

На правах рукописи

ЛАТЫШЕВ
ЯРОСЛАВ АЛЕКСАНДРОВИЧ

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКАЯ ГИДРОЦЕФАЛИЯ: ОЦЕНКА
ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛИКВОРОШУНТИРУЮЩИХ
ОПЕРАЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ В СОСТОЯНИИ ВЕГЕТАТИВНОГО СТАТУСА
И МИНИМАЛЬНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СОЗНАНИЯ

14.01.18 — нейрохирургия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва-2020

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

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор

Кравчук Александр Дмитриевич

Научный консультант:
доктор медицинских наук,
профессор РАН

Захарова Наталья Евгеньевна

Официальные оппоненты:

Лукияничков Виктор Александрович доктор медицинских наук, стационар
Клинического центра челюстно-лицевой, пластической хирургии и
стоматологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова, главный врач

Лазарев Валерий Александрович доктор медицинских наук,
ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования" Минздрава России, кафедра нейрохирургии,
профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное
образовательное учреждение высшего профессионального образования
«Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны
Российской Федерации

Защита состоится « ____ » _____ 2020 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 001.025.01 при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им.
ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России по адресу: 125047, Москва, ул. 4-я
Тверская-Ямская, д. 16

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

Автореферат разослан « ____ » _____ 2020 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 001.025.01
доктор медицинских наук

Яковлев Сергей Борисович

ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Последствия ЧМТ - распространенная патология в нейрохирургии, неврологии, психиатрии и смежных дисциплинах. В России насчитывается более 2 миллионов инвалидов вследствие ЧМТ [Лихтерман Л.Б., 2012], в США их около 5 миллионов [Giacino 2005]. Среди причин инвалидизации существенное место занимает посттравматическая гидроцефалия (ПТГ). Несмотря на достижения в изучении посттравматической патологии мозга, патогенез ПТГ еще до конца не исследован. К предрасполагающим факторам ее развития относят травматическое субарахноидальное кровоизлияние, повторные хирургические вмешательства, гнойно-воспалительные осложнения и ряд других факторов. [Коновалов А.Н., 2012, Jiao 2007, Kamersgaard 2013].

Дифференциальная диагностика причины вентрикуломегалии, как следствия атрофии или посттравматической гидроцефалии, особенно, у пациентов в состоянии минимальных проявлений сознания и вегетативном статусе, остается несовершенной [Marmarou 1996, Kamersgaard 2013, Kowalski 2019].

В диагностике посттравматической гидроцефалии используется стандартный набор тестов, разработанных в том числе для диагностики идиопатической нормотензивной гидроцефалии, которые, однако, в полной мере не учитывают особенности состояния пациентов с ПТГ [Relkin 2005, Hashimoto 2010]. Люмбальный tap-тест, который в настоящее время широко применяется для прогнозирования возможного эффекта от шунтирующей операции у больных с различными формами гидроцефалии, по последним данным может быть недостаточно чувствительным предиктором удовлетворительного исхода шунтирующей операции и нередко встречаются ложноотрицательные результаты [Mori 2012].

Предложенные ранее инфузионные тесты с измерением сопротивления резорбции не учитывают клинических изменений и возможной адаптации

больного к измененным внутричерепным соотношениям с течением времени, а также наличие у пациентов пострезекционных дефектов черепа [Marmarou 1996, De Bonis 2012].

Посттравматическая гидроцефалия оказывается одним из препятствий на пути восстановления сознания, психики и неврологических симптомов у пациентов, перенесших тяжелую травму [Доброхотова Т.А., 1996, Кравчук А.Д., 2000, Kammergaard 2013, Лихтерман Л.Б., 2018].

В силу исходно низкого уровня сознания, у пациентов с последствиями тяжелой ЧМТ развитие гидроцефалии трудно прогнозируемо и зачастую длительно остается недиагностированным. Затруднения в прогнозе и своевременной диагностике посттравматической гидроцефалии, недостаточное количество объективных данных об изменениях, происходящих в головном мозге при травматической болезни мозга, осложнениях черепно-мозговой травмы и механизмах пластичности у больных с посттравматической гидроцефалией определяют актуальность данного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Вариабельность частоты развития ПТГ находится в широких пределах, - по данным разных авторов она развивается в 0,7 до 86% случаев [Кравчук 2000, Choi 2008, Honeybul 2012]. По-видимому, вариабельность литературных данных объясняется отсутствием общепринятого определения ПТГ и неправомерным включением сюда пациентов с посттравматической вентрикуломегалией на фоне атрофии мозга.

Современные методы МРТ - высокоразрешающие анатомические режимы, перфузионные модальности, оценивающие кровоток головного мозга, все чаще применяются в диагностике различной нейрохирургической патологии, в том числе и у пациентов с нарушениями ликвороциркуляции [Koyama 2013, Ogata 2017]. Нарушения церебральной гемодинамики изучались несколькими группами исследователей с помощью ОФЭКТ и КТ с Хе у пациентов с идиопатической нормотензивной гидроцефалией. Virhammar с

соавторами (2017) предложили использовать метод бесконтрастной МР-перфузии (ASL) для исследования церебрального кровотока до и после выведения ликвора при ТАР-тесте. В контексте черепно-мозговой травмы и ее последствий их применение в основном ограничено фундаментальными исследованиями.

В ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России уделяется внимание проблемам лечения последствий черепно-мозговой травмы, в том числе и ПТГ. Нейроморфологами активно исследовалась и описана патологическая анатомия оболочек мозга при гидроцефалии [Добровольский Г.Ф., 1980, Барон М.А., 1982, Мухаметджанов Х.Ж., 2002]. Мультидисциплинарной командой нейрохирургов, неврологов и психиатров был опубликован ряд статей и выполнены диссертационные работы, посвященные ПТГ, проблемам психопатологической симптоматики и угнетения сознания в условиях нарушенной ликвородинамики [Доброхотова Т.А., 1996, Лихтерман Л.Б., 2018, Кравчук А.Д., 2019].

Цель исследования

Изучить роль посттравматической гидроцефалии в патогенезе нарушений сознания у пациентов в вегетативном статусе и состоянии минимальных проявлений сознания и обосновать целесообразность проведения ликворошунтирующих операций с оценкой их ближайших и отдаленных результатов.

Задачи исследования

1. Исследовать изменения церебральной ликворо- и гемодинамики в патогенезе посттравматической гидроцефалии с помощью современных модальностей магнитно-резонансной томографии (МР-цистернография, бесконтрастная МР-перфузия ASL) и общепринятых диагностических тестов для уточнения показаний к ликворошунтирующим операциям у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимальных проявлений сознания.

2. Разработать дифференциально-диагностические критерии посттравматической вентрикуломегалии как следствия атрофических процессов и нарушений ликвороциркуляции арезорбтивного, окклюзионного или смешанного генеза у пациентов грубыми нарушениями сознания.

3. Оценить ближайшие и отдаленные результаты шунтирующих операций у больных с посттравматической гидроцефалией, находящихся в вегетативном статусе и состоянии минимальных проявлений сознания.

4. Изучить факторы риска и причины осложнений шунтирующих операций, выполненных при посттравматической гидроцефалии у пациентов в вегетативном статусе и состоянии минимальных проявлений сознания, и разработать эффективные пути их предупреждения и лечения.

Научная новизна исследования

1. В данном исследовании в большой группе пострадавших с посттравматической гидроцефалией, находившихся в вегетативном статусе или состоянии минимальных проявлений сознания, положительный клинический эффект шунтирующих операций наблюдался у 60,6% и 65,9% соответственно. Это указывает на роль ликвородинамических нарушений в патогенезе грубых посттравматических нарушений сознания.

2. Выявлено, что шунт-инфекция и дисфункции шунтирующей системы осложняют послеоперационный период в 20,7% и 23,2% случаев соответственно и являются факторами неблагоприятного исхода лечения посттравматической гидроцефалии. Эти осложнения потребовали проведения 67 дополнительных вмешательств (включая наружное выведение дистального катетера, имплантации и реимплантации наружных вентрикулярных дренажей, реимплантации шунтов), многочисленных микробиологических исследований ликвора, крови, подбора и длительного проведения антибиотикотерапии.

3. Выделены и проанализированы основные факторы риска развития шунт-инфекции, которая обуславливают неблагоприятный исход операций у пациентов с посттравматической гидроцефалией, а у пациентов в вегетативном состоянии достоверно ассоциирована с летальными исходами.

4. В проспективном исследовании установлено, что в 15% случаев посттравматическая гидроцефалия носит окклюзионный характер, что требует коррекции диагностической и хирургической тактики.

5. Установлены нейровизуализационные признаки посттравматической вентрикуломегалии, сочетающейся с атрофическими процессами в структурах мозга с низкими показателями объемного кровотока, при которых отсутствуют гемодинамические эффекты однократного выведения ликвора (tap-тест).

Теоретическая и практическая значимость исследования

У пострадавших с тяжелой ЧМТ, находящихся в вегетативном статусе и состоянии минимальных проявлений сознания, часто уже в раннем периоде ЧМТ наблюдается расширение ликворной системы – как субарахноидальных пространств, так и желудочков. В ряде случаев имеющиеся нейровизуализационные данные являются следствием атрофических процессов корково-подкорковых и стволовых структур, запущенных травмой, а в других - проявлением нарушений ликвороциркуляции с развитием арезорбтивной, окклюзионной или смешанной гидроцефалии.

Использованный диагностический алгоритм может быть предложен для дифференциальной диагностики и определению показаний к шунтирующим операциям по поводу посттравматической гидроцефалии у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания.

Выявленные факторы риска осложнений и неблагоприятных исходов лечения могут использоваться в клинической практике для стратификации риска осложнений лечения. Полученные результаты обосновывают целесообразность проведения ликворошунтирующих операций у пациентов с ПТГ, которые способствуют процессам восстановления сознания и облегчают реабилитацию после ЧМТ.

Методология и методы исследования

Работа базируется на анализе крупной ретроспективной клинической серии пациентов, объединенной общей нозологией (диагнозом), оперированных в одной клинике (ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»

Минздрава России). Основной метод исследования – клинический, вспомогательные – рентгенологический, статистический. Уровень доказательности: III (доказательства получены в результате хорошо спланированного, нерандомизированного исследования, не прямые сравнительные, корреляционные исследования и исследования клинических случаев), степень для рекомендации – B (результаты клинического исследования без рандомизации).

Основные положения, выносимые на защиту

1. Ликворошунтирующие операции у пациентов с посттравматической гидроцефалией в вегетативном статусе и состоянии минимальных проявлений сознания способствуют процессам восстановления сознания и облегчают дальнейшую реабилитацию.

2. Среди осложнений ликворошунтирующих операций у пациентов с посттравматической гидроцефалией и грубыми нарушениями сознания наиболее опасной является шунт-инфекция. Частота шунт-инфекции высока, а ее развитие ассоциируется с неблагоприятными исходами, особенно, у пациентов в вегетативном статусе.

3. Современные модальности МРТ, включающие МР-цистернографию и МР-ликворографию, позволяют уточнить анатомические особенности ликворной системы и в ряде случаев скорректировать хирургическую тактику.

4. Степень восстановления сознания пациентов на 21 сутки после черепно-мозговой травмы ассоциируется с результатами шунтирующих операций.

5. У пациентов с посттравматической гидроцефалией и грубыми нарушениями сознания показатели объемного кровотока снижены в различных структурах головного мозга, а однократное выведение ликвора в люмбальном tap-тесте не приводит к значимым изменениям гемодинамики.

Достоверность результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается большим количеством наблюдений и современными методами

исследований, которые соответствуют поставленным в работе цели и задачам.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках. В исследовании использованы современные методы сбора и статистической обработки информации. Авторские данные сравнены с литературными данными, полученными ранее по рассматриваемой тематике.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на международных конгрессах Европейской Ассоциации Нейрохирургических Обществ (EANS) в г.Брюссель (2018) и г. Дублин (2019), а также на конгрессе Мультидисциплинарной Евроакадемии Нейротравмы (EMN) в г.Варшава (2019).

Официальная апробация диссертации состоялась на расширенном заседании проблемной комиссии «Патогенез, клиника и лечение черепно-мозговой травмы» ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 10 июля 2019 г.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обосновании полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: определении цели и задач исследования, участии в лечении пациентов, в том числе в нейрохирургических операциях в качестве ассистента, в формулировке выводов, подготовке публикации результатов исследования, написании текста диссертации и автореферата.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационной работы внедрены в практику ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в которых отражены основные результаты диссертационного исследования. Из них 3 - в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК Минобрнауки РФ, 8 – в виде статей и тезисов в материалах съездов и конференций.

Структура и объём диссертации

Диссертация представлена в виде рукописи, изложена на 119 страницах машинописного текста, иллюстрирована 16 таблицами и 46 рисунками. Работа состоит из введения, 4 глав, заключений, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений, приложения. Библиографический указатель содержит 88 источников, из них 24 отечественных и 64 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Исследование состоит из анализа ретроспективного материала и проспективного исследования в рамках плановой научной темы. На основе ретроспективного материала произведена оценка отдаленных результатов хирургического лечения у пациентов с ПТГ в вегетативном статусе (ВС) и состоянии минимальных проявлений сознания (СМПС), а также анализ осложнений и факторов риска их возникновения. Задачей проспективного исследования стало предоперационное обследование пациентов с ПТГ с использованием современных возможностей нейровизуализации по единому алгоритму для оценки анатомии ликворопроводящих путей и динамики показателей мозгового кровотока в условиях люмбального tap-теста.

Ретроспективное исследование

У 210 больных в НИИ Нейрохирургии с 1986 по 2016 год были проведены различные ликворошунтирующие операции по поводу ПТГ. Пациенты были включены в исследование последовательно. На основе данных медицинской документации, катamnестических осмотров и доступных контрольных снимков после лечения был проведен анализ отдаленных результатов лечения с

определением эффекта шунтирующих операций в контексте восстановления сознания у пациентов с грубыми его нарушениями. Для оценки использовались данные о стадиях восстановления сознания, разработанные группой нейропсихиатрии НМИЦ Нейрохирургии (Доброхотова Т.А., 1996, Зайцев О.С., Царенко С.В., 2012).

При анализе ведущих клинических проявлений у пациентов с ПТГ были выделены следующие группы синдромов:

1. Синдром внутричерепной гипертензии +/- пострезекционный дефект черепа.
2. Синдром триады нормотензивной гидроцефалии +/- пострезекционный дефект черепа.
3. Грубое угнетение сознания (вегетативный статус или состояние минимальных проявлений сознания) +/- пострезекционный дефект черепа.

Учитывая цели данного исследования, в анализ включено 82 пострадавших с посттравматической гидроцефалией, у которых ведущим клиническим проявлением перенесенной тяжелой ЧМТ с посттравматической гидроцефалией в ее исходе являлось грубое угнетение сознания.

Сбор базы данных осуществлялся с помощью программного обеспечения Microsoft Excel®. Анализ данных выполнялся с применением языка и среды для статистического программирования R (версия 3.3.2, www.r-project.org) и IDE RStudio (версия 1.0.136). Для оценки статистической значимости различий в группах для категориальных переменных использован точный критерий Фишера (с учетом малых размеров выборок), для порядковых переменных - критерий Манн-Уитни. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена. Результаты проверок статистических гипотез признавали значимыми на уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Проспективное исследование

По разработанному протоколу было обследовано 24 пациента с посттравматической гидроцефалией. В исследование не был включён 1 пациент с тяжелой ЧМТ, у которого ранее выявлялась гидроцефалия и арахноидальная киста (были представлены снимки КТ головного мозга до травмы), а также исключены 3 пациента. Двое из них на момент обследования восстановили уровень сознания до преморбидного, один из пациентов был исключен из анализа по причине сопутствовавшей черепно-мозговой травме гипоксии.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Пациенты с посттравматической гидроцефалией (КТ-признаки вентрикуломегалии).
2. Отсутствие данных за наличие у пациента хронической гидроцефалии:
 - 2.1. Отсутствие диагностированной гидроцефалии до травмы; при первичной КТ (в остром периоде травмы) отсутствует вентрикуломегалия ($FOHR > 0,6$) и другие признаки хронической гидроцефалии (например, расширение турецкого седла);
 - 2.2. Окружность головы $M \geq 59$ см; $Ж \geq 58$ см.
3. Наличие КТ или МРТ-исследований в остром периоде травмы.
4. Рассматриваются пациенты в подостром или хроническом периоде ЧМТ.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Пациенты с легкой черепно-мозговой травмой.
2. Пациенты без КТ или МРТ-исследований в остром периоде травмы.
3. Подтвержденные иные причины развития гидроцефалии:
 - 3.1. Диагноз гидроцефалии в младенчестве.
 - 3.2. Опухоли.
 - 3.3. Нетравматическое субарахноидальное кровоизлияние.
 - 3.4. Менингит, не связанный по времени с острым периодом ЧМТ.

4. Ранее проведенные операции по поводу ПТГ.

5. Противопоказания для проведения МРТ-исследования (наличие имплантированных ферромагнетиков).

Все пациенты проспективной группы обследованы по единому протоколу, который включал клиническое обследование – неврологический осмотр, определение уровня сознания, согласно представлениям о стадиях восстановления сознания после длительной комы, упомянутые выше [5,7,8], а также МРТ-исследование со стандартизированным набором последовательностей.

Использовались стандартные МРТ-последовательности T1, T2, T2-FLAIR – аксиальные срезы толщиной 5мм, а также в режимах T2 CUBE и МР-цистернографии (FIESTA) – сагиттальные срезы толщиной 1мм. При отсутствии обструкции ликворных путей гидроцефалия расценивалась как гипо-/арезорбтивная, что позволяло проводить дальнейшее исследование с пробным выведением ликвора путем люмбальной пункции (люмбальный тар-тест).

Пациентам с гипо-/арезорбтивной гидроцефалией помимо вышеперечисленных последовательностей МРТ, выполнялось исследование объемного мозгового кровотока в режиме ASL. Затем, по общепринятой методике, в условиях стерильной перевязочной, выполнялся люмбальный тар-тест с выведением 40-60мл ликвора. Контрольный клинический осмотр выполнялся через 6-8, 24 и 48 часов, а контрольная МРТ в режиме ASL для оценки объемного мозгового кровотока через 4-6 часов после выведения ликвора. Таким образом, динамическое исследование кровотока выполнено 18 пациентам.

2.2.1 Методы и подходы, использованные в проспективном исследовании

МР-цистернография – магнитно-резонансное исследование (режимы T2-CUBE, FIESTA) желудочковой системы головного мозга и субарахноидальных пространств с высоким разрешением, которое позволяет подробно исследовать

анатомию ликворных путей, исключить или подтвердить наличие окклюзии, предположить наличие градиента давления в разных ее отделах.

Маркирование артериальных спинов (Arterial Spin Labeling, ASL) - позволяет оценивать перфузию ткани без экзогенного введения контрастных веществ путем магнитного мечения воды в протекающей крови. ASL-перфузия позволяет давать количественную оценку церебрального кровотока (rCBF).

Люмбальный tap-тест – общепринятый метод имитации ликворошунтирующей операции в диагностике так называемой гидроцефалии нормального давления [68]. Техника метода: в асептических условиях стерильной перевязочной после обработки кожных покровов растворами антисептиков и инфильтрационной анестезии мягких тканей раствором 2,0% лидокаина тонкой люмбальной иглой производился прокол дурального мешка в межпозвонковом промежутке на поясничном уровне L4-L5, с выведением 40-60 мл цереброспинальной жидкости. В рамках проведенного исследования измерение давления открытия и индекса сопротивления резорбции не проводилось [61].

2.2.2 Методика динамического измерения объемного мозгового кровотока

Для обработки данных ASL-перфузии применялось программное обеспечение Osirix (64bit OpenSource). Определение показателей объемного мозгового кровотока проводилось в следующих зонах интереса: в коре больших полушарий (серое и белое вещество) в бассейнах передней и средней мозговой артерий с двух сторон, перивентрикулярном белом веществе в зонах перивентрикулярного отека с двух сторон, в таламусах с двух сторон, во внутренних капсулах с двух сторон, в стволе мозга по средней линии на уровне моста. Все зоны интереса выделялись вручную по анатомическим ориентирам на срезах в режимах T2 или T1 FSPGR, а затем совмещались и переносились на карты кровотока CBF. Методология выполнения измерений объемного

кровотока проиллюстрирована на примере таламусов и внутренних капсул на Рисунке 1.

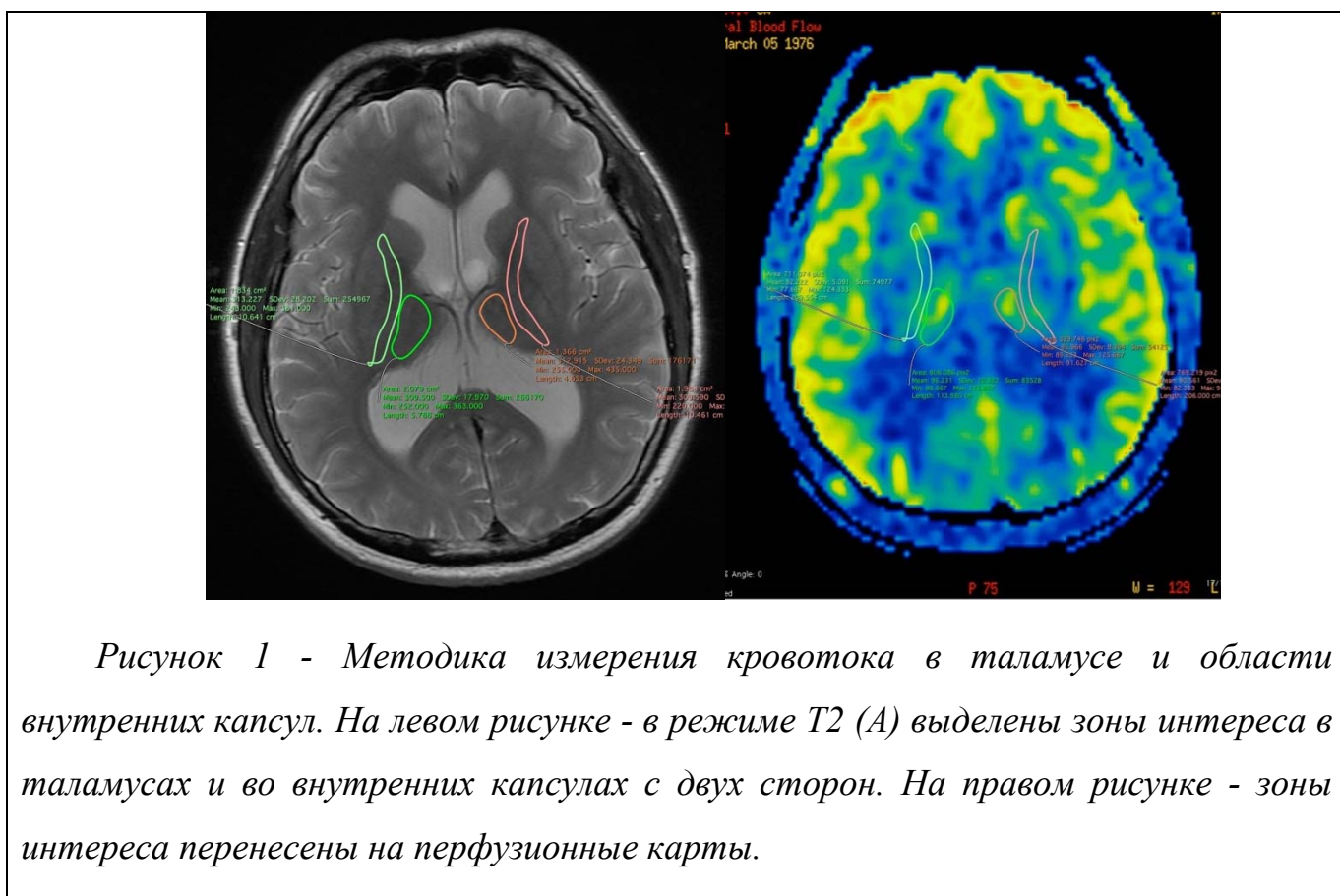


Рисунок 1 - Методика измерения кровотока в таламусе и области внутренних капсул. На левом рисунке - в режиме T2 (A) выделены зоны интереса в таламусах и во внутренних капсулах с двух сторон. На правом рисунке - зоны интереса перенесены на перфузионные карты.

У каждого пациента среднее значение объемного мозгового кровотока устанавливалось в зоне интереса дважды – до и после выведения ликвора при люмбальной пункции через 4 - 6 часов. Измерение кровотока до и после теста проводили в идентичных условиях без внутривенной седации и дополнительной инсуффляции кислорода с постоянным мониторингом сатурации и частоты сердечных сокращений. Полученные значения кровотока со стандартным отклонением для каждого пациента по каждой из зон интереса до и после tap-теста внесены в таблицу Microsoft Excel ®.

Исходя из характера травмы - наличия очагов поражения в веществе головного мозга или диффузного аксонального повреждения пациенты для

дальнейшего статистического анализа разделены на две группы. Для проверки гипотезы о возможной прогностической ценности измерения кровотока в динамике в каждой из зон интереса установлены средние значения объемного мозгового кровотока по исследуемой группе до и после выведения ликвора – для пациентов, перенесших ДАП и пациентов с очаговой травмой в анамнезе. Статистическая значимость различий в средних значениях объемного кровотока в зонах интереса проверялась с помощью теста Уилкоксона.

Таким образом, в проспективном исследовании применялись стандартные методы обследования, принятые для диагностики гидроцефалии. Дополнительное исследование кровотока методом бесконтрастной ASL-перфузии до и после тар-теста, согласно данным литературы, у пациентов с посттравматической гидроцефалией ранее не применялось. Инвазивные процедуры, не применяющихся в клинической практике для диагностики гидроцефалии, не выполнялись. Протокол исследования прошел одобрение локального этического комитета и был утвержден на проблемной комиссии “Черепно-мозговая травма: клиника, диагностика и лечение ее последствий”.

Результаты исследования

Отдаленные результаты ликворошунтирующих операций у пациентов в ВС и СМПС

При анализе ретроспективного материала было выявлено, что шунтирующие операции в большинстве наблюдений способствовали процессам восстановления сознания у пациентов с ПТГ и грубыми нарушениями сознания. Исходы в этой группе пациентов оценивались на максимальной глубине катамнеза для каждого пациента, глубина которого составила от 1 года до 13 лет. Положительные результаты лечения ПТГ в группе пациентов в вегетативном статусе отмечены в 60,6%, а неудовлетворительные результаты в 20,9% (Рисунок 2).

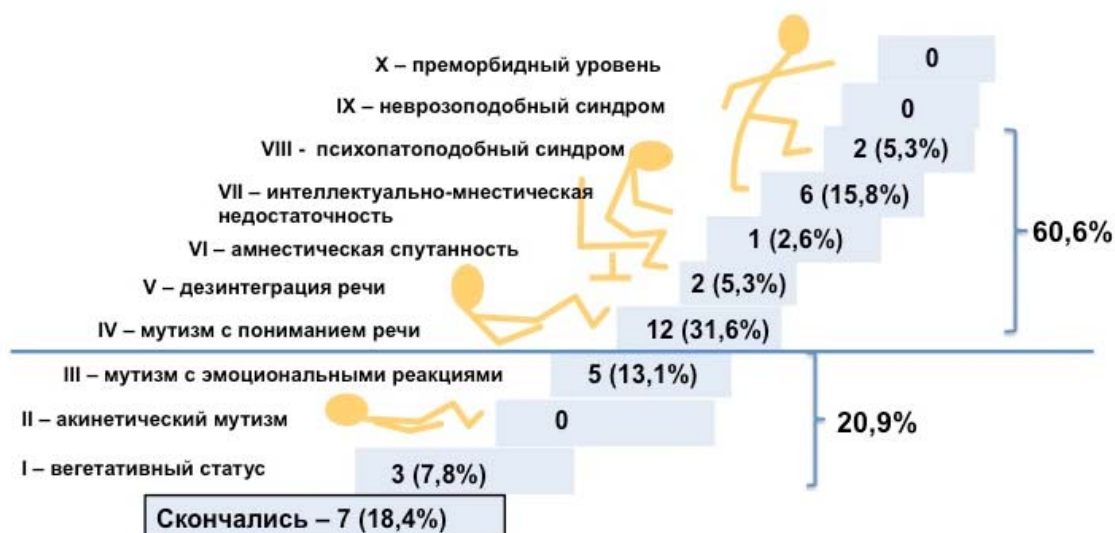


Рисунок 2 - Результаты шунтирующих операций у пациентов в ВС

В группе пациентов в состоянии минимальных проявлений сознания положительные результаты наблюдались в 65,9%, а неудовлетворительные результаты - в 29,6% (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Результаты шунтирующих операций у пациентов в СМПС

Стоит отметить, что те или иные незначительные улучшения (в рамках синдрома минимальных проявлений сознания) отмечались в послеоперационном периоде почти у всех пациентов в СМПС.

Статистический анализ не выявил связи между результатами лечения и следующими факторами: возраст пациентов, время от получения травмы до проведения шунтирования, механизм травмы.

Общая летальность у пациентов с грубыми нарушениями сознания составила 10,9%, хирургическая летальность – 4,8%. У пациентов в ВС развитие шунт-инфекции достоверно чаще было ассоциировано с летальными исходами ($p=0,013$).

Неудовлетворительные результаты, по-видимому, были связаны с несколькими факторами. Во-первых, в ретроспективной группе могли быть прооперированы пациенты, у которых ветрикуломегалия была проявлением атрофического процесса, запущенного травмой. Учитывая сложность дифференциальной диагностики ветрикуломегалии и интерпретации клинической картины, показания к оперативному лечению могли быть установлены субъективно. Во-вторых, среди прооперированных пациентов могли быть и те, у которых травма вовлекала структуры головного мозга, участвующие в регуляции сознания (ретикулярная формация, таламус, подкорковые ядра). Это предположение частично подтверждено результатами проспективного исследования.

Факторы риска и осложнения ликворошунтирующих операций у пациентов в ВС и СМПС

Очевидно, что на отдаленные результаты лечения оказывают влияние осложнения. Среди всех осложнений шунтирующих операций шунт-инфекция остается наиболее серьезным осложнением ликворошунтирующих операций (Таблица 1). Развитие шунт-инфекции осложнило течение послеоперационного периода у 17 (20,7%) из 82 пациентов, что потребовало 45 дополнительных вмешательств, включая наружное выведение дистального катетера, имплантации и реимплантации наружных ветрикулярных дренажей и/или реимплантации шунтов. Различные варианты дисфункции шунтов отмечены у 19 (23,4%) пострадавших, причем у 6 (31,6%) из них синдромы неадекватного

дренирования ликвора сочетались с инфекционными осложнениями. Среди 13 (68,4%) из 19 пациентов с дисфункциями шунтов без инфицирования у 9 (47,4%) выполнены 22 ревизии, у других 4 пациентов коррекция работы шунта была осуществлена перепрограммированием давления открытия клапана. Выявлено, что изолированная дисфункции шунтирующей системы (без сопутствующей инфекции) не оказало влияние на восстановление пациентов на максимальной глубине катамнеза.

Таблица 1 - Осложнения шунтирующих операций у пациентов в ВС и СМПС

Пациенты Характер осложнений	Пациенты в ВС, 38		Пациенты в СМПС, 44		Всего, 82	
	N	%	N	%	N	%
Шунт-инфекция	8	21,05%	9	20,4%	17	20,7%
Интракраниальные кровоизлияния	3	7,9%	0	0%	3	3,6%
Нарушения функции шунтирующей системы	10	26,05%	9	20,4%	19	23,17%

Для уменьшения частоты шунт-инфекции и улучшения результатов шунтирующих операций были проанализированы следующие факторы риска развития шунт-инфекции: ликворея в остром периоде ЧМТ, менингит в остром периоде ЧМТ, тяжелые гнойные осложнения острого периода (абсцесс, эмпиема, остеомиелит), наличие резекционной трепанации черепа, а также различные варианты хирургического лечения (шунтирование; шунтирование и пластика дефекта черепа; шунтирование и пластика ликворной фистулы на основании черепа; шунтирование, пластика дефекта черепа и пластика ликворной фистулы на основании черепа). Результаты проиллюстрированы в Таблице 2.

Таблица 2 - Анализ факторов риска развития шунт-инфекции

Факторы риска \ Число пациентов, N	82	Шунт-инфекции не развивалась	Шунт-инфекция развивалась	p
		65	17	
Ликворея в остром периоде ЧМТ (%)	9	7 (77,8%)	2 (22,2%)	1,000
Ликворея в отдаленном периоде ЧМТ (%)	2	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0,042
Менингит в остром периоде ЧМТ (%)	19	13 (68,4%)	6 (31,6%)	0,210

Анализ показал, что развитие базальной ликвореи в отдалённом периоде ЧМТ достоверно сочеталось с повышенным риском инфицирования шунтирующей системы ($p=0,042$), в отличие от наличия раневой или базальной ликвореи, менингита или тяжелой инфекции в остром периоде травмы.

Различные операции и их комбинации по поводу сопутствующих ПТГ последствий ЧМТ рассматривались как потенциально влияющие на развитие шунт-инфекции. Статистический анализ не выявил различий в частоте развития шунт-инфекций при различных вариантах хирургического лечения (Таблица 3).

Таблица 3 - Влияние различных вариантов хирургического лечения на развитие шунт-инфекции.

Вид лечения \ Число пациентов, N	82	Шунт-инфекции не развивалась	Шунт-инфекция развивалась
		64	17
Только шунтирование (%)	41	33 (80,5%)	8 (19,5%)
Шунтирование и краниопластика (%)	38	31 (81,6%)	7 (18,4%)
Шунтирование и пластика ликворной фистулы (%)	1	0 (0%)	1 (100,0%)
Шунтирование, краниопластика и пластика ликворной фистулы (%)	1	0 (%)	1 (100,0%)

Предоперационное обследование пациентов с ПТГ. Факторы, влияющие на прогноз лечения

Основной целью проспективного исследования было усовершенствование алгоритма диагностики ПТГ, поиск возможных предикторов положительного исхода и уточнение показаний к проведению шунтирующих операций у пациентов с посттравматической вентрикуломегалией. Стандартный протокол прехирургического МР-исследования у пациентов с ПТГ с выполнением МР-цистернографии, а также МР-ликворографии подтвердил ряд очевидных, но ранее неподтвержденных фактов. Было выявлено, что в 15% ПТГ носила не только арезорбтивный характер, но и имелись убедительные МР-признаки интравентрикулярной окклюзии. Это необходимо учитывать при проведении инвазивных инфузионных тестов и планировании хирургического лечения у данной группы пациентов.

Кроме нейровизуализационных факторов оценивалась связь между результатами лечения и такими факторами, как возраст пациентов, время от момента травмы до проведения ликворошунтирующей операции и степень восстановления сознания на 21 сутки после травмы. Статистический анализ выявил, что более высокий уровень сознания на 21 сутки после ЧМТ достоверно сочетался с лучшими исходами через 12 месяцев после ликворошунтирующих операций ($p=0,00062$). Таким образом, результаты лечения в большей степени зависели от тяжести первичной травмы, нежели от длительности существования гидроцефалии и возраста пациентов.

Структурные изменения мозга и церебральная гемодинамика в условиях нарушений ликвороциркуляции при ПТГ

Опираясь на имеющиеся в литературе указания на возможное ускорение мозгового кровотока при дренировании ликвора, пациентам выполнялась МРТ в режиме бесконтрастной перфузии pCASL и люмбальный tap-тест по общепринятой методике, затем - повторная МРТ в режиме pCASL через 4 – 6

часов после выведения ликвора. Из 20 пациентов, включенных в проспективное исследование, у 17 пациентов не было выявлено обструкции, и им было выполнено исследование объемного мозгового кровотока. Из-за необходимости выполнения обязательного условия исследования – статичного положения головы, двоим пациентам выполнить контрольные измерения объемного кровотока не удалось, так как использование седации в этих случаях, могло повлиять на показатели кровотока. Таким образом, в окончательный анализ было включено 15 пациентов.

Показатели мозгового кровотока измерялись в следующих зонах интереса: корковые зоны интереса - бассейны СМА, ПМА; перивентрикулярное белое вещество; область таламусов; область внутренних капсул; для контроля измерение проводилось на уровне моста по средней линии. Методология измерений объемного кровотока была подробно описана в разделе «Материалы и методы».

Так как в исследуемой группе пациентов у пострадавших имелись два типа травматических повреждений – диффузное аксональное и очаговое, было предположено, что средние значения во всей выборке могут сильно варьировать из-за наличия у отдельных пациентов посттравматических очагов глиоза.

Таким образом, пациенты были разделены на две группы исходя из характера травмы: пострадавшие с ДАП (8 пациентов) и пострадавшие с очаговыми повреждениями (7 пациентов). В Таблице 4 приведены средние значения объемного мозгового кровотока в зонах интереса в группе пациентов с диффузным аксональным повреждением в анамнезе.

Таблица 4 - Средние значения объемного кровотока в различных зонах интереса у пациентов с ДАП в анамнезе до и после тар-теста

Зоны интереса	Среднее значение кровотока до тар-теста, мл/100г/мин	Среднее значение кровотока после тар-теста, мл/100г/мин
Медильная кора лобной доли слева	$32,1 \pm 5,6$	$32,9 \pm 7,5$
Медильная кора лобной доли справа	$29,5 \pm 4,1$	$28,9 \pm 5,1$
Бассейн СМА слева	$25,8 \pm 6,8$	$29,2 \pm 10,6$
Бассейн СМА справа	$23,2 \pm 2,9$	$26,1 \pm 3,3$
Перивентрикулярное белое вещество слева	$23,6 \pm 4,6$	$23,2 \pm 5,9$
Перивентрикулярное белое вещество справа	$19,4 \pm 4,9$	$20,8 \pm 6,1$
Таламус слева	$35,7 \pm 12,1$	$34,9 \pm 8,7$
Таламус справа	$31,6 \pm 8,1$	$34,3 \pm 5,6$
Внутренняя капсула слева	$29,7 \pm 5,9$	$32,2 \pm 3,4$
Внутренняя капсула справа	$25,5 \pm 2,9$	$29,7 \pm 3,6$
Ствол (на уровне моста)	$43,1 \pm 20,3$	$36,1 \pm 13,3$

При анализе полученных данных по каждому из обследованных пациентов и по всей группе пострадавших с ДАП в анамнезе отмечена разнонаправленная динамика показателей объемного кровотока после выведения ликвора. Примечательно, что показатели объемного кровотока в стволе до выведения ликвора были выше, чем в других зонах интереса, а при повторном измерении после выведения ликвора снизились. Аналогичным образом установлены значения кровотока в зонах интереса у пациентов с очаговой травмой (Таблица 5).

Таблица 5 - Средние значения объемного кровотока в различных зонах интереса у пациентов с очаговой травмой в анамнезе до и после тар-теста

Зоны интереса	Среднее значение кровотока до тар-теста, мл/100г/мин	Среднее значение кровотока после тар-теста, мл/100г/мин
Медильная кора лобной доли слева	29,1 ± 11,2	32,1 ± 11,4
Медильная кора лобной доли справа	28,9 ± 10,1	29,32 ± 8,6
Бассейн СМА слева	28,3 ± 8,7	27,6 ± 11,4
Бассейн СМА справа	26,6 ± 10,8	28,9 ± 13,1
Перивентрикулярное белое вещество слева	23,7 ± 7,2	21,4 ± 5,7
Перивентрикулярное белое вещество справа	24,8 ± 7,8	22,2 ± 4,03
Таламус слева	36,6 ± 6,9	36,6 ± 10,2
Таламус справа	38,3 ± 8,9	39,9 ± 10,8
Внутренняя капсула слева	31,7 ± 7,9	33,6 ± 10,3
Внутренняя капсула справа	33,5 ± 10,2	35,3 ± 11,1
Ствол (на уровне моста)	40,5 ± 9,14	37,4 ± 12,4

Полученные в настоящем исследовании значения объемного мозгового кровотока у пациентов с посттравматической гидроцефалией и грубыми нарушениями сознания говорят о снижении показателей объемного мозгового кровотока на корково-подкорковом уровне (10,02 – 49,6мл/100г/мин), в области перивентрикулярного белого вещества (11,1 – 37,8мл/100г/мин), внутренних капсул (16,4 – 51,5мл/100г/мин), таламусов (19,9 – 58,5мл/100г/мин). Для каждой зоны интереса в каждой из исследуемых подгрупп проверялась гипотеза о статистически значимом изменении кровотока после тар-теста. Изменения показателей объемного кровотока были статистически не значимы. Таким образом, полученные данные не позволяют рекомендовать измерение объемного мозгового кровотока в динамике до и после тар-теста, как дополнительный инструмент в диагностике ПТГ.

ВЫВОДЫ

1. По данным МР-перфузии показатели объемного мозгового кровотока у пациентов с посттравматической гидроцефалией и грубыми нарушениями сознания снижены как в корково-подкорковых структурах, так и области внутренних капсул, перивентрикулярного белого вещества, таламусов. При повторном измерении через 6 часов после люмбального tap-теста изменения показателей объемного мозгового кровотока в данных зонах интереса статистически не значимы.

2. У пациентов с грубыми нарушениями сознания и посттравматической гидроцефалией после проведения ликворошунтирующих операций положительная динамика неврологического статуса, которая проявляется значимым повышением уровня сознания, отмечалась у 60,6% пациентов в вегетативном статусе, и у 65,9% пациентов в состоянии минимальных проявлений сознания.

3. У 15% пациентов с посттравматической гидроцефалией была выявлена окклюзия на уровне водопровода мозга и выходе из 4 желудочка. Таким пациентам противопоказано выполнение ликвородинамических тестов, и требуется проведение эндоскопических операций – тривентрикулостомии и эндоскопически ассистированной имплантации вентрикулярного катетера.

4. Предиктором неблагоприятного прогноза результатов ликворошунтирующих операций явилось отсутствие признаков восстановления сознания пациентов в течение трех недель после травмы.

5. Развитие шунт-инфекции осложнило течение послеоперационного периода у 17 (20,7%) из 82 прооперированных пациентов, что потребовало выполнения 45 дополнительных вмешательств. Выявлено, что базальная ликворея в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы является фактором риска развития шунт-инфекции. У пациентов в вегетативном статусе шунт-инфекция ассоциирована с неблагоприятным прогнозом и летальными исходами.

6. Различные варианты неадекватного дренирования ликвора на фоне дисфункции и гиперфункции шунтов отмечены у 19 (23,4%) пострадавших, причем у 6 (31,6%) из них синдромы неадекватного дренирования ликвора сочетались с инфекционными осложнениями. Из 13 пациентов с дисфункциями шунтов без инфицирования у 9 (47,4%) выполнены 22 ревизии, у других 4 пациентов коррекция работы шунта была осуществлена перепрограммированием давления открытия клапана.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Целесообразно в рамках предоперационного обследования использовать следующие модальности МРТ: T2 CUBE (сагиттальные срезы), МР-цистернография (FIESTA/CISS, сагиттальные срезы). Эти режимы позволяют детально оценить анатомию желудочковой системы, дают дополнительную информацию о характере гидроцефалии и установить возможную интравентрикулярную окклюзию.
2. Для определения показаний к проведению ликворошунтирующих операций у пациентов с вентрикуломегалией в отсутствии признаков гипертензии и окклюзии можно применять люмбальный tap-тест. Положительный результат теста, несомненно, является показанием к проведению шунтирования. Однако, следует помнить о ложноотрицательных результатах. У пациентов с сомнительным и негативным результатом теста решение о проведении операции целесообразно принимать, основываясь на отсутствии факторов неблагоприятного прогноза и риска развития в послеоперационном периоде шунт-инфекции.
3. Проведение ликворошунтирующих операций у пациентов в ВС и СМПС должно проводиться с адекватной антибактериальной профилактикой, учитывая возможность контаминации возбудителями в очагах хронической инфекции. Учитывая выявленную ассоциацию шунт-инфекции с базальной ликвореей, у таких пациентов целесообразно проведение шунтирования после купирования клинических признаков ликвореи и при условии

нормальных показателей ликворограммы, биохимии ликвора и получении стерильных посевов.

4. При явном гипертензионном и окклюзионном характере ПТГ показано проведение шунтирующих операций.

Список публикаций по теме диссертации

1. **Латышев Я.А.** Современная диагностика и лечение посттравматической гидроцефалии / **Латышев Я.А.**, Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Захарова Н.Е., Зайцев О.С., Гаврилов А.Г., Охлопков В.А., Потапов А.А. // Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2018. - N 3. - С.81-87.
2. **Лихтерман Л.Б.** Посттравматическая гидроцефалия: клиника, диагностика, лечение / Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Охлопков В.А., **Латышев Я.А.** // Consilium Medicum. Неврология и ревматология. – 2018 - № 2, С. 36-40.
3. **Кравчук А.Д.** Ликворошунтирующие операции у пациентов с посттравматической гидроцефалией в вегетативном статусе и состоянии минимального сознания/ Кравчук А.Д., **Латышев Я.А.**, Потапов А.А., Зайцев О.С., Данилов Г.В., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Кормилицына А.Н., Охлопков В.А., Александрова Е.В.// Журнал вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. - 2019. - N 1. - С.17-28.
4. **Kravchuk A.** Problems of diagnosis, indications for surgery and outcomes in patients with posttraumatic hydrocephalus. Kravchouk A., Likhterman L., Latyshev Ya., Zaitsev O., Abuzaid S. // 20th EMN Congress. Zagreb, Croatia. May 28 - 30.
5. **Кравчук А.Д.** Посттравматическая гидроцефалия: диагностика, показания к шунтированию, анализ отдаленных исходов. Кравчук А.Д., Лихтерман Л.Б., Латышев Я.А., Зайцев О.С., Захарова Н.Е., Абузайд С., Потапов А.А. VII Всероссийский съезд нейрохирургов, Казань, 2-6 июня 2015 г.
6. **Kravchuk A.** Post-traumatic ventriculomegaly: hydrocephalus and atrophy still undistinguished. Kravchuk A., Latyshev Ya., Zakharova N., Zaitsev O.,

Likhterman L., Sharova E., Abuzaid S., Kormilitsina A. 17th EANS Congress of Neurosurgeons. — Athens. - 2016. — September 4 – 8th.

7. **Kravchuk A.** Diagnostic Challenges of Posttraumatic Hydrocephalus and Long-Term Outcomes of Treatment in Patients in Vegetative and Minimal Consciousness State. Kravchouk A., Latyshev Ya, Zakharova N., Zaytsev O., Lighterman L., Sharova E., Abuzaid S. 16th WFNS Congress of Neurosurgery. — Istanbul. — 2017. — August 20-25th

8. **Кравчук А.Д.** Посттравматическая гидроцефалия у пациентов в вегетативном статусе и состоянии минимального сознания. Особенности диагностики, отдаленные результаты и осложнения лечения. Кравчук А.Д., Латышев Я.А., Зайцев О.С., Данилов Г.В., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Захарова Н.Е., Кормилицына А.Н., Охлопков В.А., Потапов А.А., Александрова Е.В. VIII Всероссийский съезд нейрохирургов: сборник тезисов: под редакцией профессора Парфенова В. Е. и профессора Яковенко И. В. — Санкт-Петербург: 2018.

9. **Latyshev Ya.** Efficiency and safety of shunting in vegetative state and minimally consciousness state patients with posttraumatic hydrocephalus Latyshev Ya, Zaitsev O., Kravchouk A., Potapov A., Gavrilov A., Zakharova N., Okhlopkov V., Danilov G. 18th EANS Congress of Neurosurgery. — Brussels. - 2018. — October 21-25th.

10. **Latyshev Ya.** Differential diagnosis of post-traumatic ventriculomegaly in patients with severe disorders of consciousness. //Latyshev Y., Kravtchuk A., Potapov A., Zaitsev O., Likhterman L., Zakharova N. // 24th Annual EMN Congress. - Warsaw. - 2019 – May 23-25th

11. **Latyshev Ya.** Neuroimaging in differential diagnosis of post-traumatic ventriculomegaly in vegetative state and minimally conscious state patients. //Latyshev Y., Kravtchuk A., Zakharova N. Zaitsev O., Danilov G., Korshunov A., Likhterman L., Potapov A. // 19th EANS Congress of Neurosurgery. — Dublin. - 2019. — September 24-28th.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ПТГ – посттравматическая гидроцефалия

ВС – вегетативный статус

СМПС – состояние минимальных проявлений сознания

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

МРТ – магнитно-резонансная томография

ВЧД – внутричерепное давление

ВЧГ – внутричерепная гипертензия

ИЭ - индекс Эванса

FOHR – Frontal-occipital horn ratio

GOS-E – Glasgow outcome scale – extended

DESH – Disproportionally enlarged subarachnoid space hydrocephalus

КТ – компьютерная томография

ХСГ – хроническая субдуральная гематома

ДАП – диффузное аксональное повреждение

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

PWI – Perfusion weighted imaging