

Ukr Neurosurg J. 2024;30(4):23-29
doi: 10.25305/unj.309045

Вплив кількості аневризм на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу в пацієнтів із множинними мозковими аневризмами

Ю.О. Солодовнікова, А.С. Сон

Кафедра неврології та
нейрохірургії, Одеський
національний медичний
університет, Одеса, Україна

Надійшла до редакції 25.07.2024
Прийнята до публікації 02.09.2024

Адреса для листування:

Солодовнікова Юлія
Олександрівна, кафедра
неврології та нейрохірургії,
Одеський національний медичний
університет, вул. Тініста, 8, Одеса,
65125, Україна, e-mail: julie-sinel@
ukr.net

Мета: проаналізувати вплив кількості артеріальних аневризм (АА) на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу (САК).

Матеріали і методи. Проведено поперечне кроссекційне ретроспективне дослідження з участю 92 пацієнтів у гострий період САК унаслідок розриву множинних мозкових аневризм. Пацієнтів розподілили на дві групи залежно від кількості аневризм: група 1 (n=71) – із 2 АА, група 2 (n=21) – із ≥ 3 АА. Демографічні показники (вік, стать) та клініко-інструментальні чинники перебігу (коморбідність, поширеність крововиливу, ступінь тяжкості при госпіталізації, клінічні вияви), особливості лікування та його результати оцінювали за допомогою дескриптивної статистики та логістичної регресії.

Результати. Наявність супутніх захворювань у 3,4 разу ймовірніша в пацієнтів із ≥ 3 АА (p=0,143). Ці пацієнти в 1,9 разу частіше надходили в стаціонар з оцінкою 2 за шкалою Всесвітньої федерації нейрохірургічних товариств (WFNS) (p=0,335), тоді як пацієнти групи 1 – вдвічі частіше з оцінкою 3 (p=0,447), пацієнти обох груп однаково часто надходили з оцінкою 4 (p=0,978). Імовірність надходження з оцінкою 5 за шкалою WFNS для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище (p=0,83). Наявність менінгеального синдрому підвищувала ризик наявності ≥ 3 АА більш ніж у 4 рази (відношення шансів (ВШ) – 4,41, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–47,13, p=0,21). Наявність рухових порушень значно знижувала ризик наявності ≥ 3 АА (ВШ – 0,63, 95% ДІ 0,09–4,18, p=0,63). Пацієнти групи 2 мали дещо більшу ймовірність розвитку вазоспазму (ВШ – 1,22, 95% ДІ 0,34–4,31, p=0,752). Наявність супутніх захворювань зростала в міру збільшення кількості АА (ВШ – 3,42, 95% ДІ 0,65–17,62, p=0,143).

Висновки. Наявність супутніх захворювань більше ніж удвічі збільшувало шанси на наявність ≥ 3 АА. Пацієнти з меншою кількістю АА вдвічі частіше надходили в легшому стані (WFNS 2). Імовірність тяжкості стану 5 за шкалою WFNS при надходженні до стаціонару для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище, ніж для хворих групи 1. Імовірність виникнення рухових розладів зменшувалася в 4,4 разу зі збільшенням кількості аневризм. Імовірність розвитку вазоспазму дещо підвищувалася зі збільшенням кількості АА. Отримані дані свідчать про важливість комплексного підходу до оцінки пацієнтів із САК та необхідність моніторингу для пацієнтів із високим ризиком вазоспазму.

Ключові слова: субарахноїдальний крововилив; множинні мозкові аневризми; лікування

Множинні мозкові аневризми (ММА) становлять 20–34% від усіх внутрішньомозкових аневризм і мають підвищений ризик розриву порівняно з поодинокими аневризмами. Основні чинники ризику розриву – вік, стать і розташування аневризми. Щорічний ризик розриву множинних аневризм становить 1–2% залежно від додаткових чинників (підвищений тиск та особиста або сімейна історія крововиливів) [1, 2].

Сучасні дослідження виявили комплекс генетичних та молекулярних чинників, що впливають на розрив ММА [3]. Спадкові генетичні мутації часто пов'язані з підвищеним ризиком розвитку та розриву аневризм. Відомо, що такі стани, як синдроми Елерса–

Данлоса й Марфана, а також дефіцит фактора VII можуть підвищувати ймовірність появи ММА через порушення цілісності стінок судин [4].

Доведено, що молекулярні механізми, пов'язані з порушенням функцій мітохондріальних білків, також відіграють важливу роль у патогенезі розриву ММА. Наприклад, білки AIF1, CCDC90B і tRNA PuaA пов'язані з підвищеним ризиком розриву аневризм, оскільки вони можуть впливати на енергетичний обмін і структурні процеси в клітинах судинних стінок [5]. Запальні процеси, спричинені дисбалансом у функціонуванні імунних клітин, можуть спричинити розвиток множинних аневризм, особливо при підвищеному артеріальному тиску [4].



Множинні мозкові аневризми характеризуються вищим ризиком ускладнень порівняно з поодинокими аневризмами, особливо щодо їх розриву. Однією з особливостей перебігу є те, що ризик розриву може відрізнятися залежно від локалізації, розміру та морфологічних характеристик аневризми. У нашому дослідженні розмір розірваних аневризм у більшості випадків становив від 5 до 10 мм, але цей чинник потребує подальшого вивчення через відмінності між дослідженнями. Аневризми, локалізовані на передній сполучній артерії, розривалися частіше, ніж в інших місцях, менше розірваних аневризм були розташовані на внутрішній сонній та середній мозковій артеріях. Лише в пацієнтів із двома або трьома аневризмами спостерігали розрив аневризми. У групі з MMA спостерігано найбільшу частоту розриву [6].

Аневризми, розташовані в задніх відділах мозкового кровообігу або діаметром понад 5 мм, частіше піддавалися розриву. Крім того, у пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом (САК) в анамнезі підвищується ризик повторного крововиливу з іншої аневризми [1, 2].

Перебіг MMA має низку інших особливостей, які ускладнюють їх діагностику та лікування. Часто ці аневризми розвиваються безсимптомно, і лише розрив однієї з них призводить до появи небезпечних для життя станів, таких як САК. Пацієнти можуть відчувати сильний головний біль, нудоту, втратити свідомість або мати інсультподібні симптоми, але до того симптоматика може бути незначною або відсутньою. Важливою особливістю MMA є те, що вони можуть мати різні розміри та локалізації. Деякі аневризми можуть бути стабільними, інші ростуть або розриваються через підвищений артеріальний тиск чи інші чинники ризику. Це ускладнює моніторинг, оскільки кожна аневризма має індивідуальний ризик розриву [4].

У випадках, коли MMA локалізовані в різних відділах судинної системи, можливе виникнення різних ускладнень, зокрема повторних крововиливів, навіть після хірургічного втручання на одній з аневризм. Наприклад, після лікування однієї аневризми інша може залишитися непоміченою або утворитися на іншій ділянці судини [5]. Сучасні дослідження показують, що для MMA характерний розвиток нових аневризм (*de novo*), що свідчить про необхідність постійного моніторингу пацієнтів, особливо після хірургічного лікування. Важливими чинниками, що впливають на цей процес, є гіпертензія, атеросклероз, куріння, а також генетичні чинники, які можуть впливати на стабільність стінок судин [4].

Артеріальна гіпертензія є одним із ключових чинників ризику розриву аневризми. Збільшення тиску на стінки судин може спричинити їх розрив, особливо якщо стінки судин уже ослаблені через наявність аневризми. Пацієнти з гіпертензією мають вищий ризик крововиливу, тому вони мають постійно контролювати свій тиск [2, 7].

Мультифакторний аналіз ризику розриву MMA виявив особливий негативний вплив віку до 40 років, куріння понад 20 сигарет на день, наявності неконтрольованої гіпертонії та локалізації аневризми на С₇-сегменті внутрішньої сонної артерії або передньої сполучної артерії. Розірвані аневризми мали більший розмір та ширшу шийку [8].

Атеросклеротичні зміни а судинах знижують їхню еластичність, що підвищує ймовірність розриву аневризми під впливом гемодинамічного стресу [1].

Незважаючи на те, що дані щодо прямого впливу діабету на розрив аневризм суперечливі, існує думка, що діабет може погіршити загальний стан судин і зменшити їхню здатність до відновлення після пошкодження, що опосередковано підвищує ризик розриву. Нікотин і токсини, що містяться в сигаретному димі, пошкоджують судинну стінку та спричиняють розвиток аневризм. Куріння також пов'язане з підвищеним ризиком утворення нових аневризм та їх розриву [2].

Мета: проаналізувати вплив кількості артеріальних аневризм на перебіг гострого періоду субарахноїдального крововиливу.

Матеріали і методи

Учасники дослідження

Проаналізовано 480 історій хвороби пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в Одеській міській клінічній лікарні № 11 у період з 2000 до 2023 р., з них 92 мали MMA.

Проведення дослідження схвалене Комісією з етики та біоетики Одеського національного медичного університету (протокол №7 від 30.09.2019 р.). Від усіх пацієнтів отримана усвідомлена та добровільна письмова згода на участь у дослідженні та публікацію даних.

Критерії залучення:

хворі в гострий період САК унаслідок розриву MMA.

Характеристики груп

Пацієнтів із розривом MMA розподілили на дві групи залежно від кількості аневризм: група 1 (n=71) – із 2 артеріальними аневризмами (AA), група 2 (n=21) – із ≥ 3 AA. Групи були порівнянними за віком (**Рис. 1**). У групі 2 значно переважали жінки (**Рис. 2**).

У групі 2 кількість пацієнтів із 3 AA становила 16 (76,2%), з 4 AA – 4 (19%), з 5 AA – 1 (2,4%), з 6 AA – 1 (2,4%).

Більшість пацієнтів із MMA надходили в легкому стані зі збереженою або незначно пригніченою свідомістю, лише 2,2% із них – у край тяжкому стані. Розподіл за ступенем тяжкості в групах мав відмінності – серед пацієнтів із ≥ 3 AA значно більшою була група осіб, госпіталізованих у край тяжкому стані (**Рис. 3**).

Дизайн дослідження

Проведено поперечне крос-секційне ретроспективне дослідження. Проаналізовано демографічні показники (вік, стать) та клініко-інструментальні чинники перебігу САК (коморбідність, поширеність крововиливу, ступінь тяжкості при надходженні, клінічні вияви), особливості лікування та його результати.

Статистичний аналіз

У дослідженні використано описову статистику та логістичну регресію. Критичним рівнем статистичної значущості (p) при перевірці гіпотези вважали 0,05. Для розрахунків застосовували програму Microsoft Excel.

Стаття містить рисунки, які відображаються в друкованій версії у відтинках сірого, в електронній – у кольорі.

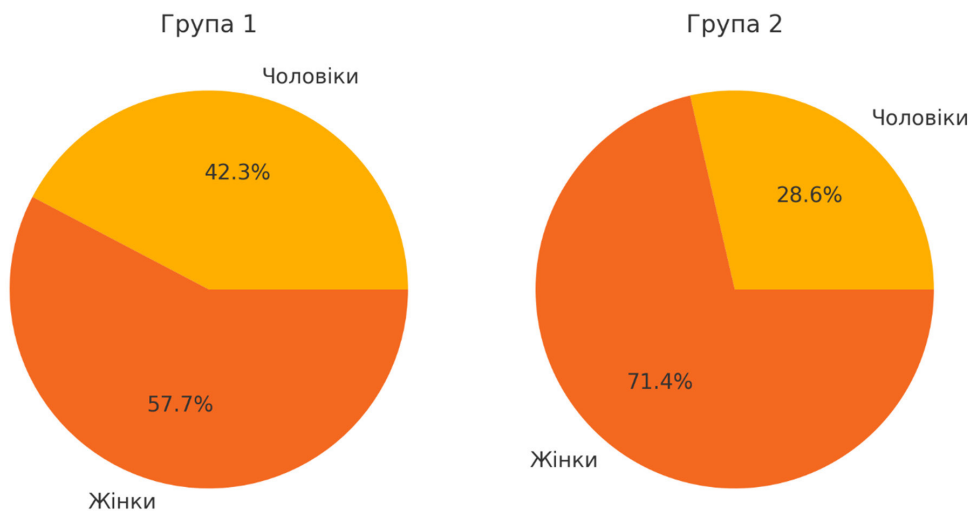


Рис. 1. Розподіл за статтю

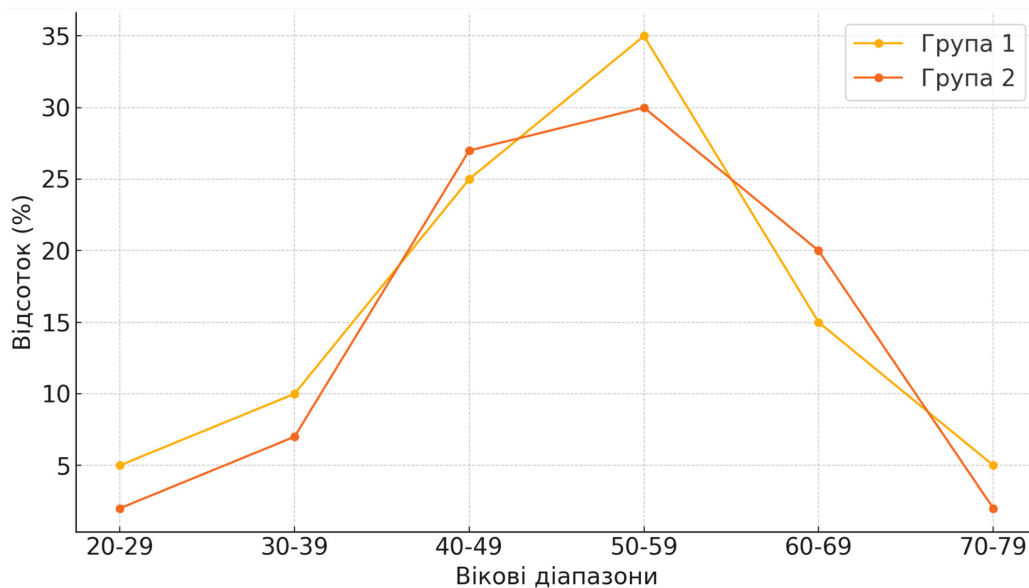


Рис. 2. Розподіл за віком

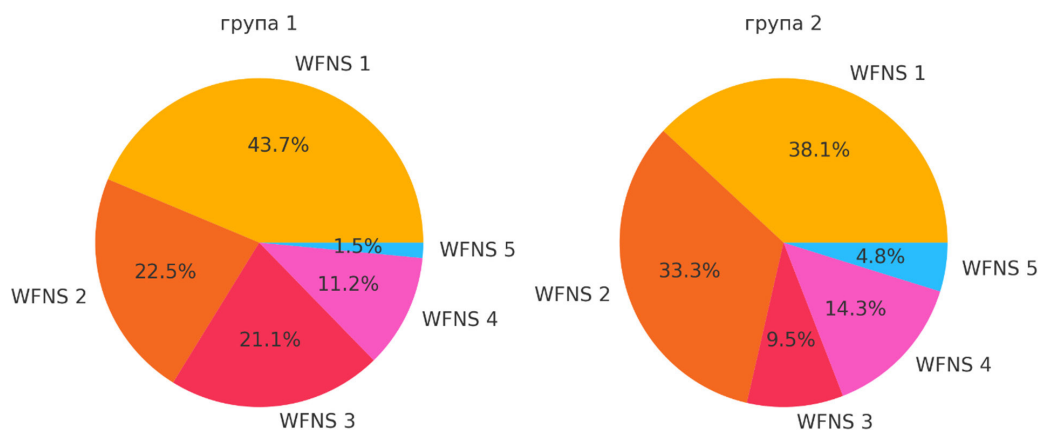


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за шкалою WFNS при госпіталізації

Результати та обговорення

У більшості пацієнтів із ММА (88%) виявлено позитивні менінгеальні знаки. Статистично значущої різниці між групами не встановлено (**Рис. 4**).

Моторний дефіцит при госпіталізації значно варіював у групах. Парези були наявні в 77 (84%) пацієнтів групи 1 та лише в 2 (9,5%) пацієнтів у групі 2.

Вазоспазм спостерігали в 47 (51,1%) пацієнтів. Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 11,1%, у пацієнтів без вазоспазму – 19,1%.

Особливості поширення крововиливу і пацієнтів із ММА наведено на **Рис. 5** та **6**.

Інтракраніальні ускладнення частіше спостерігали в групі 1, екстракраніальні септичні ускладнення – у 2-й групі (**Рис. 7**).

У групі 1 вазоспазм розвинувся в 36 (50,8%) пацієнтів, клінічно – у 7 пацієнтів (9,9%), ангіографічно підтверджений у 9 пацієнтів (12,7%), відтермінована церебральна ішемія – 20 (28,2%). Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 19,4%, без вазоспазму – 11,4% (**Рис. 8**).

Серед жінок у групі 1 вазоспазм виникав дещо рідше порівняно з чоловіками. У групі без вазоспазму

переважали пацієнти старшого віку (близько 60–70 років), тоді як у групі з вазоспазмом кількість пацієнтів у різних вікових групах була майже однаковою.

Супутні захворювання виявили в 72 (78,3%) пацієнтів. Частка пацієнтів із вазоспазмом та наявністю супутніх захворювань була більшою, ніж пацієнтів без вазоспазму, що може свідчити про потенційний зв'язок між коморбідністю та підвищеним ризиком розвитку вазоспазму.

Найпоширенішим видом крововиливу в обох групах був САК. Однак складніші форми крововиливу, такі як комбінація САК із вентрикулярним та паренхіматозним крововиливом, частіше асоціювалися з розвитком вазоспазму.

У групі 2 коморбідність була наявна в 53 (74,6%) пацієнтів. При цьому вазоспазм спостерігався у 11 (52,4%), із них клінічно – у 2 (9,5%), ангіографічно підтверджений – у 2 (9,5%), відтермінована церебральна ішемія – у 7 (33,3%). Летальність серед пацієнтів із вазоспазмом становила 18,2%, серед пацієнтів без вазоспазму – 10,0%.

Жінки з більшою кількістю ММА мали дещо більшу частоту вазоспазму порівняно з чоловіками.

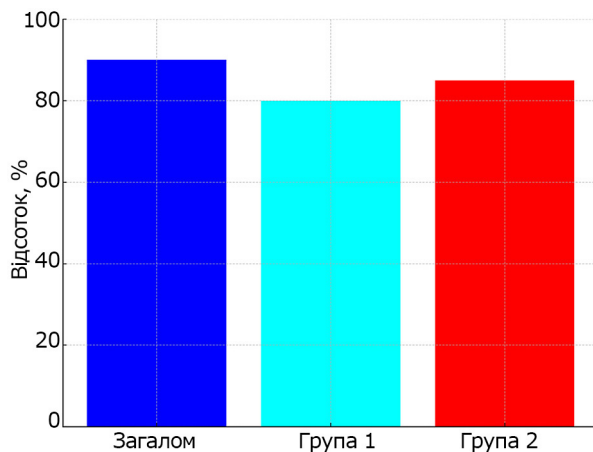


Рис. 4. Менінгеальний синдром



Рис. 5. Види крововиливу в групі 1



Рис. 6. Види крововиливу в групі 2

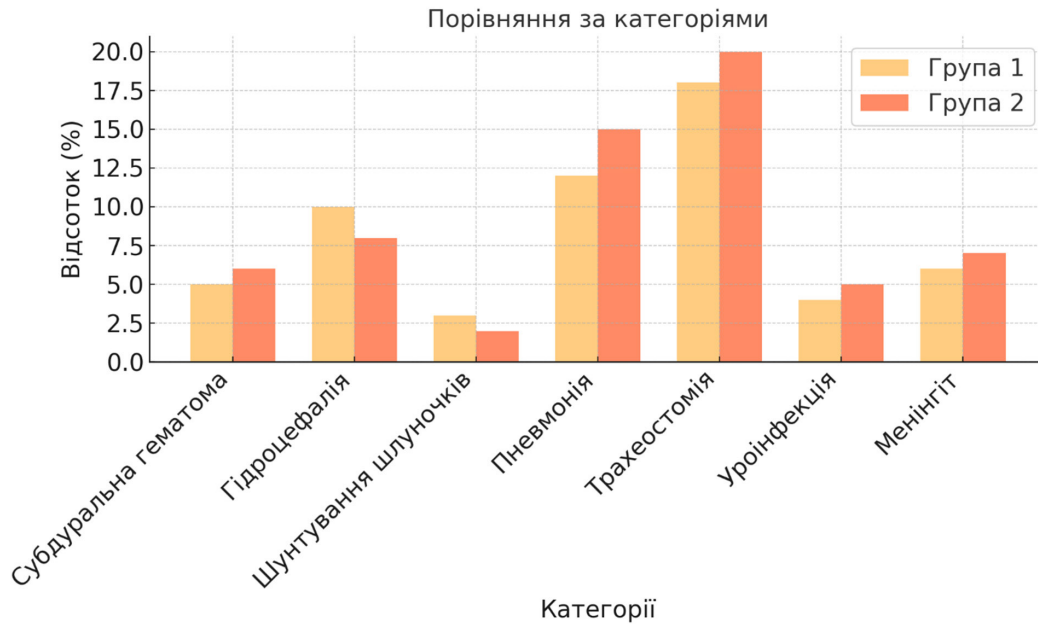


Рис. 7. Ускладнення

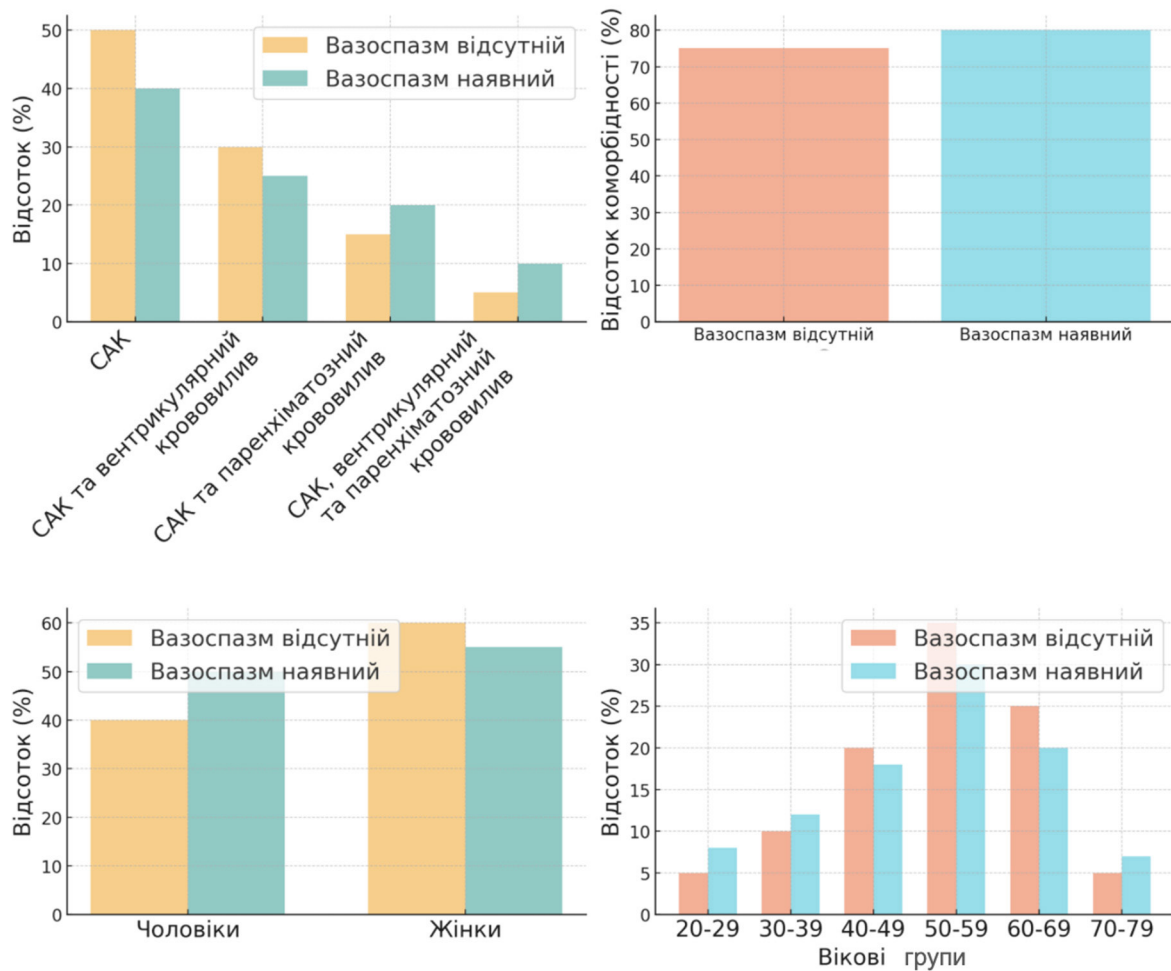


Рис. 8. Наявність вазоспазму залежно від віку, статі, коморбідності та виду крововиливу в групі 1

У групі 2 спостерігалась значна відмінність між віковими групами. У вікових групах 45, 50, 55 і 70 років вазоспазм траплявся частіше. У цих вікових групах вазоспазм був поширеніший, тоді як інші вікові групи демонстрували або низьку частоту, або відсутність вазоспазму.

В осіб із супутніми захворюваннями частота вазоспазму значно перевищувала таку в осіб без коморбідності (Рис. 9).

Складніші форми крововиливу (комбінація САК із вентрикулярним та паренхіматозним крововиливом) частіше асоціювалися з розвитком вазоспазму.

Аналіз наведених результатів із використанням методу біноміальної логістичної регресії виявив низку тенденцій та закономірностей, що не досягли рівня статистичної значущості, але в цілому відображують особливості перебігу ММА. Хоча вважається, що значущість (наприклад, $p < 0,05$) є зручним показником, але поріг 0,05 є умовним і значення p не підходить для керування клінічними або науковими рішеннями. Значення p означає (статистичну) імовірність, а не (клінічну) упевненість, тобто воно статистично характеризує індивідуальні порівняння, але без клінічної інтерпретації. Менший розмір вибірки може суттєво впливати на значення p .

Багатофакторний аналіз вказує на статистично значущий кумулятивний вплив проаналізованих чинників ($p=0,023$). Так, наявність супутніх захворювань у 3,4 рази ймовірніша серед пацієнтів із ≥ 3 АА (ВШ – 3,4233, 95% ДІ 0,660–17,762, $p=0,143$).

Пацієнти групи 2 в 1,9 рази частіше надходили в стаціонар з оцінкою 2 за шкалою WFNS ($p=0,335$).

Оцінку за WFNS 3 при госпіталізації вдвічі частіше реєстрували в групі 1 ($p=0,447$). Пацієнти з груп 1 та 2 надходили однаково часто з оцінкою за шкалою WFNS 4 ($p=0,978$). Імовірність надходження з оцінкою 5 за шкалою WFNS для пацієнтів у групі 2 була в 1,8 рази вища ($p=0,830$) (Рис. 10).

Наявність менингеального синдрому підвищувала ризик наявності ≥ 3 АА більш ніж у 4 рази (відношення шансів (ВШ) – 4,41, 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,41–47,13, $p=0,21$). Наявність рухових порушень значно знижувала ризик наявності ≥ 3 АА (ВШ – 0,63, 95% ДІ 0,09–4,18, $p=0,63$). Пацієнти групи 2 мали дещо більшу ймовірність розвитку вазоспазму (ВШ – 1,22, 95% ДІ 0,34–4,31, $p=0,752$). Наявність супутніх захворювань зростала в міру збільшення кількості АА (ВШ – 3,42, 95% ДІ 0,65–17,62, $p=0,143$).

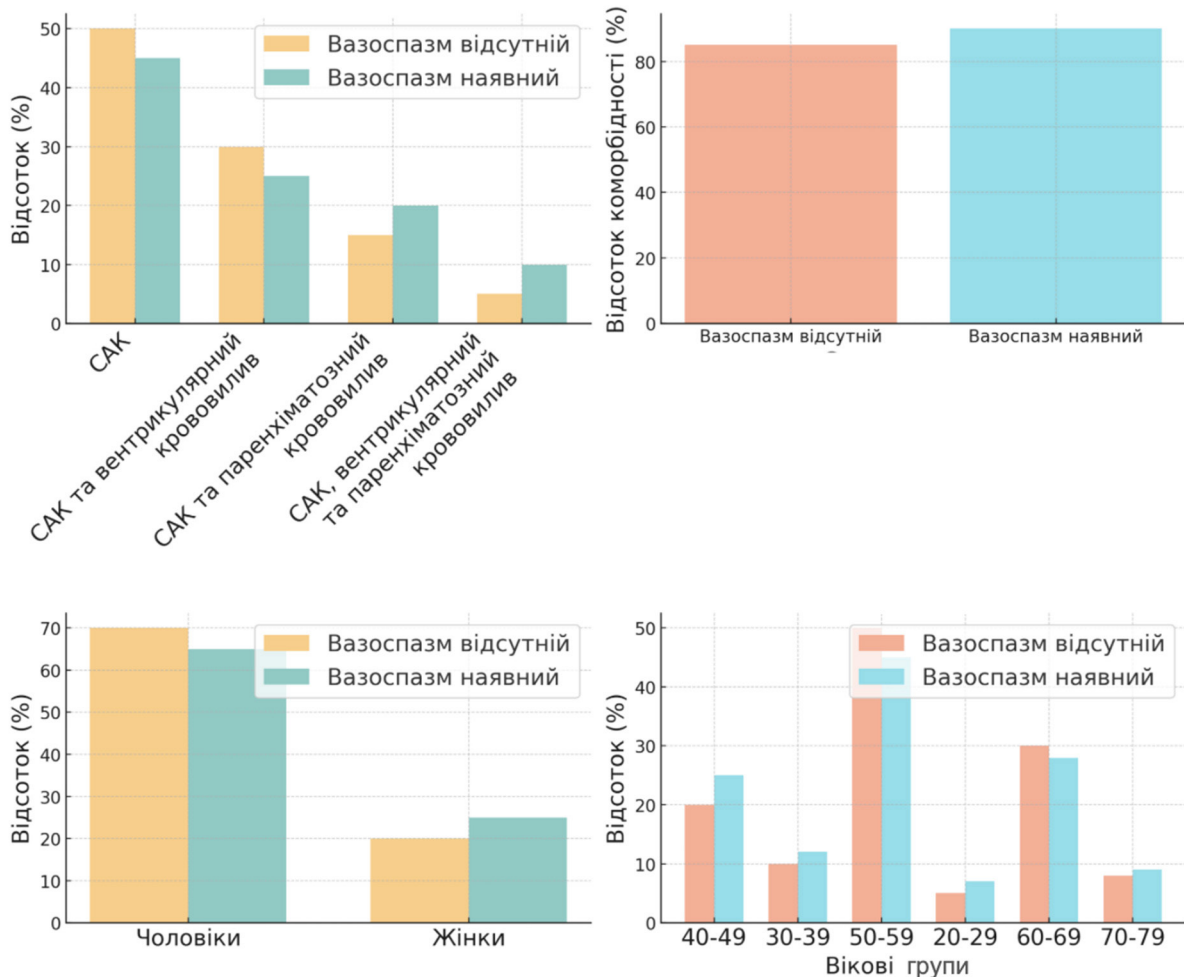


Рис. 9. Розподіл вазоспазму залежно від віку, статі, коморбідності та виду крововиливу в групі 2

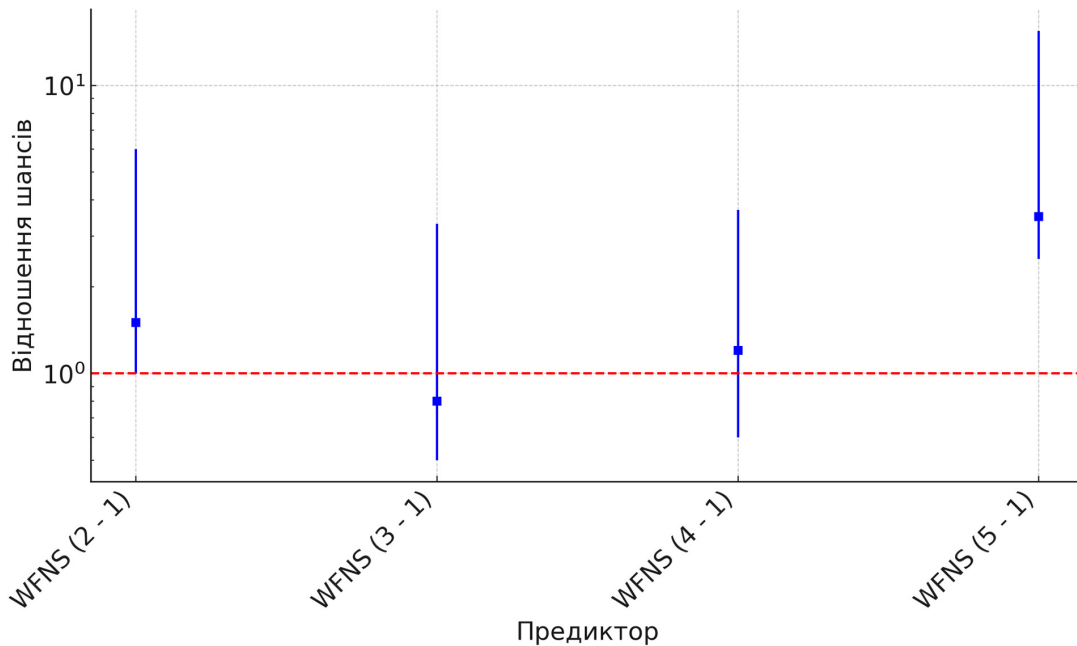


Рис. 10. Графік логістичної регресії з оцінкою відношення шансів із відповідними довірчими інтервалами

Висновки

Наявність супутніх захворювань більше ніж утричі збільшувало шанси на наявність ≥ 3 АА. Пацієнти з меншою кількістю АА вдвічі частіше надходили в легшому стані (WFNS 2). Імовірність тяжкості стану 5 за шкалою WFNS при надходженні до стаціонару для пацієнтів групи 2 була в 1,8 разу вище, ніж для хворих групи 1. Імовірність виникнення рухових розладів зменшувалася в 4,4 разу зі збільшенням кількості аневризм. Імовірність розвитку вазоспазму дещо підвищувалася зі збільшенням кількості АА.

Розкриття інформації

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Етичні норми

Усі процедури, виконані пацієнтам під час дослідження, відповідають етичним стандартам інституційного та національного комітетів з етики й Гельсінській декларації 1964 року та її пізнішим поправкам або аналогічним етичним стандартам.

Інформована згода

Від кожного із пацієнтів отримано інформовану згоду.

Фінансування

Дослідження не мало спонсорської підтримки.

Список літератури

- Li Y, Bai X, Tu H, Zou Z, Huang Y, Cai J. Multiple intracranial enlarging dissecting aneurysms: a case report. BMC Neurol. 2023 Jul 12;23(1):265. doi: 10.1186/s12883-023-03303-6
- Deniwar MA. Management of multiple and unruptured cerebral aneurysms. Egypt J Neurosurg. 2022;37:26. doi: 10.1186/s41984-022-00170-0.
- Bakker MK, Ruigrok YM. Genetics of Intracranial Aneurysms. Stroke. 2021 Aug;52(9):3004-3012. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.032621
- Schilling AM, Heidenreich JO, Oldenburg AC, Pietilä T, Stendel R, Wolf KJ. Multiple cerebral aneurysms in factor VII deficiency. AJNR Am J Neuroradiol. 2004 May;25(5):784-6.
- Wang S, Wang J, Niu Z, Zhang K, Yang T, Hou S, Lin N. Causal relationship between mitochondrial-associated proteins and cerebral aneurysms: a Mendelian randomization study. Front Neurol. 2024 Jul 17;15:1405086. doi: 10.3389/fneur.2024.1405086
- Grochowski C, Litak J, Kulesza B, et al. Size and location correlations with higher rupture risk of intracranial aneurysms. J Clin Neurosci. 2017; S0967586817314479. doi:10.1016/j.jocn.2017.10.064.
- Sato T, Matsushige T, Chen B, Gembruch O, Dammann P, Jabbarli R, Forsting M, Junker A, Maderwald S, Quick HH, Ladd ME, Sure U, Wrede KH. Correlation Between Thrombus Signal Intensity and Aneurysm Wall Thickness in Partially Thrombosed Intracranial Aneurysms Using 7T Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient Echo Magnetic Resonance Imaging. Front Neurol. 2022 Feb 18;13:758126. doi: 10.3389/fneur.2022.758126
- Jiang H, Weng YX, Zhu Y, Shen J, Pan JW, Zhan RY. Patient and aneurysm characteristics associated with rupture risk of multiple intracranial aneurysms in the anterior circulation system. Acta Neurochir (Wien). 2016 Jul;158(7):1367-75. doi: 10.1007/s00701-016-2826-0