < 0,05$ . Средняя продолжительность вазоспазма среди лиц с формированием отсроченной церебральной ишемии составила  $10,1 \pm 3,1$  дня, без ишемии –  $6,8 \pm 2,7$  дней,  $p < 0,05$ .

Между группами с наличием и отсутствием отсроченной церебральной ишемии имелись различия и в распределении по степени выраженности церебрального вазоспазма (таблица 5.3). Среди лиц с развитием ишемии по сравнению с теми, у кого она не сформировалась, отчетливо меньшей была доля больных с легким вазоспазмом (соответственно, 8,1% против 39,6%); достоверно выше оказалась доля лиц с выраженным вазоспазмом (соответственно, 67,6% против 20,8%), различия между группами по распределению степени выраженности вазоспазма достоверны,  $p < 0,05$ . Средний уровень линейной скорости кровотока также оказался выше в группе с развитием ишемии в сравнении с теми, у кого она не возникла ( $247,6 \pm 89,4$  см/с против  $173,5 \pm 65,4$  см/с),  $p < 0,05$ .

Доля больных с индексом Линдегаарда в пределах 3-6 была статистически значимо ниже (соответственно, 24,3% против 52,8%), а доля

тех, у кого этот показатель был более 6, – достоверно выше (соответственно, 75,7% против 47,1%) среди лиц с наличием отсроченной церебральной ишемии в сравнении с теми, у которых развития ишемии не наблюдалось, различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$ . Средняя величина индекса Линдегаарда в группе с развитием ишемии ( $6,4 \pm 1,7$ ) была существенно выше, чем при ее отсутствии ( $4,8 \pm 1,5$ ),  $p < 0,05$ .

Распространенность вазоспазма также демонстрировала связь с формированием отсроченной церебральной ишемии. Среди больных, у которых возникновение последней имело место, в сравнении с теми, у кого это осложнение САК отсутствовало, суммарная доля лиц с сегментарным и распространенным характером вазоспазма была ниже (соответственно, 36,1% против 86,8%), а доля тех, у которых он был диффузным – явственно выше (64,9% против 13,2%), различия в распределении по распространенности вазоспазма между группами оказались достоверными,  $p < 0,05$ .

Продемонстрированные многообразные связи между формированием отсроченной церебральной ишемии, с одной стороны, и различными особенностями выявляемого при САК вазоспазма (сроками его возникновения, продолжительностью, степенью выраженности и распространенностью), с другой стороны, могут рассматриваться как довод в пользу наличия значимой патофизиологической зависимости ишемии от вазоспазма (в особенности, если он характеризуется ранним началом, значительной продолжительностью, выраженностью и диффузным характером). Важным свидетельством наличия связи между этими состояниями может служить и тот факт, что у всех 19 больных с ранним развитием и прогрессирующим характером отсроченной церебральной ишемии (при сроках ее формирования – 4-8 дней от начала САК, с развитием инфарктов мозга, а в последующем – исходом в инвалидизацию или смерть) имел место выраженный диффузный вазоспазм с началом в сроки 3-4 дня и продолжительностью не менее 5 дней.

ТКД у наблюдавшихся больных с САК выполнялось, в силу ряда обстоятельств, с различной кратностью: в 27 случаях исследование проводилось ежедневно, в 31 – 1 раз в 2 дня, в 52 – 1 раз в 3-5 дней и в 32 – более редко или однократно. Это позволило оценить возможности различных вариантов кратности проведения ТКД в выявлении вазоспазма и прогнозировании развития отсроченной церебральной ишемии, что представлено на рисунке 5.2.

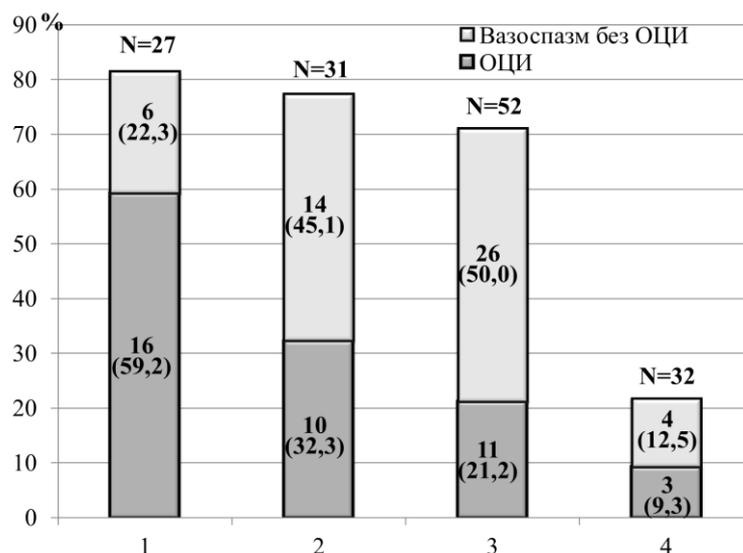


Рисунок 5.2 – Частота выявления вазоспазма (%) при ТКД в зависимости от режима кратности проведения исследования. Темная часть столбца – доля лиц, у которых при КТ головного мозга отмечено формирование отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ)

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,  $p < 0,05$

Выявление как вазоспазма в целом, так и вазоспазма в сочетании с развитием отсроченной церебральной ишемии отчетливо 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 ТКД оба эти показателя существенно уменьшались. Особенно

низкими они оказались среди тех лиц, кратность применения ТКД у которых была наименьшей (рисунок 5.2). Важно отметить, что 1 случай развития отсроченной церебральной ишемии без предварительного выявления церебрального вазоспазма имел место среди лиц, ТКД которым выполнялась с кратностью 1 раз в 3-5 дней, а еще 2 таких случая – среди тех, кому это исследование выполнялось еще реже. Это не позволяет исключить предположение о том, что вазоспазм в этих 3 случаях имел место, но не был своевременно выявлен из-за недостаточной кратности проведения ТКД. Полученные данные обосновывают желательность возможно более раннего начала динамического ТКД-контроля за больными с 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.

Далее представлены данные проспективного наблюдения за больными с САК продолжительностью  $19,0 \pm 11,1$  дней. Во всех случаях это наблюдение проводили до момента выписки больного из стационара или до момента его смерти в стационаре в остром периоде.

С целью оценки влияния имевшихся у больных демографических, клинико-лабораторных и инструментальных особенностей на прогноз, использовали два подхода. Первым явилось изучение связи между этими характеристиками и величиной показателя по шкале исходов Глазго [4]. Выделение представленных вариантов исхода в соответствии с ШИГ проводили в соответствии с рекомендациями [4]. Количество баллов по ШИГ для этого анализа оценивали на момент завершения наблюдения.

Вторым подходом к оценке прогностической роли изучавшихся особенностей больных явилось установление их связи с уровнем комбинированной конечной точки, определенной заранее, при планировании исследования. Компонентами этой комбинированной

конечной точки явились смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии.

Для 143 больных с САК, вошедших в исследование, количество баллов ШИГ к моменту завершения наблюдения распределялись следующим образом (Рисунок 5.3): по 1 баллу имели 38 (26,6%) больных, по 2 – 12 (8,4%), по 3 – 13 (9,1%), по 4 – 28 (19,5%) и по 5 - 52 (36,4%). Средний балл по ШИГ в целом по группе лиц с САК составил  $3,3 \pm 1,2$ .

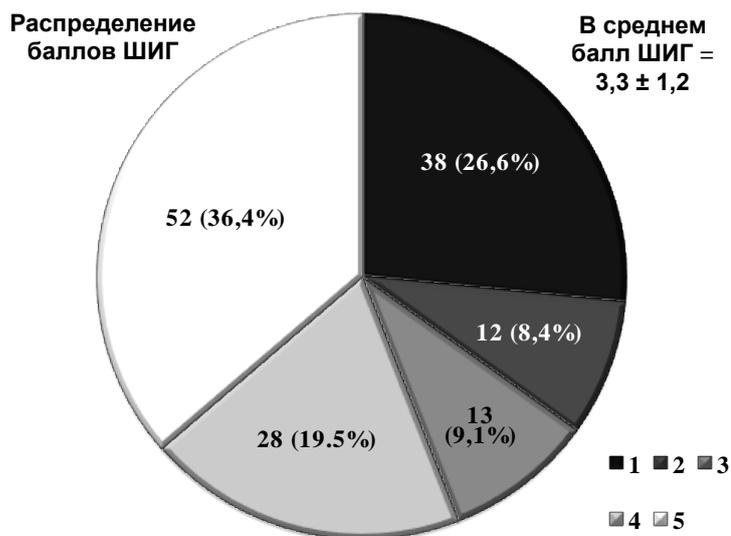


Рисунок 5.3 – Распределение баллов ШИГ среди больных САК на момент завершения наблюдения (абсолютное количество больных и процент от их общего количества)

Данные анализа связи между оценивавшимися в работе особенностями больных и количеством баллов ШИГ показали, что частота лиц, имевших количество баллов ШИГ в пределах 1-3, среди лиц мужского (46,4%) и женского пола (41,0%) существенно не различалась. Также не было отличий в доле лиц с этими значениями баллов ШИГ при наличии потери сознания в дебюте клинических проявлений САК (40,9%) и при ее отсутствии (46,8%), при наличии светобоязни (48,5%) и при ее отсутствии (42,7%), при наличии менингеального синдрома (44,1%) и при его отсутствии (43,8%), все  $p > 0,05$ . Доля больных с количеством баллов по ШИГ – 1-3 была выше среди лиц молодого возраста в сравнении со средним (50,0% против 40,0%),

среди курящих в сравнении с некурящими (52,1% против 40,2%), и среди имеющих артериальную гипертонию в сравнении с лицами с нормальными уровнями артериального давления (51,5% против 37,7%), однако для всех этих сравниваемых пар показателей различия оказались статистически незначимыми ( $p > 0,05$ ) (рисунок 5.4). Значения ШИГ от 1 до 3 выявлялись значительно чаще среди тех, у кого по шкале ком Глазго баллы были в пределах 3-7 (90,5%), по сравнению с теми, у кого они составляли 8-12 (46,3%) и, особенно, 13-15 (16,7%),  $p < 0,05$ . Частота исходов с количеством баллов ШИГ 1-3 существенно не зависела от локализации артериальной аневризмы (АА), причинно связанной с САК. Отмечено, что доля лиц со значениями ШИГ от 1 до 3 баллов была существенно выше среди лиц с уровнем калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л в сравнении с его большими концентрациями (74,0% против 12,9%), при величинах глюкозо-калиевого соотношения крови  $>25$  в сравнении с его меньшими значениями (59,7% против 30,3%), при размерах АА  $\geq 10$  мм в сравнении с менее крупными АА (59,4% против 27,5%), при IV типе САК по шкале Фишера в сравнении со II и III типами по этой шкале (49,5% против 28,9%), при наличии раннего (3-4 дни), продолжительного ( $> 10$  дней), выраженного и диффузного вазоспазма в сравнении с другими вариантами вазоспазма или с его отсутствием (соответственно, 81,5% против 48,4% и против 19,2%), а также при наличии отсроченной церебральной ишемии в сравнении с ее отсутствием (67,5% против 35,0%), все  $p < 0,05$ .

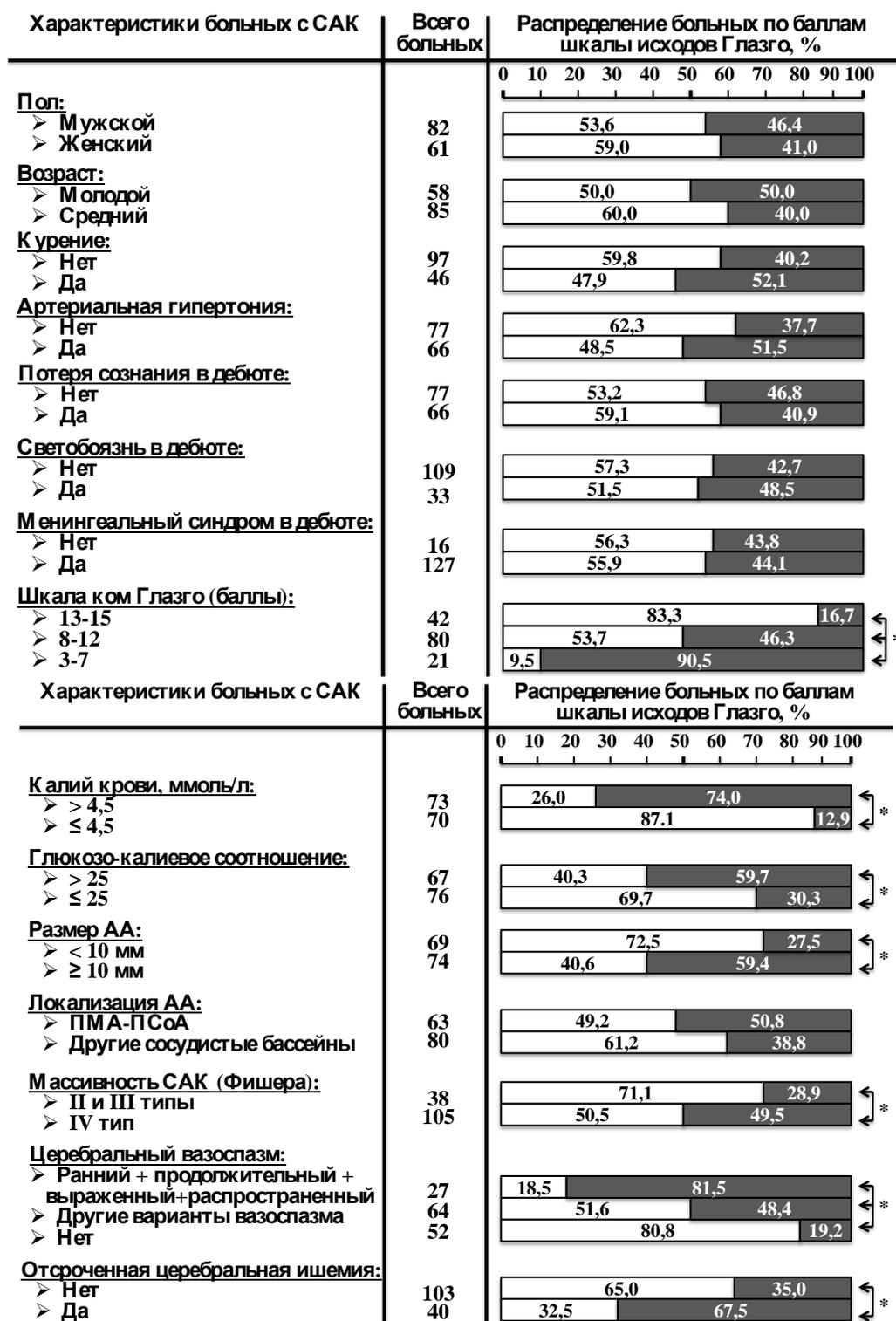


Рисунок 5.4 – Связь между баллами ШИГ и демографическими, клиничко-лабораторными и инструментальными особенностями больных (процент от количества больных в группе); АА – артериальная аневризма.

Примечания: 1)  – баллы ШИГ 4-5; 2)  – баллы ШИГ 1-3;

\* - различия между группами достоверны,  $p < 0,05$

Средние значения ШИГ статистически значимо не различались в зависимости от пола и возраста, особенностей клинической картины в дебюте САК, уровня гемоглобина, глюкозы, креатинина и общего холестерина крови, курения, наличия сопутствующих заболеваний, локализации и размера артериальной аневризмы, все  $p > 0,05$  (рисунок 5.5). В то же время, средние величины ШИГ оказались достоверно ниже у больных с уровнем глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$  в сравнении с меньшими значениями этого параметра ( $2,9 \pm 1,2$  против  $3,7 \pm 1,2$ ), при концентрации калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л в сравнении с его более высокими значениями ( $3,0 \pm 1,2$  против  $3,6 \pm 1,1$ ), при значениях баллов по шкале ком Глазго 3-7 в сравнении с баллами 8-12 и, особенно, 13-15 (соответственно,  $1,8 \pm 0,6$  против  $3,5 \pm 1,1$  и против  $4,3 \pm 0,8$ ), при количестве баллов по шкале Ханта-Хесса  $\geq 4$  баллов в сравнении с более низкими параметрами по этой шкале ( $2,5 \pm 1,0$  против  $3,9 \pm 0,9$ ), при значениях баллов по шкале WFNS в пределах 4-5 в сравнении с более низкими уровнями по этой шкале ( $2,3 \pm 0,9$  против  $4,0 \pm 1,1$ ), при II и III типах САК по шкале Фишера в сравнении с IV типом ( $3,9 \pm 1,3$  против  $3,0 \pm 1,4$ ), при наличии раннего (3-4 дни), продолжительного ( $> 10$  дней), выраженного и диффузного вазоспазма в сравнении с его более поздним началом, меньшей продолжительностью, выраженностью и распространенностью, а также его отсутствием (соответственно,  $2,6 \pm 0,9$  против  $3,8 \pm 1,1$  и  $4,0 \pm 1,0$ ), при формировании гидроцефалии в сравнении с ее отсутствием ( $3,1 \pm 0,9$  против  $3,7 \pm 1,3$ ), а также при развитии повторного САК в сравнении с отсутствием такового ( $3,0 \pm 0,8$  против  $3,6 \pm 1,4$ ), все  $p < 0,05$  (рисунок 5.5).

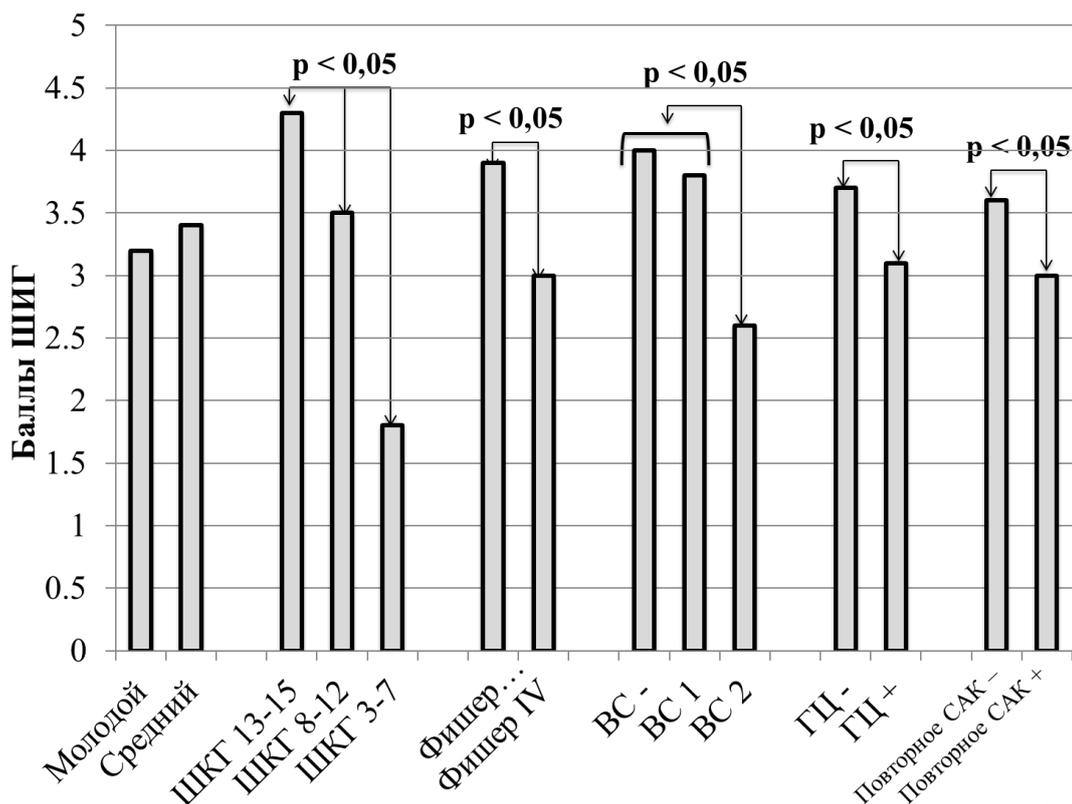


Рисунок 5.5 – Сравнение средних значений ШИГ в зависимости от особенностей больных.

Примечания: ШКТ – шкала ком Глазго; ВС – вазоспазм (- – отсутствует, 2 - ранний (3-4 дни), продолжительный (> 10 дней), выраженный и диффузный; 1 – вазоспазм с более поздним началом, меньшей продолжительностью, выраженностью и распространенностью); ГЦ – гидроцефалия; достоверность отличий указана стрелками при  $p < 0,05$

При выполнении анализа связи имевшихся у больных особенностей с прогнозом также учитывали данные подсчета комбинированной конечной точки на момент завершения наблюдения. В целом, по группе из 143 больных САК молодого и среднего возраста развитие этой конечной точки, включавшей смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии, имело место в 86 (60.1%) наблюдениях. Для выявления факторов, влияющих на прогноз САК, по данным проспективного наблюдения и оценки значений

комбинированной конечной точки, проведен множественный логистический регрессионный анализ. При его выполнении в качестве независимых переменных использовали имевшиеся у больных демографические, а также клиничко-лабораторные и инструментальные показатели, а в качестве зависимой переменной – варианты исхода к моменту завершения наблюдения (с развитием комбинированной конечной точки или без ее формирования). Графически данные этого анализа представлены на рисунке 5.7.

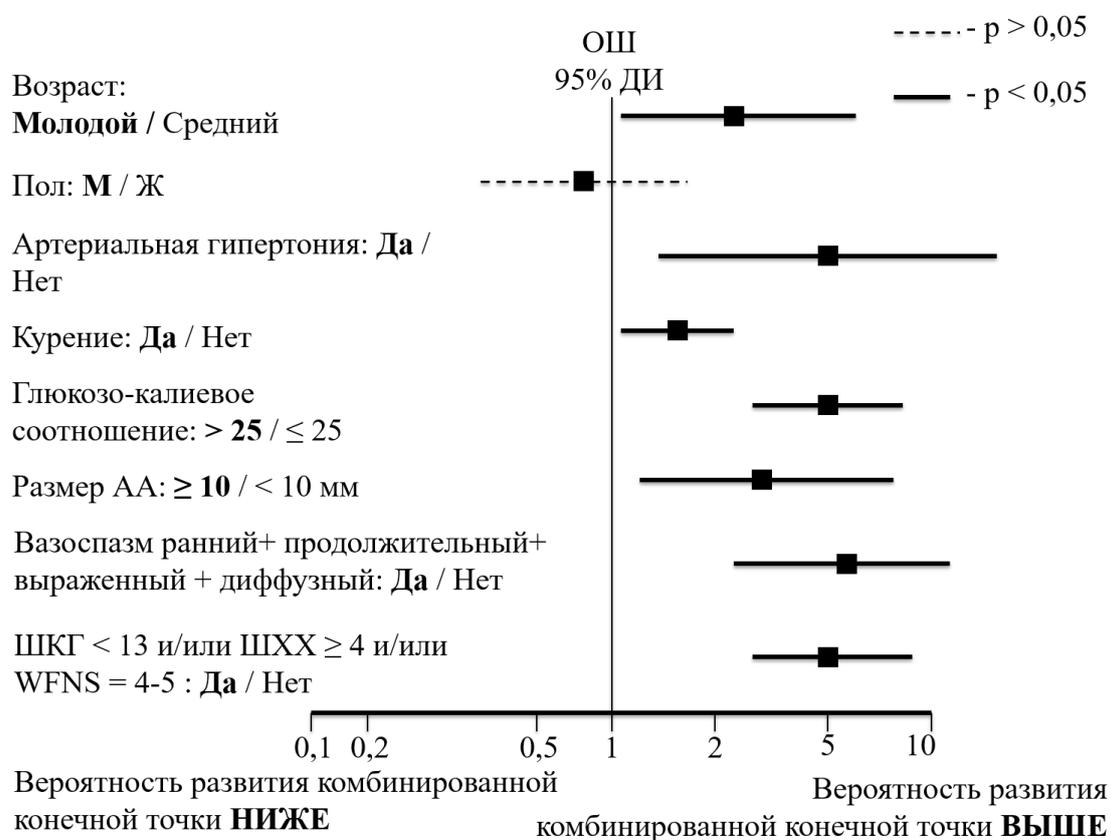


Рисунок 5.7 – Влияние различных факторов на риск развития комбинированной конечной точки

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

Факторами, которые оказались статистически достоверно связаны с повышением риска развития комбинированной конечной точки, были: молодой возраст (21-44 лет); наличие артериальной гипертонии и курения;

уровень глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$ ; размер артериальной аневризмы, причинно связанной с САК, 10 мм и более; развитие раннего (3-4 дни), продолжительного ( $> 10$  дней), выраженного и диффузного вазоспазма; сумма баллов по ШКГ  $< 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса  $\geq 4$  и/или по шкале WFNS 4-5 баллов.

Суммарно, учитывая результаты приведенных выше вариантов статистического анализа, установлены критерии прогнозирования благоприятного исхода САК вследствие разрыва интракраниальной аневризмы у обследованной категории больных. Этими критериями были: средний возраст (45-59 лет), 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.

В качестве примера корректного прогнозирования благоприятного исхода САК приводим клиническое наблюдение. Больная 58 лет, поступила в отделение сосудистой нейрохирургии в марте 2013 г. С жалобами на головную боль. Согласно анамнеза заболевания, заболела остро, когда внезапно возникла головная боль и рвота, вызванная бригадой скорой медицинской помощи зафиксировала АД=220/120 мм рт. ст., от госпитализации отказалась. Через 2 дня состояние ухудшилось, появилась неадекватность поведения, усиление головной боли. Была доставлена в сан-пропускник 11 корпуса Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения, после проведения КТ головного мозга больную госпитализировали в отделение сосудистой нейрохирургии. Согласно анамнезу жизни в детстве перенесла инфекционный менингит, в остальном инфекционный и аллергологический анамнез не отягощены, не курит, алкоголем не злоупотребляет. Жалобы на повышение артериального давления отсутствуют. На момент госпитализации состояние больной средней степени тяжести, жизненно-

важные функции стабильны. В неврологическом статусе сознание ясное, по ШКГ – 15 баллов, выраженный менингеальный синдром. Присутствовали элементы моторной афазии. Оценка по шкале Ханта-Хесса –3 балла, 3 степень по WFNS. Сухожильные рефлексы с конечностей живые, равны. Двигательных и чувствительных расстройств не обнаружено. Сходящийся страбизм за счет левого глаза, остальные черепно-мозговые нервы – без грубой очаговой патологии. Симптом Бабинского – справа, слева отсутствует, остальных патологических симптомов не выявлено. В анализах крови: гемоглобин 149 г/л. Общий холестерин 5,5 ммоль/л, глюкоза 4,4 ммоль/л (79,3 мг/дл), калий – 3,39 ммоль/л, глюкозо-калиевое соотношение 20,7. В общем анализе мочи – без особенностей. Проведение церебральной ангиографии позволило выявить наличие мешотчатой артериальной аневризмы бифуркации М1 сегмента слева размерами 3.7x4.7x2.6 мм с двумя дивертикулами в области дна. Признаков артериального вазоспазма выявлено не было. Согласно КТ головного мозга у больной КТ-признаки спонтанного субарахноидального кровоизлияния в лобно-височно-теменной области левой гемисферы головного мозга (объемом до 7 см<sup>3</sup>), внутрижелудочкового кровоизлияния. Данные ультразвукового исследования БЦА показали наличие гипоехогенной локальной атеросклеротической бляшки в области бифуркации общей сонной артерии слева по задней стенке, занимающей 30% просвета.

Таблица 5.4 – Данные транскраниальной доплерографии больной, 58 лет с САК

	Кровоток по СМА справа (см/сек)	Кровоток по СМА слева (см/сек)	Показатель Линдегаарда справа	Показатель Линдегаарда слева
3 день	129	132	2,2	2,2
7 день	161	130	2,7	2,2
11 день	145	112	2,6	2

Согласно полученным данным транскраниальной доплерографии в период наблюдения признаков артериального вазоспазма выявлено не было (таблица 5.4).

Клинический диагноз: спонтанное субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние вследствие разрыва мешотчатой артериальной аневризмы бифуркации М1 сегмента слева. Операция – птериональная костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы. Получала нейропротекторную, антикоагулянтную терапию, выполнялась санация ликвора люмбальными пункциями, профилактика артериального вазоспазма. В результате проведенного лечения состояние больной улучшилось. Полностью регрессировали афатические расстройства, менингеальный синдром. Выписана из отделения в ясном сознании, стабильном, удовлетворительном состоянии, что соответствовало 5 баллам по шкале исходов Глазго.

Приводим еще одно наблюдение корректного прогнозирования неблагоприятного исхода САК. Больной 41 год, в отделение сосудистой нейрохирургии в июне 2011 г. С жалобами на головную боль, тошноту. Согласно анамнеза заболевания, после проведения фиброгастроскопии развился общесудорожный приступ с потерей сознания. После консультации нейрохирурга urgently госпитализирован в отделение сосудистой нейрохирургии Донецкого областного территориального медицинского объединения. Согласно анамнеза жизни язвенная болезнь желудка с 2011г., инфекционный и аллергологический анамнез не отягощены, курит, алкоголем не злоупотребляет. ГБ более 5 лет. На момент госпитализации состояние больного тяжелое, жизненно-важные функции стабильны. В неврологическом статусе сознание ясное, по ШКГ – 12 баллов, умеренный менингеальный синдром. Оценка по шкале Ханта-Хесса – 4 балла, 4 степень по WFNS. Сухожильные рефлексы с конечностей оживлены, без четкой разницы. Двигательных и чувствительных расстройств не обнаружено. Легкий парез лицевого нерва справа, остальные

черепно-мозговые нервы – без грубой очаговой патологии. Симптом Бабинского – справа, слева отсутствует, остальных патологических симптомов не выявлено. В анализах крови: гемоглобин 73 г/л. Общий холестерин 5,5 ммоль/л, глюкоза 6,2 ммоль/л (112 мг/дл), калий – 3,8 ммоль/л, глюкозо-калиевое соотношение 29,4. В общем анализе мочи – без особенностей. Проведение церебральной ангиографии позволило выявить наличие мешотчатой артериальной аневризмы передней соединительной артерии размерами 12,4x10,67x8,6 мм неправильной формы, вероятно, частично тромбированную; левосторонняя трифуркация; S-образная извитость в области устья левой позвоночной артерии.

Согласно КТ головного мозга у больного КТ-признаки гематомы в лобной области парамедианно, преимущественно справа (объемом до 17,3 см<sup>3</sup>), внутрижелудочкового кровоизлияния. Согласно данных ультразвукового исследования БЦА – эхо-графических признаков поражения БЦА не выявлено.

Таблица 5.5 – Данные транскраниальной доплерографии больного, 41 год с САК.

	Кровоток по СМА справа (см/сек)	Кровоток по СМА слева (см/сек)	Показатель Линдегаарда справа	Показатель Линдегаарда слева
3 день	133	79	3,3	2,0
7 день	190	280	3,9	7,0
11 день	210	304	5,25	7,6

Согласно полученным данным транскраниальной доплерографии в период наблюдения диагностировали выраженный, диффузный артериальный вазоспазм с 3 дня заболевания, длительность его превышала 10 дней (таблица 5.5). По скоростным характеристикам – тяжелой степени, начиная с 5 дня заболевания. Согласно данных церебральной ангиографии на 7 дней заболевания выявлены признаки выраженного и

распространенного артериального вазоспазма. Была проведена операция – птериональная костно-пластическая трепанация, клипирование аневризмы, ранний послеоперационный период протекал без осложнений, швы сняты на 10 сутки. Лечение включало нейропротекторную, антикоагулянтную терапию, выполнялась санация ликвора люмбальными пункциями, лечение артериального вазоспазма с внутриартериальным введением нимотопа. Несмотря на проводимое лечение, состояние больной прогрессивно ухудшалось, вероятнее всего, это было обусловлено нарастанием отека головного мозга, наличием грубого распространенного вазоспазма, полиорганной недостаточности, что и привело к летальному исходу. Клинический диагноз: спонтанное субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярное кровоизлияние вследствие разрыва мешотчатой артериальной аневризмы ПСА. Операция – эндоваскулярная эмболизация аневризмы ПСА. Грубый распространенный вазоспазм. Отек головного мозга, отек легких. Синдром полиорганной недостаточности. Анемия.

В завершение настоящего раздела можно сделать следующие обобщения. Выполнявшиеся у больных с САК динамические многократные ультразвуковые исследования (включая УЗИ БЦА и ТКД) позволили получить значительный объем информации, имеющей существенное значение для оценки клинической картины и прогноза. При УЗИ БЦА в 21,8% случаев установлено наличие стенозирующих, а еще в 16,2% - нестенозирующих атеросклеротических поражений; в 17,6% наблюдений была выявлена извитость экстракраниальных отделов сонных артерий, а в 33,1% - извитость позвоночных артерий; все эти сосудистые особенности достоверно чаще отмечались у лиц среднего возраста в сравнении с больными молодого возраста. Частота и выраженность атеросклеротических поражений БЦА оказались также выше при наличии артериальной гипертонии, у курящих, при более высоком уровне общего холестерина крови, при содержании калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, при II и III типах САК по шкале Фишера. Более чем у половины больных с САК

(63,4%) в ходе динамического выполнения ТКД выявлено развитие вторичного вазоспазма церебральных артерий. При сопоставлении этих данных с результатами проведения церебральной ангиографии, рассматриваемой в качестве «золотого стандарта» диагностики вазоспазма при САК, установлено, что чувствительность ТКД составила 91,3%, специфичность – 85,2%, точность – 88,7%. Частота совпадения данных этих двух методов в установлении сроков начала и продолжительности существования вазоспазма достигла 78,7%. ТКД также продемонстрировала высокую частоту (73,9%) совпадения результатов определения вазоспазма с данными КТ головного мозга в отношении сроков начала и локализации отсроченной церебральной ишемии. Детально проанализированы особенности вазоспазма при ТКД. Показано, что среди больных молодого возраста по сравнению с лицами среднего возраста статистически значимо выше оказалась частота вазоспазма с ранним началом (3-4 дни от первых клинических проявлений САК), значительной продолжительностью (> 10 дней), выраженного и диффузного по характеру. Выполненные сопоставления особенностей вазоспазма с развитием выявляемой при КТ головного мозга отсроченной церебральной ишемии позволили установить наличие ряда закономерностей. Если локализация вазоспазма не демонстрировала существенной связи с развитием отсроченной церебральной ишемии, то другие особенности вазоспазма на формирование ишемии оказывали значимое влияние. Так, развитие отсроченной церебральной ишемии отмечалось достоверно чаще у лиц с более ранним началом, с большими продолжительностью, выраженностью и распространенностью вазоспазма, что убедительно свидетельствует в пользу важности вазоспастических нарушений в развитии вторичной ишемии головного мозга при САК. На наличие такой связи указывает и то, что все лица с ранним развитием и прогрессирующим характером отсроченной церебральной ишемии (при сроках ее формирования – 4-8 дней от начала САК, с развитием инфарктов мозга, а в последующем – исходом

в инвалидизацию или смерть) имели и выраженный диффузный вазоспазм с началом в сроки 3-4 дня и продолжительностью не менее 5 дней. Предпринятая оценка возможностей разных вариантов кратности проведения ТКД для выявления вазоспазма и прогнозирования развития отсроченной церебральной ишемии продемонстрировала желательность возможно более раннего начала динамического ТКД-контроля за больными с САК с выполнением исследований ежедневно или не реже 1 раза в 2 дня. При проспективном наблюдении за больными продолжительностью  $19,0 \pm 11,1$  дней исходы САК (к моменту выписки или смерти больных в стационаре) оценивали с использованием шкалы исходов Глазго. К моменту завершения наблюдения по 1 баллу ШИГ имели 26,6% больных, по 2 – 8,4%, по 3 – 9,1%, по 4 – 19,5% и по 5 – 36,4%. Средний балл по ШИГ в целом по группе лиц с САК составил  $3,3 \pm 1,2$ . Изучение количества баллов ШИГ у различных подгрупп больных позволило установить, что доля лиц с неблагоприятным исходом (ШИГ в пределах 1-3) оказалась несколько выше (но статистически незначимо) среди лиц молодого возраста, среди курящих и среди имеющих артериальную гипертонию. В то же время, баллы ШИГ от 1 до 3 выявлялись значительно чаще среди лиц с низким количеством баллов по шкале ком Глазго, у больных с уровнем калия крови  $> 4,5$  ммоль/л, при величинах глюкозо-калиевого соотношения крови  $> 25$ , при размерах артериальных аневризм  $\geq 10$  мм, при IV типе САК по шкале Фишера, при наличии раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, а также при наличии отсроченной церебральной ишемии. При анализе средних значений ШИГ в подгруппах отмечено, что они статистически значимо не различались в зависимости от пола и возраста, особенностей клинической картины в дебюте САК, уровней гемоглобина, глюкозы, креатинина и общего холестерина крови, курения, наличия сопутствующих заболеваний, локализации и размера артериальной аневризмы. Однако, средние величины ШИГ были существенно ниже у больных с уровнями глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$ , при

концентрации калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, при низких значениях баллов по шкале ком Глазго, при уровнях баллов по шкале Ханта-Хесса  $\geq 4$  баллов, при значениях баллов по шкале WFNS в пределах 4-5, при II и III типах САК по шкале Фишера, при наличии раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, при формировании гидроцефалии, а также при развитии повторного САК. Среди вошедших в настоящую работу больных с САК молодого и среднего возраста развитие комбинированной конечной точки, включавшей смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии, имело место в 60.1% наблюдений. При выполнении множественного логистического регрессионного анализа факторами, которые оказались статистически достоверно связаны с повышением риска развития комбинированной конечной точки, были: молодой возраст; наличие артериальной гипертензии и курения; уровни глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$ ; размер АА 10 мм и более; развитие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма; уровни баллов по ШКГ  $< 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса  $\geq 4$  и/или по шкале WFNS 4-5 баллов. В совокупности математическая обработка полученных данных позволила установить следующие критерии прогнозирования благоприятного исхода САК: средний возраст (45-59 лет), отсутствие артериальной гипертензии и курения, уровни глюкозо-калиевого соотношения крови  $\leq 25$ , размер АА  $< 10$  мм, отсутствие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, уровни баллов по шкале ком Глазго  $\geq 13$  и/или по шкале Ханта-Хесса 1-3 и/или по шкале WFNS 1-3.

## РАЗДЕЛ 6

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние (САК) представляет серьезную медицинскую и социальную проблему, что связано с относительно молодым возрастом больных, а также с высокой частотой неблагоприятных исходов (включая смерть и инвалидизацию) [1, 2, 7, 28, 82]. Средний возраст больных с нетравматическим САК отчетливо ниже, чем у лиц с другими вариантами нарушений мозгового кровообращения, что обуславливает более значительное количество потерь лет продуктивной жизни [19, 232, 245]. Госпитальная смертность при САК составляет от 27 до 44% [22, 86, 89]. Среди выживших высока частота повторных САК [19, 82, 141]; у половины лиц, перенесших САК, сохраняется неудовлетворительное качество жизни [22, 26, 86, 190]. Своевременная диагностика, эффективное прогнозирование и раннее использование адекватных методов лечения позволяют существенно улучшить прогноз при нетравматических САК [50, 140, 232]. Несмотря на длительное изучение, многие вопросы прогнозирования течения САК до настоящего времени остаются предметом дискуссий [9, 92, 97, 128]. С учетом этого, целью настоящего исследования явилось повышение качества диагностики и прогнозирования исходов САК вследствие разрыва интракраниальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста. Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи: (1) у больных с субарахноидальными кровоизлияниями молодого и среднего возраста выявить и оценить основные клиничко-неврологические характеристики САК вследствие разрыва артериальной аневризмы у лиц молодого и среднего возраста, (2) изучить и оценить клиничко-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 (БЦА) 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 с САК, (6) разработать критерии прогнозирования исхода субарахноидального кровоизлияния вследствие разрыва АА у лиц молодого и среднего возраста.

Запланированное исследование предусматривало проспективное наблюдение за репрезентативной группой больных с САК, относящихся к таким возрастным группам, изучение которых имеет особую актуальность [7, 28, 51, 145]. Известно, что развитие САК возможно у молодых лиц – по данным ряда авторов, около 9% лиц с аневризматическим САК имеют возраст от 20 до 39 лет [66, 69, 72, 114]. С возрастом распространенность САК увеличивается; средний возраст возникновения САК составляет около 50-60 лет [69, 122, 233]. В настоящую работу вошли 143 больных, из которых 40,6% относились к молодому (21-44 года) и 59,4% - к среднему возрасту (45-59 лет), в процессе обследования и проспективного наблюдения на оценку связи особенностей развития и прогноза САК с возрастом обращали особое внимание. Средний уровень возраста по общей группе больных с САК составил  $45,5 \pm 9,0$  лет, что соответствует литературным данным [69, 72, 114, 122, 232]. Длительность наблюдения за больными с САК была от 1 до 62 дней, в среднем  $19,0 \pm 11,1$  дней.

Критериями включения больных в исследование явились: аневризматическое САК в острой фазе у больных в возрасте от 18 до 59 лет за период с 2011-2013 гг., находящихся на лечении в нейрохирургическом отделении №3 Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДоКТМО). Критериями исключения больных из

исследования явились: неаневризматическое САК, подострое САК, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу, возраст больных младше 18 и старше 59 лет, отказ пациентов от участия в исследовании.

Для диагностики САК, установления его особенностей и наблюдения за больными тщательно оценивали жалобы и анамнез больных, их неврологический статус, в динамике определяли клинико-лабораторные параметры, широко использовали различные инструментальные методы, включая компьютерную томографию (КТ) головного мозга без контрастного усиления, люмбальную пункцию с последующим макро- и микроскопическим изучением цереброспинальной жидкости, церебральную ангиографию, ультразвуковое исследование брахиоцефальных артерий (УЗИ БЦА) и транскраниальную доплерографию (ТКД); методики выполнения всех перечисленных исследований соответствовали стандартным требованиям [17, 37, 46, 58, 78].

Оценку уровня сознания выполняли с использованием шкалы ком Глазго [4], глубину неврологического дефицита определяли по шкале Ханта-Хесса [4], тяжесть САК оценивали по шкале Всемирной федерации нейрохирургов - WFNS (World Federation Neurologic Surgeon scale) [4].

При церебральной ангиографии выявляли наличие и устанавливали особенности интракраниальных артериальных аневризм (АА) [17], в первую очередь тех из них, которые были причинно связаны с САК; также оценивали состояние просвета интра- и экстракраниальных отделов артерий головного мозга [17, 41]; особое внимание обращали на определение наличия и характера вазоспазма церебральных артерий, типы которого подразделяли в соответствии с классификацией В.В.Крылова [41, 52, 78].

Основываясь на данных КТ головного мозга, выделяли различные клиничко-анатомические формы САК [37, 78, 166]; массивность кровоизлияния оценивали при помощи шкалы Фишера [4, 78]. Определяли выраженность внутримозговой гематомы, наличие и выраженность

дислокационного синдрома, гидроцефалии, отсроченной церебральной ишемии [37, 93].

По данным УЗИ БЦА, устанавливали наличие их атеросклеротических (нестенозирующих и стенозирующих) поражений, а также извитости [39, 40, 46, 70, 71]; при ТКД прицельно оценивали наличие и характер вазоспазма церебральных артерий - его локализации, сроков возникновения и продолжительности, степени выраженности (с оценкой линейной скорости кровотока и индекса Линдегаарда, распространенности, связи с отсроченной церебральной ишемией [24, 41, 58], данные ТКД при этом, как рекомендует ряд авторов [17, 103, 153], сравнивали с результатами церебральной ангиографии.

Результаты всех проведенных исследований сопоставляли с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных [50, 52, 64, 195]. Для установления прогностически-важных характеристик больных, использовали данные проспективного наблюдения за ними (при котором пользовались разработанной формализованной историей болезни). При завершении такого наблюдения (к моменту выписки больного из стационара или к моменту его смерти в стационаре) оценивали исход САК. При этом использовали как шкалу исходов Глазго (ШИГ) [4, 236], так и заранее сформированную комбинированную конечную точку, включавшую смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии. Подобные варианты комбинированной конечной точки использовались ранее и в других исследованиях [230, 236]. Полученные данные обрабатывали с использованием адекватных методов статистического анализа [12, 45, 63, 112, 207], на основе чего формулировали и обосновывали критерии прогнозирования благоприятного исхода САК у лиц молодого и среднего возраста.

Среди 143 больных с САК было 57,3% мужчин и 42,7% женщин. Небольшое преобладание мужчин в сравнении с женщинами при САК ранее

отмечалось и в других работах [69, 81], однако на это указывают не все исследователи [222, 223]. В частности, Chotai S. et al [210] для группы из 108 лиц молодого возраста с САК указывают на соотношение мужчин к женщинам – 1,4 : 1; в то же время, Solomon C.G. [213] приводит данные о несколько более высокой частоте САК у женщин в сравнении с мужчинами. У проанализированных в настоящей работе больных различия в распределении по возрасту между полами оказались статистически незначимыми, на что указывают и Marcolini E., Hine J. [195].

АГ в группе обследованных лиц с САК имела в 46,2% случаев, ХИБС – в 22,4%, СД – в 3,5%, курение – в 31,5% наблюдениях. Среди лиц среднего возраста в сравнении с молодыми больными, как и ожидалось, отмечена существенно более высокая частота артериальной гипертонии, а также хронической ишемической болезни сердца. Достаточно высокую распространенность артериальной гипертонии при САК, а также ее неблагоприятную прогностическую значимость подчеркивают и другие авторы [7, 20, 159, 209]. Что касается курения, то на этот фактор многие исследователи ранее обращали, вероятно, недостаточное внимание [3, 13, 69]. Лишь в последнее время в единичных сообщениях приводятся данные о достаточно высокой частоте курения среди лиц с САК [174], однако роль этого фактора в развитии кровоизлияния и формировании его осложнений требует дальнейшего изучения. Обращает на себя внимание не очень значительная частота сахарного диабета (СД) среди наблюдавшейся категории больных. В развитых странах мира распространенность СД в общей популяции взрослых лиц достигает 9% [56]; в Российской Федерации распространенность диагностированного диабета составляет около 3,5%, еще столько же, вероятно, имеется лиц, у которых диагноз диабета пока не установлен [30]. Возможно, что небольшая частота СД в настоящей работе связана, во-первых, с тем, что в нее не вошли лица старших возрастных групп (где распространенность диабета выше [151]), а во-вторых, с тем, что в части случаев СД диагностирован своевременно не был.

Значительное внимание было уделено оценке жалоб больных, в частности, установлению особенностей головной боли. Отмечено, что в целом среди больных с САК острая и очень сильная головная боль в дебюте клинических проявлений была отмечена в 89,5% наблюдений; в 10,4% ее возникновению предшествовал период умеренной головной боли. Классическим ключевым клиническим проявлением в острейшем периоде САК обычно считают резкую головную боль, очень сильную, внезапную, достигающую максимума в течение нескольких секунд [14, 48, 137, 250]. Однако, примерно у 10-40% больных появлению этой внезапной сильнейшей боли может предшествовать период умеренной головной боли, связанный, вероятно, с постепенным «просачиванием» крови в месте начинающегося разрыва, иногда обозначаемым как «предупреждающее кровоизлияние»; возможна также связь этой боли с самим процессом начинающегося разрыва стенки артерии [47, 48]. Продолжительность этой умеренной боли может составлять от нескольких дней до 2-8 недель [14, 137]. В случае обращения больного за помощью при наличии такой нетипичной по характеру симптоматики нередко случаи недообследования и диагностической ошибки, нередко фатальной [47, 48]. Представлены данные о том, что при ошибочной интерпретации такой «начальной умеренной головной боли при САК» как мигрени или другого вида боли риск летального исхода возрастает в 4 раза по сравнению со случаями корректной интерпретации и выполнения соответствующей нейровизуализации [21, 28, 33]. По мнению ряда авторитетных экспертов, это служит основанием для особой настороженности врача в случаях нетипичной головной боли, а также для рекомендации о необходимости исключения САК у каждого больного с вновь появившейся головной болью [47]. У 14,0% наблюдавшихся в настоящей работе больных возникновение головной боли при САК было связано с физической и/или эмоциональной нагрузкой (что соответствует данным других авторов [240]); у 2,8% - с приемом алкоголя (в ряде работ отмечается более высокая значимость

фактора употребления алкоголя в развитии САК, однако данные на этот счет противоречивы [165, 174]). Локальный характер головной боли отмечался в 45,5% наблюдениях, в 37,1% – она была диффузной, в остальных случаях четко определить характер боли не удалось. Подобные данные также приводят и другие исследователи [66, 202]. В 7,7% случаев развитие первых клинических проявлений САК отмечено во время сна или сразу после пробуждения. В литературе представлены разные точки зрения на суточный ритм возникновения САК и его связь со сном: часть сообщений указывает на два циркадных пика распределения САК, синхронных с суточными ритмами артериального давления и агрегации тромбоцитов [198, 277], при этом связь с периодами сна / пробуждения усматривается; другие – такой точки зрения не придерживаются [209]. В 46,2% наблюдений на начальном этапе развития симптоматики отмечался кратковременный эпизод потери сознания, это ниже частоты, сообщаемой другими авторами [21, 117] (где она доходит до 60%); такие различия могут быть как связаны с особенностями отбора больных (только молодой либо средний возраст), так и носить случайный характер [21, 117]. Судорожные проявления в дебюте имели место в 11,2% случаев; тошнота и / или рвота – в 81,8%; светобоязнь – в 22,4%; нарушения речи – в 8,4%; нарушения движения – в 28,7%; нарушения чувствительности – в 9,8%. Представленные показатели, в целом, соответствуют приводимым в других работах [66, 97, 181, 212]. Лица молодого возраста в настоящей работе, в сравнении с больными среднего возраста, характеризовались существенно более высокой частотой периода умеренной головной боли, предшествующей эпизоду сильной боли, светобоязни, нарушений речи, а также более низкой частотой судорожного синдрома, тошноты и рвоты, нарушений движения. О более частом варианте начальных проявлений с периодом умеренной головной боли в популяции молодых лиц также сообщают [66, 183], что же касается других особенностей клинической картины, отмеченных у молодых в дебюте САК в настоящей работе, то, по имеющимся литературным данным, подобная

информация ранее подробно представлена не была.

Наблюдавшиеся больные с САК характеризовались значительной выраженностью неврологических нарушений; во многих случаях они носили тяжелый характер; важной явилась информация о более существенной тяжести клинических проявлений в группе лиц молодого возраста в сравнении со средним. У обследованных больных средний уровень баллов ШКГ составил  $10,7 \pm 5,4$  балла, при этом по 15 баллов имели 13,3% больных, по 13-14 баллов – 16,1%, по 11-12 баллов – 28,7%, по 8-10 баллов – 27,3%, по 6-7 баллов – 9,1%, по 4-5 баллов – 4,2% и по 3 балла – 1,3%. Группа больных молодого возраста в сравнении с лицами среднего возраста имела достоверно меньшие средние уровни баллов по ШКГ ( $9,8 \pm 3,1$  против  $11,7 \pm 4,8$ ), а также статистически значимо более высокую частоту случаев с низкими уровнями баллов ШКГ (10 и менее баллов – соответственно в 53,5 и 34,2% наблюдений). При оценке степени выраженности неврологического дефицита средний балл по шкале Ханта-Хесса составил  $3,02 \pm 0,81$ ; по 1 баллу отмечено в 21,7% случаев, по 2 балла – в 16,1%, по 3 балла – в 27,3%, по 4 балла – в 16,8%, по  $\geq 5$  баллов – в 18,1% случаев. Степень неврологического дефицита среди лиц молодого возраста также была статистически значимо более выраженной, чем у лиц среднего возраста. Степень тяжести САК по шкале WFNS в целом составила  $3,59 \pm 0,7$  баллов; по 1 баллу было в 9,8% наблюдений, по 2 балла – в 8,4%, по 3 балла – в 9,1%, по 4 балла – в 58,0% и по 5 баллов – в 14,7% наблюдений. Средний уровень баллов по шкале WFNS оказался существенно выше у лиц молодого возраста в сравнении с больными среднего возраста. Связь между степенью тяжести клинических проявлений САК и возрастом больных является предметом дискуссии [66, 79]; данные по этому вопросу достаточно ограничены и оцениваются разными авторами с противоречивых позиций [27, 115, 122]. Одни отмечают меньшую степень выраженности неврологических нарушений в дебюте САК, а также относительно менее неблагоприятный исход САК у молодых [79, 104];

другие полагают, что клиническая картина и прогноз САК несущественно разнятся в разных возрастных группах [13, 165]; третьи указывают на то, что в группе молодых лиц частота тяжелых вариантов САК и неблагоприятного его прогноза могут даже превосходить соответствующие величины у лиц старших возрастных групп [66, 114, 145, 210, 211]. Данные, подобные приводимым последними исследователями, отмечены и в настоящей работе. Причина более тяжелых неврологических проявлений в группе молодых лиц, имеющих меньшую частоту артериальной гипертонии и иных общепринятых факторов церебро-сосудистого риска, по нашему мнению, недостаточно ясна. Возможно, что установленные возрастные отличия являются случайными и не отражают какой-либо закономерной связи. В то же время, нельзя исключить и существование у категории молодых лиц более высокого процента интракраниальных АА, имеющих в силу своих анатомических и патофизиологических особенностей более неблагоприятный характер (в старших возрастных группах такие больные уже просто могут не быть представлены из-за неблагоприятных исходов в молодом возрасте) [66, 79, 114].

По данным люмбальной пункции, проводившейся у 72 больных с САК, уровни белка  $\geq 0,33$  г/л были отмечены в 22,6% наблюдений,  $> 0,33$  г/л – в 77,4%; плеоцитоз был представлен в 74,8%, ксантохромия – в 63,5% случаев. Отличий в анализированных характеристиках цереброспинальной жидкости в зависимости от возраста, а также от пола, сопутствующих заболеваний и особенностей клинической картины выявлено не было. Место люмбальной пункции в современной диагностике и прогнозировании исходов САК, хотя и остается важным, но все же позволяет характеризовать этот метод лишь как вспомогательный [83, 222]. Хотя ряд исследователей считает люмбальную пункцию «по-прежнему неоценимым подходом» к диагностике САК у лиц с отрицательным результатом КТ головного мозга [21, 28, 195], другие полагают, что рутинное проведение этого исследования во многих случаях неоправдано,

мотивируя свою позицию невысокой частотой САК в популяции, а также нередкими трудностями дифференциальной диагностики между САК и травмой, связанной с самой люмбальной пункцией [194]. Полагают, что частота ложно-положительных результатов люмбальной пункции в отношении диагноза САК может достигать 30% (что связывают с локальной травмой в ходе манипуляции) [28, 158, 193]. В недавнем анализе Marcolini E. et al, 2019г. показана высокая информативность выявления более  $2.000 \times 10^6/\text{л}$  эритроцитов в последней (четвертой) порции цереброспинальной жидкости (более высокая концентрация эритроцитов типична для САК). Использование этого диагностического порога может существенно облегчить интерпретацию результата люмбальной пункции в сомнительных случаях [195].

В развитии нетравматического САК ключевую роль играет разрыв имеющейся у больного интракраниальной АА. Патофизиология разрыва АА изучается на протяжении длительного периода [88, 213]; в последнее время понимание сложных механизмов повреждения головного мозга при этом заметно улучшилось вследствие появления комплекса высокотехнологичных методов исследования [37, 42, 203]; в то же время, ряд аспектов проблемы остается спорным [202]. В частности, требует продолжения изучения ряд вопросов связи характера имеющихся интракраниальных АА с демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных [68, 81, 166, 172, 188]. Важную информацию об АА (включая наличие, количество, форму, локализацию, размер) позволяют получить данные церебральной ангиографии [17, 43], это касается как аневризм, ассоциированных с развитием САК, так и не находящихся в причинной связи с САК [5, 108, 116, 127]. Кроме данных об интракраниальных АА, церебральная ангиография дает возможность оценивать также состояние просвета интракраниальных и экстракраниальных отделов артерий головного мозга, состоятельность артериального кольца большого мозга [17, 232, 248, 248]; важную

информацию этот метод предоставляет для установления наличия и особенностей вторичного вазоспазма церебральных артерий (являющегося значимой причиной отсроченной церебральной ишемии при САК) [52, 76, 146, 147]. Рассмотрению данных церебральной ангиографии у лиц с САК посвящен отдельный раздел настоящей работы; в нем детально охарактеризованы особенности имевшихся у больных интракраниальных АА, представлены данные о состоянии интра- и экстракраниальных отделов артерий головного мозга, специальное внимание обращено на установление наличия и параметров вазоспазма церебральных артерий.

При проведении церебральной ангиографии у всех 143 больных выявлялись интракраниальные АА, имеющие причинную связь с САК; кроме того, в 25,2% случаев АА были множественными. По общепринятому мнению [117, 128, 148], церебральная ангиография обладает высокой информативностью в выявлении интракраниальных АА; в целом ряде исследований [17, 128, 138] отмечено, что этот метод практически всегда позволяет выявлять такие АА, которые причинно связаны с САК; подобные данные получены и нами. Частота выявления множественных интракраниальных АА у лиц с САК достаточно широко варьирует: по разным данным, она составляет от 7-10 до 30 и даже до 40% [17, 91]; в определенной степени она зависит от особенностей их расположения, размера и методики проведения исследования [1, 17, 95]. Полученные в настоящей работе данные не противоречат приводимым в литературе [76, 78, 91].

По форме АА в 96,5% были мешотчатыми и лишь в 3,5% - фузиформными. О значительном преобладании мешотчатой формы АА над фузиформной сообщают также и другие исследователи [77, 94, 208]. Связи между количеством и формой АА, с одной стороны, и демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных в настоящей работе не было выявлено. По локализации у обследованных больных с САК преобладали АА в бассейне передней мозговой и передней

соединительной артерии (ПМА-ПСоА), реже они определялись в других сосудистых бассейнах. Обычно о подобном распределении при САК сообщают в другие работы [108]; однако в отдельных сообщениях отмечают достаточно высокую частоту выявления АА и в бассейнах средней мозговой и внутренней сонной артерий [17, 108], однако это касается общей группы лиц с САК, включающей также лиц старших возрастных групп [108, 239].

В работе установлено наличие статистически значимых связей между локализацией АА, с одной стороны, и полом больных, наличием сопутствующих артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, наличием тошноты / рвоты, светобоязни, менингеального и судорожного синдромов, уровнями глюкозы крови и глюкозо-калиевого соотношения крови, с другой стороны. Полученные данные требуют обсуждения. По литературным данным, мнения о связи локализации АА с клинико-лабораторными особенностями больных с САК неоднозначны: некоторые исследователи не усматривают такой связи [133, 139]; в части работ отмечается более высокая частота выявления АА в бассейне ПМА-ПСоА при наличии артериальной гипертензии [119, 209], отмечается также связь между АА в вертебро-базиллярном бассейне и наличием менингеального и судорожного синдромов в начальном периоде клинических проявлений САК [202, 208, 235]. Также некоторыми исследователями установлены связи между уровнями глюкозо-калиевого соотношения и особенностями САК, однако такого рода связь не затрагивает локализации АА, но, скорее, касается степени тяжести и прогноза кровоизлияния [223, 224].

По размеру АА у обследованных лиц преимущественно были представлены величинами от 4 до 15 мм (81,1%), существенно реже выявлялись более мелкие (милиарные) или более крупные (в т.ч. гигантские) АА. Значительное преобладание АА с размером 4-15 мм над более мелкими или крупными является стандартной находкой среди лиц с САК [22, 97, 209, 232]. Отмечена также более высокая частота обнаружения АА размером  $\geq 10$  мм у лиц с более тяжелым течением САК по сравнению

с менее тяжелым. Эти данные соответствуют приводимым [22, 97, 209], однако, результаты некоторых сообщений [139, 210] не позволяют их авторам установить наличие связи между величиной АА и степенью тяжести САК.

В 11,2% и 11,9% наблюдений, соответственно, при церебральной ангиографии установлено наличие стенотических процессов в артериях мозга, и несостоятельность Виллизиева круга; четкой связи этих сосудистых особенностей с клинико-лабораторными особенностями больных выявить не удалось. Эти данные, полученные в настоящей работе, находятся в определенном противоречии с результатами других сообщений, где отмечается связь стенотических поражений церебральных артерий с возрастом больных [71, 99, 239]; возможно, эта разноречивость связана с отсутствием в настоящей работе лиц с САК в возрасте старше 60 лет, а также некоторой негетогенностью и относительно не очень крупным объемом включенных в работу больных.

Вазоспазм при церебральной ангиографии определялся у 56,6% больных с САК. Несмотря на появившиеся в последнее время в литературе сомнения в важности церебрального вазоспазма в развитии осложнений САК (в первую очередь, отсроченной церебральной ишемии) [98, 141], выявлению его наличия и особенностей придается большое значение [17, 24, 134]. Вазоспазм церебральных артерий обычно развивается при САК с частотой, достигающей 70%. Первые его проявления могут регистрироваться начиная с 3-4 дня от начала САК, выраженность его нарастает и достигает пика к 7-10 дню, затем вазоспазм обычно самостоятельно разрешается к 14-21 дню [10, 121]. Ряд авторов считает, что вазоспазм – не единственный патофизиологический механизм, определяющий формирование синдрома отсроченной церебральной ишемии [25, 146, 198]. Указывают, что развитие ангиографически-подтвержденного вазоспазма отмечается примерно в 2 раза чаще, чем развитие ишемии; хотя у значимой части больных имеются оба эти

состояния, имеется определенное количество лиц, у которых даже выраженный вазоспазм не ассоциирован с церебральной ишемией, и наоборот, имеются случаи, когда церебральная ишемия формируется у больных без отчетливого вазоспазма [52, 147, 244]; наконец, развитие ишемии возможно не на той сосудистой территории, где присутствует вазоспазм; таким образом, эти два состояния, по крайней мере в части случаев, могут существовать независимо одно от другого [82, 141]. Эти данные позволяют некоторым экспертам считать, что наряду с вазоспазмом в развитии синдрома отсроченной церебральной ишемии после САК задействованы и другие механизмы [146, 198, 244]. Так, полагают, что САК приводит к образованию оксигемоглобина в субарахноидальном пространстве, что в свою очередь стимулирует высвобождение ряда вазоактивных субстанций (эндотелин, эндоглин, ангиопоэтин 1 и др.), которые и индуцируют развитие отсроченной и обратимой васкулопатии (вазоспазма) [64, 141]. Единый механизм формирования вазоспазма отсутствует; он развивается на разных уровнях церебрального артериального бассейна – от артериол и микроциркуляции – до крупных артерий – и на каждом из уровней патологические процессы, вероятно, переменны [24, 41, 172, 247]. Наряду с вазоспазмом в становлении синдрома отсроченной церебральной ишемии обсуждается также роль нарушения ауторегуляции церебрального кровотока, гиповолемии, локальной активации коагуляционного каскада с внутриартериальным формированием микротромбов и артерио-артериальной эмболизацией, неразвитости коллатерального кровотока, несостоятельности дистального микроциркуляторного русла, генетической и физиологической переменности толерантности ткани мозга к ишемии [32, 134, 234]. Множественность обсуждаемых факторов отражает сложность проблемы и необходимость ее дальнейшего изучения.

Среди всех случаев вазоспазма преобладали наблюдения с его локализацией как в сосудистом бассейне АА, так и в иных сосудистых

бассейнах (58,0%), реже вазоспазм был представлен лишь в том же сосудистом бассейне, что и АА, а также лишь в сосудистом бассейне, не связанном с АА. О возможности развития вазоспазма в сосудистых бассейнах, отличных от того, в котором имеется САК, сообщается в различных исследованиях [82, 141].

В настоящей работе отмечено статистически значимое преобладание IV типа вазоспазма, т.е. выраженного и распространенного (60,5%), над остальными (I, II и III) типами. Возможно, что столь значительная доля лиц с выраженным и распространенным вазоспазмом в данном исследовании связана с достаточно тяжелым характером САК и существенной выраженностью неврологического дефицита [11, 219, 229]. О возможной связи частоты выявления и степени выраженности и распространенности вазоспазма, с одной стороны, и степенью тяжести САК сообщается в ряде работ [52, 225].

Во всех случаях в настоящей работе сроки выявления вазоспазма укладывались в период от 3 до 20 дней от начала симптоматики САК; первые его проявления преимущественно отмечались с 3 по 7 дни (79,0%); продолжительность вазоспазма в среднем составила  $8,3 \pm 3,6$  дня. Некоторые исследователи отмечают возможность появления вазоспазма и в более поздние сроки после САК – до 10-15 дня и даже позднее [41, 44, 247]; в этих случаях, однако, не представляется возможным исключить роль повторного САК в развитии столь поздних вариантов вазоспастических интракраниальных нарушений [186, 230]. Относительно продолжительности церебрального вазоспазма при САК единая точка зрения отсутствует [176]. В некоторых работах отмечается меньшая средняя продолжительность вазоспазма (5-6 дней) в сравнении с полученными в данном исследовании данными [11, 176]; в других – средняя продолжительность вазоспазма достигает 10-12 и даже 15-17 дней [24, 234]. Очевидно, что различная продолжительность вазоспазма, отмечаемая в разных работах, может отражать как различия контингента обследуемых

лиц, так и использование разных вариантов методологии его выявления. В частности, указывается, что продолжительность существования церебрального вазоспазма, по данным ультразвуковых методов диагностики, выше, чем при церебральной ангиографии, хотя последняя однозначно считается «золотым стандартом» выявления вазоспазма при САК [121, 248]. Несомненно, на продолжительность выявления вазоспазма после САК влияет и кратность проведения диагностических исследований [10, 44, 92].

В работе установлено наличие статистически значимых связей между наличием и выраженностью вазоспазма церебральных артерий, с одной стороны, и полом больных, их возрастом, уровнями баллов по ШКГ, шкалам Ханта-Хесс и WFNS, с другой стороны. Степень выраженности вазоспазма оказалась, по данным исследования, выше у женщин в сравнении с мужчинами. Автор полагает, что эти данные можно трактовать как случайную находку, поскольку связи с полом больных не было продемонстрировано ни для сроков начала, ни для продолжительности вазоспазма, ни для других клинических особенностей САК. Что же касается более значительной выраженности САК у лиц молодого возраста в сравнении со средним возрастом, то это находится в соответствии с более ранним началом и большей продолжительностью вазоспазма у молодой категории больных и, скорее, является не случайным явлением, но иллюстрирует и более значительную клинико-патофизиологическую тяжесть вошедших в работу лиц молодого возраста. Выявленная связь вазоспазма с тяжестью САК и выраженностью неврологического дефицита является достаточно закономерной [] и отражает, возможно, более высокую предрасположенность к развитию вазоспазма у более тяжелого контингента больных [11, 219, 229].

Требует комментария отмеченная связь сроков начала вазоспазма и его продолжительности с наличием артериальной гипертензии и уровнями глюкозо-калиевого соотношения. Более значительная

предрасположенность к развитию вазоспазма у лиц с артериальной гипертонией может быть объяснена определенной готовностью артерий не только системного, но и церебрального кровотока к восприятию вазоконстрикторных сигналов у лиц с артериальной гипертонией [165, 174]. О связи между уровнями глюкозо-калиевого соотношения, а также уровнями калия крови, с одной стороны, и степенью тяжести САК, с другой стороны, сообщается в единичных работах [203, 224]; механизм этой связи остается дискуссионным и требует дальнейшего изучения; при этом возможно, что повышение готовности к церебральному вазоспазму и может явиться одним из факторов, определяющих наличие такой связи [64, 223, 224].

Методы нейровизуализации (в первую очередь, КТ головного мозга без контрастного усиления) являются основой диагностики САК, им также отводится значительное место в выборе лечебной тактики [17, 37, 149]. Несмотря на достаточно продолжительный период интенсивного изучения, ряд аспектов связи получаемых при КТ данных об особенностях САК и его осложнений с прогнозом требуют дополнительного исследования [25, 201, 204]. В частности, продолжает дискутироваться зависимость отсроченной церебральной ишемии от вазоспазма и его характера (включая выраженность и локализацию) [25], нуждается в уточнении связь структурных особенностей интракраниальных АА с такими осложнениями САК, как гидроцефалия, отек мозга, повторное кровоизлияние [89, 170].

КТ головного мозга была выполнена 142 больным. Среди них в 23,9% наблюдений имелось неосложненное субарахноидальное кровоизлияние, в 35,9% кровоизлияние было субарахноидально-паренхиматозным, в 18,3% - субарахноидально-вентрикулярным, в 14,1% - субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярным и в 7,8% - имели место оболочечные гематомы. Отмеченные в настоящей работе частоты паренхиматозного распространения САК, а также его вентрикулярного компонента соответствуют приводимым другими авторами [13, 169, 189]. Показано, что

в группе лиц молодого возраста существенно реже, чем среди лиц среднего возраста, имели место субарахноидально-паренхиматозные кровоизлияния, но достоверно чаще – субарахноидально-вентрикулярные, а также субарахноидально-паренхиматозно-вентрикулярные. Более высокая частота вентрикулярного компонента САК у лиц молодого возраста, выявленная в настоящем исследовании, находит параллели с работами [165, 183, 210, 211].

При оценке массивности САК по шкале Фишера, его II тип (с диффузным присутствием крови в субарахноидальном пространстве, либо при выявлении сгустка крови толщиной до 1 мм) имел место в 16,2% случаев, III тип (с наличием локализованных сгустков крови, либо слоя крови в субарахноидальном пространстве более 1 мм толщиной) – в 10,6% и IV тип (при выявлении паренхиматозного или вентрикулярного кровоизлияния независимо от наличия или отсутствия субарахноидального тромбоза) – в 73,2%. Представленные данные демонстрируют значительную тяжесть когорты больных с САК, вошедших в данное исследование. Некоторые из литературных источников приводят более высокий удельный вес II и III типов САК [232], другие же – представляют спектр типов САК по шкале Фишера сходно с данными, полученными в настоящей работе [19, 66]. Распределение типов САК по шкале Фишера не продемонстрировало существенных различий в разных возрастных группах.

Было отмечено, что доля лиц с типом IV по шкале Фишера была статистически значимо выше среди лиц с артериальной гипертонией в сравнении с больными без таковой; при наличии светобоязни в сравнении с ее отсутствием; при низких уровнях баллов ШКГ в сравнении с высокими; при размерах АА 10 мм и более в сравнении с меньшим размером АА. Если отчетливая связь массивности САК с наличием артериальной гипертонии и с уровнями баллов по ШКГ представляет собой достаточно стандартную находку в целом ряде работ [52, 117, 138], то относительно связи массивности САК с другими особенностями больных - данных значительно

меньше [128]. Так, например, лишь в единичных сообщениях представлены данные о связи выраженности САК с наличием светобоязни в дебюте клинических проявлений, при этом подчеркивается, что характер такой связи неясен и требует уточнения [81]. Вопрос о зависимости массивности (и прогноза) САК от размера АА, причинно связанной с кровоизлиянием, представляется неоднозначным [97, 232]. Данные настоящей работы демонстрируют как большую массивность, так и худший прогноз у лиц с более значительными размерами АА.

Внутри мозговые гематомы были выявлены в 78 наблюдениях; среди них 41,0% относились к I степени (с суммарным объемом паренхиматозного компонента не более 30 мл), 38,5% – ко II степени (с объемом от 31 до 50 мл), и 20,5% – к III степени (с объемом паренхиматозного компонента более 50 мл). Количество внутри мозговых гематом среди обследованных больных, а также представленный характер распределения их степеней соответствуют степени тяжести и массивности САК в настоящем исследовании. В сообщении [37, 93] отмечено, что каждой из степеней внутри мозговых гематом при САК соответствовало около одной трети их случаев.

Среди обследованных больных, по данным КТ головного мозга, развитие дислокационного синдрома было представлено в 20,4% случаев, гидроцефалии – в 25,4%, повторного САК – в 29,6%, отсроченная церебральная ишемия – в 28,2%. О близкой частоте перечисленных осложнений сообщается и в ряде других работ [27, 37, 66, 93].

Проведен анализ связи осложнений САК с оценивавшимися демографическими, клинико-лабораторными и инструментальными особенностями больных. Гидроцефалия выявлялась чаще среди больных среднего возраста в сравнении с более молодыми; у лиц, имевших артериальную гипертонию по сравнению с теми, у кого она отсутствовала; при уровне ШКГ  $\leq 12$  баллов по сравнению с более высокими значениями баллов ШКГ; у больных с размером АА  $\geq 10$  мм по сравнению с теми, у кого

размер АА был меньше; при типе IV по шкале Фишера по сравнению с II и III типами. Развитие гидроцефалии, по различным сообщениям, наблюдается при САК с частотой от 20 до 45%, однако эти данные включают общую группу лиц с САК, независимо от возраста. По данным [54, 163, 170, 185], к развитию гидроцефалии при САК могут предрасполагать наличие артериальной гипертонии, более значительная выраженность неврологических проявлений в дебюте и большая степень массивности САК – подобные факторы были отмечены и нами. Относительно связи риска формирования гидроцефалии с размером АА – данные литературы весьма ограничены и неоднозначны [22, 97, 139].

В настоящей работе отмечено, что повторные САК чаще регистрировались среди больных молодого возраста по сравнению со средним; у лиц, имевших артериальную гипертонию; у курящих; при уровнях калия сыворотки крови  $\leq 4,5$  ммоль/л по сравнению с более высокими его концентрациями; при низких величинах баллов ШКГ; у лиц с размером АА  $\geq 10$  мм; при наличии IV типа САК. Обсуждению вопросов эпидемиологии повторного САК посвящен целый ряд сообщений. В них указывается, что частота повторных САК является наибольшей в первые 2-12 часов и в этом периоде составляет 4-10% (в первые 3ч происходит не менее трети всех повторных кровоизлияний, в первые 6 ч – не менее половины). В течение первых 6 месяцев после исходного эпизода частота повторных САК может достигать 60%; в последующем этот риск снижается и ежегодно в течение последующих 10 лет повторные кровоизлияния отмечаются у 3% больных; летальность после них достигает 60% [186]. Среди наблюдавшихся нами больных молодого и среднего возраста чуть менее трети в течение периода наблюдения демонстрировали развитие повторного САК. Ранние повторные кровоизлияния, по данным [186], характеризуются более неблагоприятным прогнозом в сравнении с поздними. Факторами риска повторных САК (особенно ранних) считают отсрочку в проведении хирургического или эндоваскулярного лечения,

потерю сознания в начале клинических проявлений, нарушения неврологического статуса, наличие периода умеренной головной боли на начальном этапе, значительный размер аневризмы, систолическое АД более 160 мм рт.ст. [82, 186, 241]. Часть из перечисленных здесь факторов отмечена и в настоящей работе, другие – полученным в ней данным не вполне соответствуют; причиной этого могут быть, например, отличия в подходах к формированию обследуемых групп.

Особое место среди осложнений САК отводится формированию отсроченной церебральной ишемии [18, 41, 44, 52, 102]. Она признается одним из наиболее серьезных и прогностически наиболее неблагоприятных патофизиологических последствий САК [76, 141]. Это осложнение, по данным различных исследователей, формируется примерно у 30% больных между 4 и 10 днями от момента разрыва аневризмы [76, 146]. Отсроченная церебральная ишемия проявляется у лиц в сознании появлением или усугублением очагового неврологического дефицита, а также ухудшением состояния сознания, часто ундулирующими по выраженности [219]. У лиц, находящихся в коме или в состоянии значимой седации, выявление отсроченной церебральной ишемии возможно при использовании инструментальных перфузионных методов КТ или МРТ [25, 102, 204, 206]. Отсроченная церебральная ишемия может быть обратима, но может также прогрессировать с развитием инфаркта мозга, являющегося причиной тяжелой инвалидизации или смерти [25, 82, 89]. С формированием и прогрессированием отсроченной церебральной ишемии связывают до 20% всех осложнений и случаев смерти при САК; именно этот механизм лежит в основе подавляющего большинства отдаленных неблагоприятных исходов [25, 82, 89]. Несмотря на длительное изучение, механизмы развития отсроченной церебральной ишемии у лиц, перенесших аневризматическое САК, в полной мере не ясны.

Частота развития отсроченной церебральной ишемии, а также сроки ее формирования, по данным настоящей работы, соответствуют дитературным

данным. Для обследованного контингента больных установлено, что доля случаев с развитием отсроченной церебральной ишемии была отчетливо выше при наличии артериальной гипертензии; при содержании общего холестерина в крови  $> 5,0$  ммоль/л в сравнении с меньшими его концентрациями; при уровнях баллов по ШКГ 8 и менее в сравнении с другими значениями баллов по этой шкале; у лиц с размером АА  $\geq 10$  мм; при наличии IV типа САК по шкале Фишера; а также при наличии вазоспазма IV типа в сравнении с I-III типами или отсутствием вазоспазма. Вопрос о факторах, провоцирующих развитие отсроченной церебральной ишемии при САК, является крайне важным, но пока далек от разрешения [18, 211, 244]. По сути, по мнению Рудник Е.Н., 2018 г., – это, скорее вопрос о тех факторах, которые провоцируют развитие вазоспазма церебральных артерий. В некоторых сообщениях, как и в данной работе, признается, что вазоспазм чаще формируется у лиц с артериальной гипертензией, при более крупных размерах АА, при более массивных вариантах САК [18, 165, 174].

Значительное место в исследовании уделено рассмотрению данных использования у больных с САК ультразвуковых методов диагностики. Это обусловлено той позицией, которые эти методы сейчас заняли в различных сферах медицины, в т.ч. в неврологии [40, 58, 103]. УЗИ БЦА и ТКД, благодаря неинвазивному характеру, удобству, воспроизводимости, возможности многократного повторения исследования в динамике, достаточно высокой информативности и относительной доступности и дешевизне, в настоящее время рассматриваются в качестве важных методов оценки состояния церебральной гемодинамики у больных с нетравматическим САК [10, 103, 121]. Хотя «золотым стандартом» установления структурно-функциональных особенностей сосудов головного мозга при САК является церебральная ангиография [121, 248], позиции ТКД в выявлении ряда прогностически важных сосудистых нарушений, таких как вторичный вазоспазм церебральных артерий, продолжают укрепляться [10, 92]. Изучению с помощью ТКД особенностей

возникновения, выраженности, распространенности, продолжительности существования вазоспазма, а также его связи с развитием феномена отсроченной церебральной ишемии посвящено значительное количество исследований [10, 40, 44, 103]; несмотря на это, многие разделы здесь продолжают оставаться предметом дискуссии [103]. Так, различны мнения об информативности ТКД в выявлении вазоспазма в разных отделах церебрального артериального русла, отсутствует единый подход к рекомендуемым срокам и кратности выполнения ТКД при САК [10, 44, 92]. Нет единства во взглядах на связь особенностей вазоспазма с характером и выраженностью отсроченной церебральной ишемии [25, 146, 198]. Учитывая важную роль последней в ухудшении прогноза при САК [52, 76, 82, 97, 146], представляется весьма важным продолжение научного поиска, направленного на оптимизацию использования таких неинвазивных и удобных подходов, как УЗИ БЦА и ТКД, для улучшения прогнозирования и выявления ранних этапов вазоспастических нарушений при САК [58, 103, 134, 153, 234].

В обсуждаемой работе среднее количество проведенных ультразвуковых исследований на одного больного составило  $7,4 \pm 2,1$ . Это демонстрирует высокую кратность проведения такого динамического наблюдения; рядом авторов подчеркивается его важность, в частности, для своевременной диагностики и установления особенностей церебрального вазоспазма [10, 44, 92]. Выполнявшиеся у больных с САК динамические многократные ультразвуковые исследования действительно позволили получить значительный объем информации, имеющей существенное значение для оценки клинической картины и прогноза.

При УЗИ БЦА в 21,8% случаев установлено наличие стенозирующих, а еще в 16,2% - нестенозирующих атеросклеротических поражений; в 17,6% наблюдений была выявлена извитость экстракраниальных отделов сонных артерий, а в 33,1% - извитость позвоночных артерий; все эти сосудистые особенности достоверно чаще отмечались у лиц среднего

возраста в сравнении с больными молодого возраста. Частота и выраженность атеросклеротических поражений БЦА оказались также выше при наличии артериальной гипертензии, у курящих, при более высоких уровнях общего холестерина крови, при содержании калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, при II и III типах САК по шкале Фишера. Вопросам анализа связи САК с данными УЗИ БЦА посвящен целый ряд работ [103, 234, 239]. В них отмечают, что до 30-50% больных с САК имеют атеросклеротические поражения в этом сосудистом русле, до 20-35% - извитость артерий [46, 56, 71]; эти данные близки к полученным в настоящей работе. Указывается и на близкую к обнаруженной в работе связь атеросклеротических поражений БЦА с артериальной гипертензией, гипер- и дислипидемией, курением [40, 107, 174, 239]. В то же время, связь этих сосудистых поражений с уровнями калия крови ранее представлена не была; возможно, что она не представляет собой закономерности, но отражает лишь существование связи уровней калия крови с массивностью САК [223, 224].

Специальное внимание в работе уделено выявлению церебрального вазоспазма при ТКД и сопоставлению этих данных с результатами церебральной ангиографии. Более чем у половины больных с САК (63,4%) в ходе динамического выполнения ТКД выявлено развитие вторичного вазоспазма церебральных артерий. По данным различных исследователей, частота обнаружения вторичного вазоспазма после САК может достигать 70% и даже более; достаточно серьезный разброс распространенности (45-70%) может быть связан с использованием разных методов диагностики. При сопоставлении у обследованной категории больных данных ТКД с результатами проведения церебральной ангиографии, рассматриваемой в качестве «золотого стандарта» диагностики вазоспазма при САК [2, 121, 248], установлено, что чувствительность ТКД составила 91,4%, специфичность – 85,2%, точность – 88,7%. Эти данные, по мнению автора, представляют существенный интерес, поскольку позволяют говорить о возможности более широкого использования ТКД, неинвазивного и

относительно дешевого метода, для выявления вазоспазма при САК – при достаточно высокой его информативности. Дополнительными доводами в пользу приемлемой информативности ТКД являются и следующие отмеченные в работе моменты. Установлена высокая (78,7%) частота совпадения данных ТКД и церебральной ангиографии в установлении сроков начала и продолжительности существования вазоспазма. ТКД также продемонстрировала высокую частоту (73,9%) совпадения результатов определения вазоспазма с данными КТ головного мозга в отношении сроков начала и локализации отсроченной церебральной ишемии. Место ТКД в диагностике проявлений вазоспазма оценивается достаточно высоко и по данным проанализированных литературных источников [10, 58, 103]. Чувствительность метода в выявлении вазоспазма в крупных артериях Виллизиева круга (особенно, средней мозговой артерии) считают близкой к таковой для КТ-ангиографии [92, 103]. Полагают, что выполнение ТКД целесообразно исходно, в сроки от 42 до 48 часов от начала САК (в качестве метода, мониторирующего состояние интракраниальных артерий), а также повторно – при возникновении клинических особенностей, заставляющих предположить развитие вазоспазма [11, 32, 44, 176]. Ограничивать применение метода может наличие плохого ультразвукового окна, что отмечается примерно в 10% случаев [44, 58].

В работе детально проанализированы особенности вазоспазма при ТКД. Показано, что среди больных молодого возраста по сравнению с лицами среднего возраста статистически значимо выше оказалась частота вазоспазма с ранним началом (3-4 дни от первых клинических проявлений САК), значительной продолжительностью (> 10 дней), выраженного и диффузного по характеру. Эти данные представляются весьма важными: ранее указывалось, что лица молодого и среднего возраста существенно не различались по степени массивности САК при оценке по шкале Фишера; далее мы отметим, что несмотря на это, прогноз у молодых лиц при учете комбинированной конечной точки оказался тем не менее хуже, чем у

больных среднего возраста. Вероятно, что именно более раннее начало, а также бóльшие продолжительность, выраженность и распространенность вторичного церебрального вазоспазма оказались причиной сравнительно более неблагоприятного прогноза среди молодых больных [3, 92, 192, 210]. Достаточно сложен вопрос о причинах отмеченных возрастных отличий в характере вазоспазма [153, 154]. С одной стороны, не представляется возможным исключить их случайный характер – для интерпретации полученных данных как закономерных требуется проведение значительно более широких исследований. С другой стороны, не исключается наличие у больных молодого возраста каких-либо характеристик (особенностей АА, сосудистой гиперреактивности), которые могли бы увеличить вероятность формирования более тяжелых вазоспастических реакций [19, 66, 79, 114, 183, 210]; выявление такого рода особенностей также требует настойчивого поиска и дальнейшего изучения. О возможности формирования ранних и продолжительных вазоспастических реакций у лиц с САК молодого возраста сообщалось и ранее [24, 232, 234].

Выполненные в настоящей работе сопоставления особенностей вазоспазма с развитием выявляемой при КТ головного мозга отсроченной церебральной ишемии позволили установить наличие ряда закономерностей. Формирование отсроченной церебральной ишемии отмечалось достоверно чаще у лиц с более ранним началом, с большими продолжительностью, выраженностью и распространенностью вазоспазма, что убедительно свидетельствует в пользу важности вазоспастических нарушений в развитии вторичной ишемии головного мозга при САК. На наличие такой связи указывает и то, что все лица с ранним развитием и прогрессирующим характером отсроченной церебральной ишемии (при сроках ее формирования – 4-8 дней от начала САК, с развитием инфарктов мозга, а в последующем – исходом в инвалидизацию или смерть) имели и выраженный диффузный вазоспазм с началом в сроки 3-4 дня и продолжительностью не менее 5 дней. Полученные данные позволяют

автору высказаться в поддержку точки зрения о том, что вазоспазм играет важную (а, возможно, и основную) роль в развитии отсроченной церебральной ишемии [24, 121, 134]; при этом несомненно, что механизмы связи между этими факторами достаточно сложны и многообразны [24, 172, 247].

В работе предпринята оценка возможностей разных вариантов кратности проведения ТКД для выявления вазоспазма и прогнозирования развития отсроченной церебральной ишемии. Показано, что выявление как вазоспазма в целом, так и вазоспазма в сочетании с развитием отсроченной церебральной ишемии отчетливо зависело от кратности проведения ТКД. Если при ежедневном ее выполнении процент обнаружения вазоспазма в целом составил 81,5%, причем формирование отсроченной церебральной ишемии отмечалось в 59,2%, то при меньшей кратности ТКД оба эти показателя существенно уменьшались. Особенно низкими они оказались среди тех лиц, кратность применения ТКД у которых была наименьшей. Важно отметить, что 1 случай развития отсроченной церебральной ишемии без предварительного выявления церебрального вазоспазма имел место среди лиц, ТКД которым выполнялась с кратностью 1 раз в 3-5 дней, а еще 2 таких случая – среди тех, кому это исследование выполнялось еще реже. Это не позволяет исключить предположение о том, что вазоспазм в этих 3 случаях имел место, но не был своевременно выявлен из-за недостаточной кратности проведения ТКД. Полученные данные обосновывают желательность возможно более раннего начала динамического ТКД-контроля за больными с 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. Эти данные отражают мнение, высказываемое и некоторыми другими исследователями [10, 40, 103] о высокой ценности ТКД,

выполняемой с ранних сроков САК и при ее динамическом частом повторении, для выявления вазоспастических нарушений.

При проспективном наблюдении за больными продолжительностью  $19,0 \pm 11,1$  дней исходы САК (к моменту выписки или смерти больных в стационаре) оценивали с использованием шкалы исходов Глазго. К моменту завершения наблюдения по 1 баллу ШИГ имели 26,6% больных, по 2 – 8,4%, по 3 – 9,1%, по 4 – 19,5% и по 5 – 36,4%. Средний балл по ШИГ в целом по группе лиц с САК составил  $3,3 \pm 1,2$ . Представленные данные иллюстрируют достаточно высокий процент неблагоприятных исходов у наблюдавшейся категории больных – что вполне объяснимо, принимая во внимание исходно имевшуюся у них высокую частоту выраженного неврологического дефицита и значительную долю массивного характера САК.

Изучение значений ШИГ у различных подгрупп больных позволило установить, что доля лиц с неблагоприятным исходом (ШИГ в пределах 1-3) оказалась несколько выше (но статистически незначимо) среди лиц молодого возраста, среди курящих и среди имеющих артериальную гипертонию. Выше уже говорилось о прогностической значимости факторов курения и наличия артериальной гипертонии при САК в ряде работ [119, 174, 209] – здесь еще раз подчеркнем, что эти исходные характеристики при использовании различных видов анализа демонстрировали неодинаковую по выраженности, но постоянно негативную значимость.

Баллы ШИГ от 1 до 3 выявлялись значительно чаще среди лиц с низким количеством баллов по шкале ком Глазго, у больных с уровнем калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, при величинах глюкозо-калиевого соотношения крови  $>25$ , при размерах артериальных аневризм  $\geq 10$  мм, при IV типе САК по шкале Фишера, при наличии раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, а также при наличии отсроченной церебральной ишемии. При анализе средних уровней баллов ШИГ в подгруппах отмечено,

что они статистически значимо не различались в зависимости от пола и возраста, особенностей клинической картины в дебюте САК, уровней гемоглобина, глюкозы, креатинина и общего холестерина крови, курения, наличия сопутствующих заболеваний, локализации и размера артериальной аневризмы. Однако, средние величины ШИГ были существенно ниже у больных с уровнем глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$ , при концентрации калия крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, при низких значениях баллов по шкале ком Глазго, при количестве баллов по шкале Ханта-Хесса  $\geq 4$  баллов, при значениях баллов по шкале WFNS в пределах 4-5, при II и III типах САК по шкале Фишера, при наличии раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма, при формировании гидроцефалии, а также при развитии повторного САК. Представленные выше данные о связи баллов ШИГ с исходными баллами ШКГ, шкал Ханта-Хесса и WFNS вполне объяснимы – практически во всех анализирующих прогноз САК сообщениях подтверждается важная роль исходной степени тяжести САК для установления его прогноза. Заслуживает комментария более неблагоприятный прогноз по ШИГ для лиц со II и III типами САК по шкале Фишера в сравнении с IV типом: возможно, что это связано с меньшей выраженностью вазоспазма при IV типе САК в этой классификации [232].

Среди вошедших в настоящую работу больных с САК молодого и среднего возраста развитие комбинированной конечной точки, включавшей смерть и/или повторное САК и/или развитие гидроцефалии и/или формирование отсроченной церебральной ишемии, имело место в 60.1% наблюдений. При выполнении множественного логистического регрессионного анализа факторами, которые оказались статистически достоверно связаны с повышением риска развития комбинированной конечной точки, были: молодой возраст; наличие артериальной гипертензии и курения; уровень глюкозо-калиевого соотношения  $> 25$ ; размер АА 10 мм и более; развитие раннего, продолжительного, выраженного и диффузного вазоспазма; количество баллов по ШКГ  $< 13$  и/или по шкале

Ханта-Хесса  $\geq 4$  и/или по шкале WFNS 4-5 баллов. Обсуждая данные анализа прогноза при САК с использованием комбинированной конечной точки, отметим валидность этого метода, используемого в целом ряде серьезных работ [139, 212, 217, 221]. В то же время, нельзя не указать на относительно не очень большую продолжительность наблюдения у обследованных больных, а также на достаточно значительный разброс этой продолжительности - от 1 до 62 дней; более длительное наблюдение с более гомогенной продолжительностью могло бы повысить точность полученных результатов. В совокупности математическая обработка полученных данных позволила установить следующие критерии прогнозирования благоприятного исхода САК: средний возраст (45-59 лет), 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.

В завершение представленного здесь обсуждения данных проведенной работы отметим, что выполненный комплекс клинико-лабораторных и инструментальных исследований у достаточно значительной группы лиц с САК молодого и среднего возраста с использованием проспективного наблюдения за ними позволил получить значительный объем информации и установить разнообразные связи между особенностями больных и исходами САК. Полученные данные послужили основой для разработки критериев прогнозирования САК у этой категории больных, что представляется важным для улучшения подходов к выбору тактики наблюдения и лечения.

## 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 ± 3,6 дня. Специфичность ТКД в выявлении вазоспазма составили 85,2%, чувствительность – 91,4%, точность – 88,7%.

4. У лиц молодого и среднего возраста были характерны клинимо-морфологические 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, при низком количестве баллов ШКГ и при 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 выше, чем у больных среднего возраста, была частота повторного САК, отсроченной церебральной ишемии и смерти.

5. Установлены статистически значимые связи локализации, типа, сроков возникновения и продолжительности вазоспазма с возрастом больных, наличием артериальной гипертонии, 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 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 Ханга-Хесса 1-3 и/или по шкале WFNS 1-3.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показано комплексное клинико-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 клинико-лабораторным, клинико-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 гипертонию, 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 СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АА	– артериальная аневризма
АГ	– артериальная гипертензия
АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
БЦА	– брахиоцефальные артерии
ВББ	– вертебро-базиллярный бассейн
ВСА	– внутренняя сонная артерия
г/л	– грамм/литр
ГЦ	– гидроцефалия
Ед/л	– единица/литр
КТ	– компьютерная томография
ЛСК	– линейная скорость кровотока
мкмоль/л	– микромоль/литр
ммоль/л	– миллимоль/литр
МРТ	– магнитно-резонансная томография
ПМА-ПсоА	– передняя мозговая-передняя соединительная артерии
САК	– субарахноидальное кровоизлияние
СД	– сахарный диабет
СМА	– средняя мозговая артерия
см/сек	– сантиметр/секунда
ТКД	– транскраниальная доплерография
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХИБС	– хроническая ишемическая болезнь сердца
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ШИГ	– шкала исходов Глазго
ШКГ	– шкала ком Глазго
ШХХ	– шкала Ханта-Хесса
WFNS	– World Federation of Neurosurgical Societies

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адильбеков Е. Б. Нетравматические субарахноидальные кровоизлияния [Текст] / Е.Б. Адильбеков, З.Б. Ахметжанова, А.Б. Калиев // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2017. – №. 1 (46) – С. 40-47.
2. Аневризматические субарахноидальные кровоизлияния – современный взгляд на диагностику, клинику, лечение [Текст] / И. С. Зозуля, А. И. Зозуля, А. А. Волосовец [и др. ] // Медицина неотложных состояний. – 2017. – №. 8 (87). – С. 98-101.
3. Баялиева, А.Ж. Факторы, улучшающие исход нетравматического субарахноидального кровоизлияния на догоспитальном этапе [Текст] / А.Ж. Баялиева, Р.Я. Шпанер, И.Р. Ганеева // Врач скорой помощи. – 2016. – №. 11-12. – С. 56-60.
4. Белова, А. Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии [Текст] / А. Н. Белова; 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Практическая медицина, 2018. – 696 с.
5. Белоконь, О.С. Результаты рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения больных с геморрагическим инсультом аневризматической этиологии в условия стационара [Текст] / О. С. Белоконь, Р. А. Можейко, А. А. Слетов // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2016. – Т. 11. – №. 1. – С. 90-92.
6. Бессимптомная форма клинического течения множественных аневризм сосудов головного мозга в отдаленном послеоперационном периоде [Текст] / А. А. Олейник, Е.А. Олейник, А.Д. Олейник [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 5 (56). – С. 127–130.
7. Боржиев, У. А. Ретроспективный анализ результатов и их лечения больных с геморрагическим инсультом, обусловленным артериальной гипертензией [Текст] / У. А. Боржиев, М. М. Мамытов // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2017. – № 5. – С. 146–149.

8. Бучакчийская, Н. М. Нарушение осмотического баланса в условиях нетравматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / Н. М. Бучакчийская, К. Ю. Полковникова // Международный неврологический журнал. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 58–64.

9. Бучакчийская, Н. М. Прогностическое значение сывороточного уровня копептина у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / Н. М. Бучакчийская, К. Ю. Полковникова // Патологія. – 2018. – Т. 15, № 3 (44). – С. 372–377.

10. Валеева, К.Г. Применение транскраниальной доплерографии для прогнозирования ангиоспазма у больных с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / К. Г. Валеева, А. А. Якупова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – Т. 11. – №. 5. – С. 22-25.

11. Володюхин, М. Ю. Опыт лечения сосудистого спазма у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [Текст] / М.Ю. Володюхин, Р.Я. Шпанер, Н.Г. Шаяхметов, // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2014. – Т. 8. – №. 3. – С. 62-65.

12. Воробьев, К.П. Количественные характеристики клинической информации [Текст] / К.П. Воробьев // Укр. мед. часопис. – 2014. – №1 (99). – С. 95-102.

13. Выживаемость пациентов с неоперированными нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями: прогностически значимые факторы [Текст] / Е. В. Гузанова [и др.] // Медицинский альманах. – 2017. – № 5. – С. 19–22.

14. Ганеева И. Р. Лечение головной боли у пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием в интенсивной терапии [Электронный ресурс] / И.Р. Ганеева // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – Режим доступа: [https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-golovnoy-boli-u-patsientov-s-](https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-golovnoy-boli-u-patsientov-s)

netravmatically-subarahnoidalnym-krovoizliyanem-v-intensivnoy-terapii , свободный.

15. Глоба, М. В. Исследование уровня маркеров функционального состояния сосудистой системы в острый период аневризматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / М.В. Глоба, И.Г. Васильева, Н.Г. Чопик, Н.Д. Сницар // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2 (59). – С. 73-76.

16. Гржибовский, А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных [Текст] / А.М. Гржибовский // Экология человека. – 2008. – № 3. – С. 50-58.

17. Григорьева, Е.В. Дигитальная субтракционная или КТ-ангиография при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии: за и против [Текст] / Е. В. Григорьева, А. В. Природов // Нейрохирургия. – 2014. – №. 2. – С. 60-65.

18. Гриненко, Е. А. Предвестники ишемии мозга у больных в остром периоде субарахноидального кровоизлияния после разрыва артериальных аневризм [Текст] / Е. А. Гриненко, А. Л. Парфенов // Журнал неврологии и психиатрии им. СС Корсакова. Спецвыпуски. – 2012. – Т. 112. – №. 12. – С. 3-10.

19. Дзяк, Л. А. Инсульт у пациентов молодого возраста [Текст] / Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко // Практична ангиологія. – 2010. – № 2-1. – С. 21–27.

20. Диагностика и лечение артериальной гипертензии: клинические рекомендации [Текст] / Рабочая группа под руководством И.Е. Чазова, Е.В.Ощепкова, Ю.В. Жернакова // Кардиологический вестник. – 2015. – Т.10, № 1. – С. 3-30.

21. Диагностика и лечение пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями [ Электронный ресурс ]// Клинический протокол МЗ РБ. – 2015. – Режим доступа: [https://bsmpgrodno.by/media/doc/metodich\\_centra/neirohirurgia/Об%20утвержд](https://bsmpgrodno.by/media/doc/metodich_centra/neirohirurgia/Об%20утвержд)

ени%20клинического%20протокола%20\_Диагностика%20и%20лечение%20пациентов%20с%20нетравматическими%20внутричерепными%20кровоизлияниями.pdf , свободный.

22. Динамика смертности и летальности при инсульте [Текст] / В. И. Скворцова [и др.] // Вестник Дагестанской государственной медицинской академии. – 2012. – № 4. – С. 44–47.

23. Елфимов, Д. Б. Исследование изменения гемодинамических параметров в кровеносных сосудах с аневризмой [Текст] / Д. Б. Елфимов, Е. А. Лебедева // Вестник науки. – 2018. – Т. 4, № 7 (7). – С. 90–102.

24. Запорожан, В. Н. Особенности течения аневризматического субарахноидального кровоизлияния и риск возникновения церебрального вазоспазма (обзор литературы) [Текст] / В. Н. Запорожан, Ю. А. Солодовникова, А. С. Сон // Украинский нейрохирургический журнал. – 2015. – № 4. – С. 9–14.

25. Значение исследования мозгового кровотока методом КТ-перфузии при оценке риска развития ишемии мозга у больных с разрывами внутричерепных артериальных аневризм [Текст] / А. С. Сарибекян [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2019. – Т. 83, № 3. – С. 17–28.

26. Зрительно-пространственный гнозис и зрительно-конструктивная деятельность у пациентов до и после эмболизации церебральных аневризм [Текст] / В. Г. Постнов [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2018. – Т. 22, № 2. – С. 47–57.

27. Инсульт [Текст] : руководство для врачей / под ред. Л. В. Стаховской, С. В. Котова. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 400 с.

28. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика [Текст] : руководство для врачей / М. А. Пирадов [и др.] ; под ред. З. А. Суслиной, М. А. Пирадова. – Москва, 2008. – 322 с.

29. Исходы лечения больных субарахноидальным кровоизлиянием в зависимости от сроков проведения оперативного вмешательства [Текст] /

Е.С. Остапчук, Л. И. Рейхерт, А. Н. Матвеев [ и др. ] // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т. 14. – №. 4. – С. 138-140.

30. Ишемический инсульт у стационарного пациента. Современный взгляд на состояние проблемы [Текст] / С. В. Коломенцев [и др.] // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2017. – Т. 58, № 2. – С. 206–212.

31. Калинин, А. А. Химиоангиопластика в лечении сосудистого спазма у пациентов с разрывами аневризм артерий головного мозга [Текст] / А. А. Калинин, С. С. Петриков // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 60–67.

32. Каххаров, Р. А. Течение вазоспазма у пациентов с разорвавшимися аневризмами сосудов головного мозга в остром периоде нетравматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / Р. А. Каххаров // Неделя науки – 2018 : материалы Международного молодежного форума, посвященного 80-летию юбилею Ставропольского государственного медицинского университета. – Ставрополь, 2018. – С. 377–378.

33. Китаев, В. М. Лучевая диагностика заболеваний головного мозга [Текст] / В. М. Китаев. – Москва : МедПресс-Информ, 2015. – 29 с.

34. Клинико-морфологические аспекты при развитии внутримозговых кровоизлияний: возможная роль тканевых ренин-ангиотензиновых систем [Текст] / О. В. Шорстова [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2018. – № 2 (108). – С. 71–73.

35. Клычникова, Е.В. Влияние нормобарической гипероксии на окислительный стресс и факторы эндогенной сосудистой регуляции у больных с нетравматическими субарахноидальными кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии [Текст] / Е. В. Клычникова, Е.В. Тазина, А. А. Солодов [и др.] // Нейрохимия. – 2013. – Т. 30. – №. 3. – С. 264-264.

36. Козлов, С. Ю. Определение показаний к хирургическому лечению артериальных аневризм головного мозга в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [Текст] / С. Ю. Козлов, С. В. Родионов, М.А. Руднев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20, № 2. – С. 101-104.

37. Кондратьев, В. В. МСКТ-ангиография: Оптимизированные протоколы исследования коронарных артерий, сердца, аорты, сосудов шеи и головного мозга [Текст] / Е. В. Кондратьев, Г. Г. Кармазановский. – Москва : ВИДАР, 2011. – 88 с.

38. Конов, К. С. Роль многосрезовой компьютерной томографии в остром периоде разрыва аневризм сосудов головного мозга (обзор литературы) [Текст] / К. С. Конов, Ф. А. Шарифуллин, Л. С. Коков // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2020. – Т. 14, № 1. – С. 84–91.

39. Корреляции показателя мозгового кровотока и функции сосудистого эндотелия при атеросклерозе церебральных артерий [Текст] / А. И. Федин [и др.] // Вестник РГМУ. – 2012. – № 4. – С. 27–31.

40. Кошурникова, М.В. Возможности ультразвуковой трехмерной визуализации при изучении размеров и структуры атеросклеротической бляшки [Текст] / М.В. Кошурникова, Т.В. Балахонова, Ю.А. Карпов // Атеросклероз и дислипидемии. – 2013. – №4 (12). – С. 31-38.

41. Крылов В. В. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм [Текст] / В.В. Крылов, А.А. Калинин, С.С. Петриков // Неврологический журнал. – 2014. – Т. 19, №. 5. – С. 4-12.

42. Крылов, В. В. КТ-ангиография аневризм головного мозга [Текст] / В. В. Крылов, Е. В. Григорьева. – Москва ООО "Принт-Студио", 2020. – 332 с.

43. КТ-ангиография интракраниальных артерий в остром периоде нетравматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / А.А. Кочакова [и др.] // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов : сборник тезисов. – Санкт-Петербург, 2018. – С. 78.

44. Куксова, Н.С. Оценка функционального состояния головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии. Часть I. Сосудистый спазм, ишемия мозга и электрическая активность [Текст] / Н.С. Куксова, Л.Т. Хамидова, Е.Ю. Трофимова // Нейрохирургия. – 2011. – №. 3. – С. 34-42.

45. Ланг, Т.М. Как описывать статистику в медицине [Текст]: аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензистов / Т.Г. Ланг, М.Сесик; пер. с англ.; отв.ред. В. П. Леонова. – Москва: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

46. Ловрикова, М.А. Атеросклероз брахиоцефальных сосудов: классификация, ультразвуковая диагностика, стандарты лечения [Текст] / М.А. Ловрикова, К.В. Жмеренецкий, С.С. Рудь // Дальневосточный медицинский журнал. – 2015. – №4. – С. 118-123.

47. Максимов, Р. С. Нетипичная головная боль при субарахноидальном кровоизлиянии [Текст] / Р. С. Максимов, Е. С. Деомидов, И. Д. Максимова // Выбор оптимальной стратегии у пациентов с сосудистыми заболеваниями. Региональный сосудистый центр 2019 : итоги десятилетия материалы Междисциплинарной научно-практической конференции / под редакцией Е.И. Бусалаевой. – Чебоксары, 2019. – С. 107–112.

48. Максимов, Р.С. Особенности цефалгического синдрома при нетипичных вариантах субарахноидального кровоизлияния [Текст] / Р.С. Максимов, Е. С. Деомидов, И. Д. Максимова // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № S1. – С. 14.

49. Массивное субарахноидальное кровоизлияние после имплантации потокперенаправляющего стента: клиническое наблюдение и

обзор литературы [Текст] / М. Ю. Володюхин [и др.] // Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 66–71.

50. Матвиец, В. С. Современный взгляд на диагностику и дифференциальную диагностику геморрагического инсульта [Текст] / В. С. Матвиец, В. А. Куташов // Молодой ученый. – 2015. – № 19, ч. 3. – С. 291–294

51. Машин, В. В. Инсульты: статистика и актуальность для нашей страны [Текст] / В. В. Машин // Неврология и ревматология. – 2014. – № 2. – С. 24–25.

52. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга [Текст] / В. В. Крылов, А. В. Природов, Г. П. Титова [и др.] // Нейрохирургия. – 2019. – Т. 21, № 1. – С. 12–26.

53. Микеладзе, К. Г. Интраартериальное введение верапамила для лечения церебрального вазоспазма у больной в остром периоде субарахноидального кровоизлияния из аневризмы: клиническое наблюдение [Текст] / К. Г. Микеладзе, Ш. Ш. Элиава, О. Д. Шехтман [и др.] // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77. – №. 4. – С. 57-60.

54. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ № 275 від 17.07.2014. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)» [Текст]. – Київ, 2014. – 96 с.

55. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / А. И. Баранич, А. А. Сычев, И. А. Савин [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 109–116.

56. Нарушения углеводного обмена и церебральный атеросклероз с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения [Текст] / К. В. Антонова [и др.] // Клиническая неврология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 20–26.

57. Нетравматические внутричерепные кровоизлияния [Текст] / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, Г.С. Жданович [и др.] // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2015. – Т. 61, № 3. – С. 76-87.

58. Никитин, Ю. М. Ультразвуковая доплеровская диагностика в клинике [Текст] : практическое руководство / Ю. М. Никитин. – Москва ; Иваново : Издательство «МИК», 2004. – 491 с.

59. Нурпеисов, А.З. Интенсивная терапия субарахноидальных кровоизлияний нетравматического генеза [Текст] / А. З. Нурпеисов, М.А. Нурдинов, А.Г. Камзина // Журнал «Нейрохирургия и неврология Казахстана». – 2011. – № 2 (23). – С. 31-37.

60. Определение оправданности и эффективности декомпрессивной трепанации черепа у больных с субарахноидальным кровоизлиянием после микрохирургического выключения аневризм [Текст] / Ю.В. Пилипенко, Ан.Н. Коновалов, Ш.Ш. Элиава [и др.] // Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. – 2018. – Т. 82, № 1. – С. 59-71.

61. Опыт эндоваскулярного лечения сосудистого спазма у пациентов в остром периоде субарахноидального кровоизлияния [Текст] / М.Ю. Володюхин, Р.Я. Шпанер, Н.Г. Шаяхметов [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2015. – Т. 2, № 4. – С. 35–42.

62. Организация помощи пациентам с инсультом в России. Итоги 10 лет реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения [Текст] / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 5-12.

63. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / Ю. Е.

Лях, В. Г. Гурьянов, В. Н. Хоменко, О. А. Панченко. – Донецк: Папакица Е.К., 2006. – 214 с.

64. Особенности биохимических нарушений при сосудистом спазме после аневризматических внутричерепных кровоизлияний [Текст] / И.Д. Пашковская, Н.И. Нечипуренко, А.И. Ахремчук, Т.А. Прокопенко // Медицинские новости. – 2020. – № 1 (304). – С. 26–29.

65. Особенности клинического течения церебральных артериальных аневризм и стационарного ведения таких пациентов [Текст] / К. Агафонов, Н. Маслова, М. Агафонова [и др.] // Врач. – 2018. – Т. 29, № 4. – С. 62–64.

66. Особенности развития и течения нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте [Текст] / Е.В. Петрова, Т.Ф. Попова, И. А. Грибачева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2018. – Т. 33, №. 1. – С. 61–65.

67. Особенности церебральной гемодинамики больных травматическим субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / Ф.З. Джалалов [и др.] // Московская медицина. – 2019. – № 4 (32). – С. 59.

68. Оценка иммунобиохимических маркеров у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / И.Г. Васильева, М.В. Глоба, Н.Г. Чопик [и др.] // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2013. – №. 2. – С. 69–79.

69. Пизов, Н. А. Основные факторы риска и особенности ишемических инсультов у мужчин молодого возраста (по данным Ярославской области) [Текст] / Н. А. Пизов, Н. В. Пизова // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 2 «Неврология и психиатрия». – С. 28–32.

70. Пизов, Н. А. Роль липопротеина (а) в развитии ишемического инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний [Текст] / Н. А. Пизов, Н. В. Пизова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 1. – С. 90–95.

71. Пизова, Н. В. Атеросклеротическое поражение сонных артерий у пациентов молодого возраста [Текст] / Н. В. Пизова, Д. С. Дружинин // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 28–34.

72. Пизова, Н. В. Острые нарушения мозгового кровообращения у лиц с недифференцированными дисплазиями соединительной ткани в молодом возрасте [Текст] / Н. В. Пизова // Невроньюс. – 2015. – Т. 9, № 6. – С. 5–9.

73. Полковникова, К.Ю. Возрастзависимые особенности параметров специализированных шкал при субарахноидальном кровоизлиянии нетравматического генеза [Текст] / К. Ю. Полковникова // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – №. 1. – С. 60-65.

74. Полковникова, К.Ю. Показатели копептина крови как маркера неблагоприятного прогноза при кровоизлиянии в подпаутинное пространство мозга нетравматического генеза [Текст] / К. Ю. Полковникова // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. – 2019. – № 4. – С. 31–37.

75. Принципы интенсивной терапии больных с субарахноидальными кровоизлияниями вследствие разрыва аневризм головного мозга [Текст] / В.В. Крылов, С.С. Петриков, А.А. Солодов [и др.] // Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. – 2013. – №. 4. – С. 48-52.

76. Ранняя диагностика отсроченной церебральной ишемии у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / А. М. Рубахов [и др.] // Успехи современной клинической неврологии и нейрохирургии : сборник материалов XVIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием для молодых специалистов / ответственные редакторы : В. А. Снежицкий, С. А. Лихачев. – Гродно, 2019. – С. 68–69.

77. Результаты микрохирургического лечения артериальных аневризм головного мозга в острый период разрыва [Текст] / Н. А. Зорин [и др.] // Ендоваскулярна нейрорентгенохірургія. – 2019. – № 2. – С. 24–30.

78. Рекомендательный протокол ведения больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга [Электронный ресурс] / А. Н. Коновалов, В. В. Крылов, Ю. М. Филатов [и др.] // Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. – 2012. – Режим доступа: [https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/Subarahnoidalnye%20кровоизлияния%20вследствие%20разрыва%20аневризм%20сосудов%20головного%20мозга.pdf](https://minzdrav.gov-murman.ru/documents/poryadki-okazaniya-meditsinskoj-pomoshchi/Subarahnoidalnye%20kровоизлияния%20вследствие%20разрыва%20аневризм%20сосудов%20головного%20мозга.pdf), свободный.

79. Роль дисплазии соединительной ткани в возникновении нетравматического субарахноидального кровоизлияния в молодом возрасте [Текст] / Е.В. Петрова, Т.Ф. Попова, И.А. Грибачева [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. – 2018. – Т. 5. – №. 2. – С. 72-79.

80. Роль нимодипина и сульфата магния в профилактике сосудистого спазма и лечении ишемии головного мозга у больных в остром периоде разрыва церебральных аневризм [Текст] / А. А. Калинин [и др.] // Клиническая практика. – 2019. – Т. 10, № 4. – С. 53–60.

81. Руднев, А. А. Особенности проявлений аневризматической болезни головного мозга у мужчин и женщин [Текст] / А. А. Руднев // Известия Российской Военно-медицинской академии. – 2018. – Т. 37, № 1 S1-2. – С. 165–169.

82. Рудник, Е.Н. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. предрасполагающие факторы, причины, осложнения [Текст] / Е.Н. Рудник, А.А. Белкин, В.С. Громов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – Т. 63. – №. 1. – С. 68-72.

83. Симонян, В.А. Субарахноидальное кровоизлияние (клиника, этиология, диагностика, лечение) [Текст] / В.А. Симонян, И.С. Луцкий, А.Б. Грищенко // Международный неврологический журнал. – 2012. – №. 1 (47) – С.155-160.

84. Скворцова, В. И. Анализ медико-организационных мероприятий по профилактике инсультов и реабилитации постинсультных состояний на современном этапе [Текст] / В. И. Скворцова, Г. С. Алексеева, Н. Ю. Трифонова // Социальные аспекты здоровья населения. – 2013. – Т. 29, № 1. – С. 2.

85. Скоромец, А. А. Топическая диагностика заболеваний нервной системы [Текст] : руководство для врачей / А. А. Скоромец, А. П. Скоромец, Т. А. Скоромец. – Санкт-Петербург, 2010. – 614 с.

86. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации [Текст] / В. И. Скворцова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 1. – С. 4–10.

87. Сравнительный анализ отдаленных результатов консервативного и хирургического лечения пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / Л. И. Рейхерт [и др.] // Научный форум. Сибирь. – 2018. – Т. 4, № 2. – С. 95–98.

88. Стадник, С. Н. Субарахноидальное кровоизлияние в неврологической практике [Текст] / С.Н. Стадник, В. В. Куценко, Б. С. Породко // Международный неврологический журнал. – 2013. – №. 4 (58). – С. 113-117.

89. Структура осложнений периоперационного периода и летальность у больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями [Текст] / Н. А. Соколова [и др.] // Якутский медицинский журнал. – 2019. – № 2 (66). – С. 48–52.

90. Субарахноидальное кровоизлияние / Экспертная комиссия по вопросам развития здравоохранения МЗ РК [Электронный ресурс] // Клинический протокол МЗ РК. – 2013. – Режим доступа: [http://www.rcrz.kz/docs/clinic\\_protocol/Терапия/Неврология%20взрослая/Субарахноидальное%20кровоизлияние.pdf](http://www.rcrz.kz/docs/clinic_protocol/Терапия/Неврология%20взрослая/Субарахноидальное%20кровоизлияние.pdf), свободный.

91. Субарахноидальное кровоизлияние [Текст] : рекомендации НИИ им. Бурденко / под ред. И. А. Савина, М. С. Фокина. – Москва, 2011. – 125 с.
92. Транскраниальная доплерография у больных с разрывом аневризм головного мозга в оценке церебральной гемодинамики и прогнозировании исходов заболевания [Текст] / Л. Т. Хамидова [и др.] // Медицинская визуализация. – 2019. – Т. 23, № 2. – С. 127–136.
93. Труфанов, Г. Лучевая диагностика [Текст] : учебник / Г. Труфанов. – Москва, 2011. – Т. 1. – 525 с.
94. Труфанов, Г. Лучевая диагностика сосудистых мальформаций и артериальных аневризм головного мозга [Текст] : руководство для врачей / Г. Труфанов. – Москва, 2008. – 224 с.
95. Ультраранняя рентгенэндоваскулярная эмболизация церебральных аневризм при субарахноидальном кровоизлиянии [Текст] / К. В. Шалыгин [и др.] // Эндоваскулярная хирургия. – 2019. – Т. 6, № 4. – С. 312–320.
96. Уэстбрук, К. Наглядная магнитно-резонансная томография [Текст] / К. Уэстбрук; пер. с англ. под ред. Г. Г. Кармазан. – Москва : Гэотар-Медиа, 2019. – 160 с.
97. Фурсова, Л. А. Осложнения острого периода нетравматических внутричерепных субарахноидальных кровоизлияний [Текст] / Л. А. Фурсова // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2018. – № 6 (64). – С. 56–64.
98. Химическая ангиопластика в лечении церебрального вазоспазма у больных с субарахноидальным кровоизлиянием [Текст] / А. А. Шилов [и др.] // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2018. – Т. 7, № 4S. – С. 47–53.
99. Ходжиева, Д. Т. Все о геморрагическом инсульте лиц пожилого и старческого возраста (собственные наблюдения) [Текст] / Д. Т. Ходжиева, С. С. Пулатов, Д. К. Хайдарова // Наука молодых. – 2015. – № 3. – С. 85–96.

100. Холин, А. В. Магнитно-резонансная томография при заболеваниях и травмах центральной нервной системы [Текст] / А. В. Холин. – Москва : МЕДпресс, 2017. – 256 с.

101. Хофер, М. Компьютерная томография [Текст] : базовое руководство / М. Хофер. – Москва : Медицинская литература, 2011. – 224 с.

102. Хусанходжаев, Ж. У. Значение метода МСКТ-перфузии в оценке вторичной ишемии мозга при субарахноидальном кровоизлиянии [Текст] / Ж.У. Хусанходжаев, Ш. Х. Арифджанов // Вестник экстренной медицины. – 2015. – №. 3. – С. 30-34.

103. Цвибель, В. Ультразвуковое исследование сосудов [Текст] / В. Цвибель, Дж. Пеллерито; перевод с англ. – Москва : Видар, 2008. – 656 с.

104. Церебральный сосудистый синдром дисплазии соединительной ткани как причина субарахноидальных кровоизлияний у пациентов молодого возраста [Текст] / И. В. Друк [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 12-2. – С. 15–22.

105. Цимейко, О. А. Сосудистый спазм при субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва артериальной аневризмы: этиология, патогенез [Текст] / О. А. Цимейко, В. В. Мороз // Укр. нейрохірургічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 28.

106. Чабанович, Н. Б. Лечение аневризматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / Н.Б. Чабанович, Д.В. Щеглов, М.Ю. Мамонова // Эндovasкулярная нейрорентгенохирургия. – 2018. – №. 1 (23). – С. 52-62.

107. Чугунова, С. А. Анализ ассоциации показателей липидного спектра с риском аневризматического субарахноидального кровоизлияния [Текст] / С. А. Чугунова, Т. Я. Николаева // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 112–118.

108. Чугунова, С. А. Этнические особенности локализации аневризм сосудов головного мозга [Текст] / С. А. Чугунова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2019. – Т. 11, № 2. – С. 60–64.

109. Шкалы в общей и детской неврологии [Текст] / С. К. Евтушенко [и др.]. – Киев, Издательский дом «Заславский», 2015. – 104 с.
110. Шпанер, Р. Я. Инфузионная терапия как коррекция гемодинамики у больных с субарахноидальным кровоизлиянием в остром периоде [Текст] / Р. Я. Шпанер, А. Ж. Баялиева // Практическая медицина. – 2019. – Т. 17, № 6-1. – С. 31–34.
111. Яблучанський, А. М. Геморагічний інсульт як запалення після внутрішньомозкового крововиливу [Текст] / А. М. Яблучанський // Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна. – 2011. – № 938. – С. 88–104.
112. Ярош, Т.В. Основи статистичного аналізу результатів клінічних досліджень (частина 4) [Текст] / Т.В. Ярош, Я.О. Ярош // Therapia. – 2013. – № 11 (85). – С. 14-17.
113. A practical prediction model for early hematoma expansion in spontaneous deep ganglionic intracerebral hemorrhage [Text] / R. Takeda, T. Ogura, H. Ooigawa, [et al.] // Clin. Neurol. Neurosurg. – 2013. – Vol. 115, № 7. – P. 317–322.
114. Acute cerebrovascular disease in the young: The stroke in young Fabry Patients Study [Text] / R. Arndt, F. Fazekas, U. Grittner [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 340–349.
115. An updated definition of stroke for the 21<sup>st</sup> century a statement for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [Text] / R.L. Sacco, S.E. Kasner, J.P. Broderick [et al.] // Stroke. – 2013. – Vol. 44, №7. – P. 2064–2089.
116. Analysis of wide-neck aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial [Text] / J. R. Mascitelli, M.T. Lawton, B.K. Hendricks [et al.] // Neurosurgery. – 2019. – Vol. 85, № 5. – P. 622–631.
117. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] : Reviewed / edit.: Adel E. Ahmed Ganaw [et al.]. – N. Y., 2017. – Chapter 4 – 29 p.

118. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: a comprehensive review / B.P. Lucke-Wold, A.F. Logsdon, B. Manoranjan [et al.] // *Int. J. Molecular Sci.* – 2016. – Vol. 17, № 4. – P. 497.

119. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: outcome of aneurysm clipping versus coiling in anterior circulation aneurysm [Text] / I. H. Wadd, A. Haroon, Habibullah [et al.] // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2015. – Vol. 25, № 11. – P. 798–801.

120. Angioarchitecture of arteriovenous fistulas at the craniocervical junction: a multicenter cohort study of 54 patients [Text] / M. Hiramatsu, K. Sugi, T. Ishiguro [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 128, № 6. – P. 1839–1849.

121. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage [Text] / Crowley R. W., Medel R., Dumont A. S. [ et al. ] // *Stroke.* – 2011. – Vol. 42, № 4. – P. 919-923.

122. Appelros, P. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review [Text] / P. Appelros, B. Stegmayr, A. Terent // *Stroke.* – 2009. – Vol. 40, № 4. – P. 1082–1090.

123. Arterial spin labeling (ASL) perfusion: techniques and clinical use [Text] / J. C. Ferre, E. Banner, H. Raoult, [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2013. – Vol. 94, № 12. – P. 1211–1223.

124. Aspirin and aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / B.A. Gross, R.P.M. Lai, K.U. Frerichs [ et al. ] // *World neurosurgery.* – 2014. – Vol. 82, №. 6. – P. 1127-1130.

125. Badenes, R. Neurocritical care for intracranial hemorrhage a systematic review of recent studies [Text] / R. Badenes, F. Bilotta // *Br. J. Anesthes.* – 2015. – Vol. 115 (Suppl. 2). – P. ii68–ii74.

126. Badjatia, N. Impact of induced normothermia on outcome after subarachnoid hemorrhage: a case-control study [Text] / N. Badjatia, L. Fernandez, J. M. Schmidt // *Neurosurgery.* – 2010. – Vol. 66, № 4. – P. 696-701.

127. Blood-brain barrier permeability in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: correlation with clinical outcomes [Text] / J. Ivanidze, R.A. Ferraro, A.E. Giambrone [et al.] // *AJR Amer. J. Roentgenol.* – 2018. – Vol. 211, № 4. – P. 891–895.

128. Boling, B. Management of subarachnoid hemorrhage [Text] / B. Boling, T. R. Groves // *Crit. Care Nurse.* – 2019. – Vol. 39, № 5. – P. 58–67.

129. Brain extracellular interleukin-6 levels decrease following antipyretic therapy with diclofenac in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage [Text] / A. J. Schiefecker, V.Rass, M.Gaasch [et al.] // *Ther Hypothermia Temp Manag.* – 2019. – Vol. 9, № 1. – P. 48–55.

130. Brain lactate metabolism in humans with subarachnoid hemorrhage [Text] / M. Oddo, J.M. Levine, S. Frangos [ et al. ] // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43, № 5. – P. 1418-1421.

131. Cardiac manifestations of subarachnoid hemorrhage [Text] / A. Ahmadian, A. Mizzi, M. Banasiak [et al.] // *Heart, lung and vessels.* – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 168-178.

132. Carreres Polo, J. Intracranial subarachnoid fat and hemorrhage secondary to sacral fracture with spondylopelvic dissociation [Text] / J. Carreres Polo, M.V. Álvarez Martínez, D. Sánchez Mateos // *Radiologia.* – 2017. – Vol. 59, № 6. – P. 535–539.

133. Cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage: comparison of three methods / K.P. Budohoski, M. Czosnyka, P. Smielewski [et al.] // *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism.* – 2013. – Vol. 33, № 3. – P. 449-456.

134. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought [Text] / R.M. Pluta, J. Hansen-Schwartz, J. Dreier [et al.] // *Neurol. Res.* – 2009. – Vol. 31, № 2. – P. 151-158.

135. Chen, S. Progressing hemorrhagic stroke categories causes mechanisms [Text] / S. Chen, L. Zeng, Z. Hu // *J. Neurology.* – 2014. – Vol. 261. – P. 2061-2078.

136. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis [Text] / X. Wang, Y. Dong, X. Qi [et al.] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 7. – P. 1833-1839.

137. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache [Text] / J.J. Perry, I.G. Stiell, M.L. Sivilotti [et al.] // *J. Amer. Med. Ass.* – 2013. – Vol. 310, № 12. – P. 1248-1255.

138. Clinical management guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment [Text] / J. Vivancos, F. Gilo, R. Frutos [et al.] // *Neurologia*. – 2014. – Vol. 29, № 6. – P. 353-370.

139. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review [Text] / B.N.R. Jaja, M.D. Cusimano, N. Etminan [et al.] // *Neurocritical care*. – 2013. – Vol. 18, № 1. – P. 143-153.

140. Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage [Text] / M. Beitzke, T. Gattringer, C. Enzinger [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42, № 11. – P. 3055-3060.

141. Complications and follow up of subarachnoid hemorrhages [Text] / F.Danière, G. Gascou, N. Menjot de Champfleury [et al.] // *Diagnostic and Interventional imaging*. – 2015. – Vol. 96, № 7-8. – P. 677–686.

142. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage [Text] / S. Chen, H. Feng, P. Sherchan [ et al. ] // *Progress in neurobiology*. – 2014. – Vol. 115. – P. 64-91.

143. D'Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / D'Souza S. // *J. Neurosurg. Anesthes.* – 2015. – Vol. 27, № 3. – P. 222.

144. Dawson, B. Basic and clinical biostatistics [Text] / B. Dawson, R. Trapp. – [4<sup>th</sup> ed.]. – New York: McGraw Hill, 2004. – 416 p

145. Deaths from stroke in US young adults,1989–2009 [Text] / S.N Poisson, D.Glidden, S. C. Johnston, H.J. Fullerton // *Neurology*. – 2014. – Vol. 83, № 23. –P. 2110-2115.

146. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group / M. D. Vergouwen, M. Vermeulen, J. van Gijn [et al.] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 10. – P. 2391-2395.

147. Delay cerebral ischemia and spread of depolarization in the absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage [Text] / J. Woitzik, J.P. Dreier, N. Hecht [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2012. – Vol. 32, № 2. – P. 203-212.

148. Descriptive study of aneurysmal and nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and the role of confirmative digital subtraction angiography in patients with nonaneurysmal subarachnoid in Puerto Rico [Text] / G. Flores, N. Amaral-Nieves, A. de Jesús, C. Feliciano // *World Neurosurg.* – 2020. – Vol. 134. – P. e481-e486.

149. Detecting intracranial hemorrhage using automatic tube current modulation with advanced modeled iterative reconstruction in unenhanced head single- and dual-energy dual-source CT [Text] / J.E. Scholtz, J.L. Wichmann, D.W. Bennett [et al.] // *AJR Amer. J. Roentgenol.* – 2017. – Vol. 208, № 5. – P. 1089-1096.

150. Detecting subarachnoid hemorrhage: comparison of combined FLAIR/SWI versus CT / R.K. Verma, R. Kottke, L. Andereggen [et al.] // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 82, № 9. – P. 1539-1545.

151. Diffuse (18)F-FDG accumulation in the subarachnoid space detected by PET/CT in a patient with subarachnoid hemorrhage and hyperglycemia [Text] / Z. Fu, J. Zhang, M. Liu, Z. Li, Q. Li // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2017. – Vol. 44, № 4. – P. 732–733.

152. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research [Text] / M. Fujii, J. Yan, W.B. Rolland [ et al. ] // *Translational Stroke Res.* – 2013. – Vol. 4, № 4. – P. 432-446.

153. Effect of age on cerebral blood flow velocity and incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / M.T. Torbey, T.K. Hauser, A. Bhardwaj [et al.] // *Stroke*. – 2001. – Vol. 32, № 9. – P. 2005–2011.

154. Effect of age on transcranial Doppler velocities in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / I.R.F. Da Silva, J.A. Gomes, A. Wachsman, G.R. de Freitas, J.J.Provencio // *Eur. Neurol.* – 2016. – Vol. 76, № 5-6. – P. 261-266.

155. Embolic signals during routine transcranial Doppler ultrasonography in aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Electronic resource] / F.M.Paschoal, K.de Almeida Lins Ronconi, M. de Lima Oliveira [et al.] // *BioMed Res.Int.* – 2015. – URL: <http://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2015/153714.pdf>.

156. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: a meta-analysis [Text] / W. Brinjikji, M.H. Murad, G. Lanzino [ et al. ] // *Stroke*. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 442-447.

157. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms [Text] / F. Caranci, F. Briganti, L. Cirillo [ et al. ] // *Eur. J. Radiol.* – 2013. – Vol. 82, № 10. – P. 1598-1605.

158. Erythrophages do not develop when lumbar CSF and blood samples are mixed in vitro [Text] / R. Dersch, D. Benkler, T. Robinson [et al.] // *Fluids Barriers CNS*. – 2018. – Vol. 15, № 1. – P. 31.

159. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension [Text] / G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 2159-2219.

160. European Stroke Organization Guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage / T. Steiner, S. Juvela, A. Unterberg [et al.] // *Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 35, № 2. – P. 93-112.

161. Feigin, V. L. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: Findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [Text] / V.L. Feigin, M.H. Forouzanfar, R. Krishnamurthi // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383. – P. 245-254.

162. Feigin, V. L. Stroke prevention in the developing world [Text] / V.L. Feigin, R. Krishnamurthi // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 3655–3658.

163. FIVHeMA: Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized controlled trial [Text] / T. Gaberel, C. Gakubaabd, F.Fournel [et al.] // *Neurochirurgie*. – 2019. – Vol. 65, № 1. – P. 14-19.

164. Gardner, T. J. Ruptured berry aneurysm with minimal subarachnoid hemorrhage [Text] / T. J. Gardner, J. A. Prahlow // *J. Forensic. Leg. Med.* – 2017. – Vol. 47. – P. 35-38.

165. George, M. G. Prevalence of cardiovascular risk factors and strokes in younger adults [Text] / M.G. George, B.A. Bowman // *J. Amer. Med. Ass. Neurol.* – 2017. – Vol. 74, № 6. – P. 695–703.

166. Gershon, A. Imaging in Subarachnoid Hemorrhage [Electronic resource] / Abner Gershon; edit. Eugene C. Lin. – 2016. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/344342-overview>.

167. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study [Text] / M. J. O'Donnell, S. L. Chin, S. Rangarajan [et al.] // *Lancet*. – 2016. – Vol. 388, № 10046. – P. 761-775.

168. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [Text] / Connolly Jr. E. S., Rabinstein A. A., Carhuapoma J. R. [ et al. ] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 1711-1737.

169. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [Text] / J. C. Hemphill, S.M. Greenberg, C.S. Anderson // *Stroke*. – 2015. – Vol. 46. – P. 2032–2060.

170. Hao, X. The risk factors of shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid space hemorrhage of intracranial aneurysms [Text] / X. Hao, D. Wei // *Medicine (Baltimore)*. – 2019. – Vol. 98, № 27. – P. e15970.

171. Hemodynamic differences between unruptured and ruptured intracranial aneurysms during observation [Text] / H. Takao, Y. Murayama, S. Otsuka [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43. – №. 5. – P. 1436-1439.

172. High prolactin level as a predictor of vasospasm in aneurysmal subarachnoidal hemorrhage [Text] / I. Çöven, A. Kircelli, E. Duman, H.U. Pınar, B. Basaran // *Med. Sci. Monit*. – 2017. – Vol. 23. – P. 3831-3836.

173. Impact of a dedicated neurocritical care team in treating patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / O. Samuels, A. Webb, S. Culler, [et al.] // *Neurocrit. Care*. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 334-340.

174. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates [Text] / M. Korja, H. Lehto, S. Juvela [ et al. ] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87, № 11. – P. 1118-1123.

175. Individual patient data subgroup meta-analysis of surgery for spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [Text] / B. Gregson, J.P. Broderick, L.M. Auer [et al.] // *Stroke*. – 2012. – Vol. 43, № 6. – P. 1496-1504.

176. Inflammation and cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage / Pradilla G., Chaichana K. L., Hoang S. [ et al. ] // *Neurosurgery Clinics*. – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 365-379.

177. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling of 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms : a randomised trial [Text] / A. Molyneux, , R. Kerr, I. Stratton [et al.] // *Lancet*. –2002. – Vol.360, № 9342. – P. 1267-1274.

178. Intra-arterial nimodipine infusion for cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / W.S. Cho, H.-S. Kang, J. E. Kim [et al.] // *Interv. Neuroradiol*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 169-178.

179. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis – systematic review

and meta-analysis [Text] / H.E. Westerlaan, J.M.C. Van Dijk, M. C. J.van der Weide [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 258, № 1. – P. 134-145.

180. Intracranial fusiform aneurysms: it's pathogenesis, clinical characteristics and managements [Text] / S.-H. Park, M.-B. Yim, Ch.-Y. Lee, E. Kim, E.-I. Son // *J. Korean Neurosurg. Soc.* – 2008. – Vol. 44, № 3. – P. 116-123.

181. Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage [Text] / T. Zoerle, A. Lombardo, A. Colombo [ et al. ] // *Critical Care Med.* – 2015. – Vol. 43, № 1. – P. 168-176.

182. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH) a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial [Text] / G.K.C. Wong, W.S. Poon, M.T. Chan [ et al. ] // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 5. – P. 921-926.

183. Katsnelson, M.J. Stroke in young – 2008 [Text] / M.J. Katsnelson, D. Della-Morte, T. Rundek // *Periodicum biologorum*. – 2012. – Vol. 114, № 3. – P. 347-353.

184. Khurram, A. Clinical associations and causes of convexity subarachnoid hemorrhage [Text] / A. Khurram, T. Kleinig, J. Leyden // *Stroke*. – 2014. – Vol. 45. – P. 1151–1153.

185. Kim, J. H. Intraoperative ventriculostomy using K point in surgical management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / J. H. Kim, H.I. Kang // *World Neurosurg.* – 2019. – Vol. 122. – e248–e252.

186. Larsen, C.C. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review [Text] / C.C. Larsen, J. Astrup // *World Neurosurg.* – 2013. – Vol. 79, № 2. – P. 307-312.

187. Laskowitz, D. T. Neuroprotection in subarachnoid hemorrhage [Text] / D.T. Laskowitz, B.J. Kolls // *Stroke*. – 2010. – Vol. 41, № 10. – P. S79-S84.

188. Lawton, M.T. Subarachnoid hemorrhage [Text] / M.T. Lawton, G.E. Vates // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 3. – P. 257-266.

189. Liebeskind, D. S. Intracranial hemorrhage [Electronic resource] / D.S. Liebeskind // Medscape. – 2017. – URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1163977-questions-and-answers>.

190. Life satisfaction and return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / P.E. Passier, J.M. Visser-Meily, G.J. Rinkel [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2011. – Vol. 20, № 4. – P. 324-329.

191. Lovelock, C.E. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review [Text] / C.E. Lovelock, G.J.E. Rinkel, P.M. Rothwell // Neurology. – 2010. – Vol. 74, № 19. – P. 1494-1501.

192. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / M.D. Vergouwen, N. Etminan, D. Ilodigwe [ et al. ] // J. Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2011. – Vol. 31, № 7. – P. 1545-1553.

193. Lumbar tap-induced subarachnoid hemorrhage in a case of spinal epidural arteriovenous fistula [Text] / T. Kajitani, T. Endo, T. Inoue [et al.] // J. Neurosurg. Spine. – 2018. – Vol. 29, № 5. – P. 535-540.

194. Management of brain arteriovenous malformations a scientific statement for Healthcare Professionals from the American Heart Association / American Stroke Association [Text] / C. P. Derdeyn, G.J. Zipfel, F.C. Albuquerque [et al.] // Stroke. – 2017. – Vol. 48. – P. e200–e224.

195. Marcolini, E. Approach to the diagnosis and management of subarachnoid hemorrhage [Text] / E. Marcolini, J. Hine // West J. Emerg. Med. – 2019. – Vol. 20, № 2. – P. 203-211.

196. Md Noh, M.S.F. Development of pseudo-subarachnoid hemorrhage secondary to hypoxic-ischemic injury due to bleeding pulmonary arterio-venous malformation [Text] / M.S.F. Md Noh, A.M. Abdul Rashid // BMC Neurol. – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 157.

197. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage [Text] / M. Sabri, J. Ai, K. Lakovic [et al.] // Neuroscience. – 2012. – Vol. 224. – P. 26-37.

198. Microthrombosis after aneurismal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia [Text] / M. D. Vergouwen, M. Vermeulen, B.A. Coert, E.S.G. Stroes, Y.B.W.E.M. Roos // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2008. – Vol. 28, № 11. – P. 1761-1770.

199. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / T.H. Andreasen, Jr.J. Bartek, M. Andresen [et al.] // *Stroke.* – 2013. – Vol. 44, № 12. – P. 3607-3612.

200. Modified World Federation of Neurosurgical Societies subarachnoid hemorrhage grading system [Text] / H. Sano, A. Satoh, Y. Murayama [et al.] // *World Neurosurgery.* – 2015. – Vol. 83, № 5. – P. 801-807.

201. Multi-modal CT in acute stroke: wait for a serum creatinine before giving intravenous contrast? No! [Text] / T.E. Ang, A. Bivard, C. Levi [et al.] // *Int. J. Stroke.* – 2015. – Vol.10, № 7. – P. 1014–1017.

202. Nonconvulsive seizures after subarachnoid hemorrhage: multimodal detection and outcomes [Text] / J. Claassen, A. Perotte, D. Albers [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. 53-64.

203. Pelberg, R. Vascular CT angiography manual [Text] / Robert Pelberg, Wojciech Mazur. – London : Springer-Verlag, 2011. – 389 p.

204. Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage [Text] / V. Lefournier, A. Krainik, B. Gory [et al.] // *J. Neuroradiol.* – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 284-291.

205. Perfusion imaging in brain disease [Text] / S. Grand, F. Tahon, A. Attye [et al.] // *Diagn. Interv. Imaging.* – 2013. – Vol. 94, № 12. – P. 1241–1257.

206. Perfusion-diffusion mismatch in MRI to indicate endovascular treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage [Text] / H. Vatter, E. Güresir, J. Berkefeld [et al.] // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 82, № 8. – P. 876-883.

207. Petrie, A. Medical statistics at a glance [Text] / A. Petrie, C. Sabin. – John Wiley & Sons, 2009. – 180 p., ill. – ISBN 140518051X, 9781405180511

208. Predicting factors affecting clinical outcomes for saccular aneurysms of posterior inferior cerebellar artery with subarachnoid hemorrhage [Text] / Young-Ho Hong, Chang-Hyun Kim, Gil-Sung Che, [et al.] // J. Korean Neurosurg. Soc. – 2011. – Vol. 50, № 4. – P. 327-331.

209. Predicting symptomatic intracerebral hemorrhage versus lacunar disease in patients with longstanding hypertension [Text] / E.B. Marsh, R.F. Gottesman, A.E. Hillis [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 6. – P. 1679-1683.

210. Prediction of outcomes in young adults with aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Chotai S., Ahn S. Y., Moon H. J. [et al.] // Neurologia medico-chirurgica. – 2013. – Vol. 53. – №. 3. – P. 157-162.

211. Predictors of early mortality in young patients after intracerebral hemorrhage [Text] / R.-J. Koiven, J. Satopää, E. Haapaniemi [et al.] // Stroke. – 2014. – Vol. 45, № 8. – P. 2454–2456.

212. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / M. Pegoli, J. Mandrekar, A.A. Rabinstein [et al.] // J. Neurosurg. – 2015. – Vol. 122, № 2. – P. 414-418.

213. Prospective trial of cerebrospinal fluid filtration after aneurysmal subarachnoid hemorrhage via lumbar catheter (PILLAR) [Text] / S. L. Blackburn A.W. Grande, C. B. Swisher [et al.] // Stroke. – 2019. – Vol. 50, № 9. – P. 2558–2561.

214. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of high-dose methylprednisolone in aneurysmal subarachnoid hemorrhage / P. Gomis, J.P. Graftieaux, R. Sercombe [et al.] // J. Neurosurg. – 2010. – Vol. 112, №. 3. – P. 681-688.

215. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage [Text] / C.S. Anderson, E. Heeley, Y. Huang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol. 368, № 25. – P. 2355-2365.

216. Recurrent Intracerebral Hemorrhage: Associations with Comorbidities and Medicine with Antithrombotic Effects [Text] / L.B. Schmidt,

S. Goertz, J. Wohlfahrt, M. Melbye, T. N. Munch // PloS One. – 2016. – Vol.11. – P. 0166223

217. Results of proactive surgical clipping in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pattern of recovery and predictors of outcome [Text] / K. K. Das, S. Singh, P. Sharma [et al.] // World Neurosurg. – 2017. – Vol. 102. – P. 561-570.

218. Rincon, F. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States [Text] / F. Rincon, R. H. Rossenwasser, A. Dumont // Neurosurgery. – 2013. – Vol. 73, № 2. – P. 217-223.

219. Schmutzhard, E. Subarachnoid hemorrhage (SAH): how do we treat delayed ischemic neurological deficit (DIND) [Electronic resource] / E. Schmutzhard // EAN. – 2018. –URL: [https://www.ean.org/lisbon2018/fileadmin/user\\_upload/TC13\\_03\\_Schmutzhard.pdf](https://www.ean.org/lisbon2018/fileadmin/user_upload/TC13_03_Schmutzhard.pdf) , свободный.

220. Sehba, F. A. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury / F.A. Sehba, R.M. Pluta, J.H. Zhang // Molecular neurobiology. – 2011. – Vol. 43, № 1. – P. 27-40.

221. Separate prediction of intracerebral hemorrhage and ischemic stroke [Text] / B.S. Ferket, B. J. H. van Kempen, R. G. Wieberdink [et al.] // Neurology. – 2014. – Vol. 82, № 20. – P. 1804-1812.

222. Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial [Text] / H. Iso, D. R. Jacobs Jr, D. Wentworth, J. D. Neaton, J. D. Cohen // N. Engl. J. Med. – 1989. – Vol. 320, № 14. – P. 904-910.

223. Serum glucose and potassium ratio as risk factors for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / F. Matano, Y. Fujiki, T. Mizunari // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2019. – Vol.28, № 7. – P.1951-1957.

224. Serum glucose/potassium ratio as a clinical risk factor for aneurismal subarachnoid hemorrhage / Y. Fujiki, F. Matano, T. Mizunari // J. Neurosurg. – 2018. – Vol.129, № 4. – P.870-875.

225. Severe subarachnoid hemorrhage due to fusiform lateral anterior (A1) artery perforator aneurysm with «spontaneous resolution» [Text] / G. H. Majernik, E.J. Hermann, C. Hartmann, P. Raab, J. K. Krauss // *World Neurosurg.* – 2018. – Vol. 109. – P. 179–181.

226. Sex differences in US mortality rates for stroke and stroke subtypes by race/ethnicity and age, 1995–1998 [Text] / C. Ayala, J.B. Croft, K. J. Greenlund [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, № 5. – P. 1197-1201.

227. Shaheryar H. Subarachnoid hemorrhage guideline / H. Shaheryar [Electronic resource] // University Health System. – 2018. – URL: <https://www.universityhealthsystem.com/~media/files/clinical-pathways/subarachnoid-hemorrhage-guideline-2018.pdf?la=en> , свободный.

228. Simultaneous endovascular treatment of ruptured cerebral aneurysms and vasospasm [Text] / Y.D. Cho, M.H. Han, J. H. Ahn [et al.] // *Korean J. Radiol.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 180-187.

229. Sorimachi, T. Early neurological change in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage [Text] / T. Sorimachi, Y. Fujii // *Stroke.* – 2010. – Vol. 17. – P. 1367–1371.

230. Starke R. M. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage / Starke R. M., Connolly E. S. // *Neurocritical care.* – 2011. – Vol. 15. – №. 2. – P. 241.

231. State of the Nation Stroke statistics – January 2016 [Text]. – London: Stroke Association, 2015. – 40 p.

232. Stroke in young adults: Incidence rate, risk factors, treatment and prognosis [Text] / F. J. González-Gómez, P. Pérez-Torre, A. DeFelipe [et al.] // *Rev. Clin. Esp.* – 2016. – Vol.216, № 7. – P. 345-351.

233. Stroke incidence and association with risk factors in women: a 32-year follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg [Text] / A. Blomstrand, C. Blomstrand, N. Ariai, C. Bengtsson, C. Björkelund // *Br. Med. J. Open.* – 2014. – Vol. 4, № 10. – P. e005173.

234. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm—literature review [Text] / A.V. Ciurea, C. Palade, D. Voinescu [et al.] // J. Med. and Life. – 2013. – Vol. 6, № 2. – C. 120-125.

235. Subarachnoid hemorrhage due to flow-related dissection of the posterior-inferior cerebellar artery associated with a distal arteriovenous malformation [Text] / K. Akeret, M. Germans, W. Sun, Z. Kulcsar, L.Regli // World Neurosurg. – 2019. – Vol. 125. – P. 44–48.

236. Subarachnoid hemorrhage: beyond aneurysms / C.P. Marder, V. Narla, J.R. Fink [et al.] // Amer. J. Roentgenol. – 2014. – Vol. 202, № 1. – P. 25-37.

237. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? / H. Lantigua, S. Ortega-Gutierrez, J.M. Schmidt [et al.] // Critical Care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 309.

238. Temporal evolution of cerebral computed tomography perfusion after acute subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study [Text] / I. Fragata, M. Alves, A. L. Papoila [et al.] // Acta Radiol. – 2020. – Vol. 61, № 3. – P. 376–385.

239. The impact of atherosclerotic factors on cerebral aneurysm is location dependent: aneurysms in stroke patients and healthy controls [Text] / M.Hokari, M.Isobe, T. Imai [et al.] // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2014. – Vol. 23, № 9. – P. 2301-2307.

240. The role of oxidative stress as a risk factor for rupture of posterior inferior cerebellar artery aneurysms [Text] / V. Šćepanović, G. Tasić, N. Repac [et al.] // Mol. Biol. Rep. – 2018. – Vol. 45, № 6. – P. 2157-2165.

241. Time-dependent test characteristics of head computed tomography in patients suspected of nontraumatic subarachnoid hemorrhage [Text] / D. Backes, G.J. Rinkel, H. Kemperman, F.H.H. Linn, M.D.I. Vergouwen // Stroke. – 2012. – Vol. 43, № 8. – P. 2115-2119.

242. Trends in stroke subtypes and vascular risk factors in a stroke center in China over 10 years [Text] / D. Tian, Q. Yang, Q. Dong [et al.] // *Sci. Rep.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 5037.

243. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage [Text] / G.K.C. Wong, R. Boet, S.C.P. Ng [et al.] // *World neurosurgery.* – 2012. – Vol. 77, № 2. – P. 311-315.

244. Ultra-early Detection of Microcirculatory Injury as Predictor of Developing Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage [Text] / P. Gölitz, P. Hoelter, J. Rösch [et al.] // *Clin. Neuroradiol.* – 2018. – Vol. 28, № 4. – P. 501-507.

245. Update on the global burden of ischemic and hemorrhagic stroke in 1990-2013: The GBD 2013 study [Text] / V. L. Feigin, R. Krishnamurthi, P. Parmar [et al.] // *Neuroepidemiology.* – 2015. – Vol. 45, № 3. – P. 161-176.

246. Updating superficial siderosis of the central nervous system: bleeding of a dorsal osteophyte into the subarachnoid space from a perforating artery [Text] / C. Brembilla, L.A.Lanterna, V.Bonito [et al.] // *J. Neurosurg. Spine.* – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 106-110.

247. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of randomized controlled trials and meta-analyses in the literature [Text] / G. J. Velat, M.M. Kimball, J. D. Mocco, B.L. Hoh // *World Neurosurg.* – 2011. – Vol. 76, № 5. – P. 446-454.

248. Vessel wall MRI characteristics of endovascularly treated aneurysms: association with angiographic vasospasm [Text] / M. Mossa-Basha, T.J. Huynh, D.S. Hippe [et al.] // *J. Neurosurg.* – 2018. – Vol. 131, № 3. – P. 859–867.

249. Wartenberg, K. E. Medical complications after subarachnoid hemorrhage [Text] / Wartenberg K. E., Mayer S. A. // *Neurosurgery Clinics.* – 2010. – Vol. 21, № 2. – P. 325-338.

250. Widening the spectrum of secondary headache: intracranial hypotension following a non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage [Text] / V.

Oppo, G. Cossu, S. Secci, M. Melis // *Neurol Sci.* – 2019. – Vol. 40, № 10. – P. 2179-2181.