

## **Apgintų disertacinių darbų santraukos**

---

### **Galvos smegenų išemiją patyrusių ligonių neurologinės būklės kitimas iki ir po vidinės miego arterijos endarterektomijos**

Biomedicinos mokslai, medicina (06B)

---

**Inga Slautaitė**

---

Disertacija rengta 2007–2011 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. E. V. Barkauskas; mokslinis konsultantas – doc. dr. D. Jatužis.

Disertacija apginta viešame VU MF Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2012 m. sausio 12 d.

• • •

Ekstrakranijinių ir intrakranijinių arterijų aterosklerozė yra neabejotinas ir pripažintas galvos smegenų infarkto (GSI) rizikos veiksnys. Nustatyta, kad dėl šių kraujagyslių patologijos įvyksta nuo 15 iki 20 % visų išeminio insulto atvejų. Išsivysčius pirmiesiems išeminiams simptomams susiaurėjusios vidinės miego arterijos (VMA) baseine padidėja rizika patirti pakartotinį GSI tiek ankstyvuojant, tiek vėlesniu laikotarpiu. Ankstyvas ir atliktas laiku šių pacientų gydymas padėtų išvengti pakartotinio GSI. Miego arterijos endarterektomija (MAE) yra pirmojo pasirinkimo, randomizuotais tyrimais pagrįstas gydymo metodas siekiant išvengti pakartotinių išeminių įvykių ir sunkaus insulto, esant hemodinamiškai reikšmingai VMA stenozėi. Profilaktinis operacijos efektas didžiausias, jei operacija atliekama per 2 savaites po praeinančio smegenų išemijos priepuolio (PSIP) ar lengvo GSI. Tačiau MAE efektyvumas tiesiogiai priklauso nuo operacijos rizikos, o patirtas išeminis įvykis ją didina, todėl laikas, per kurį ligonis nukreipiamas operaciniam gydymui, dažnai yra ilgesnis. Tai gali būti nulemta tradicinės nuomonės, kad ankstyva operacija po išeminio įvykio yra susijusi su didesne komplikacijų rizika. Dauguma tyrimų, vertinančių išėitį po MAE, remiasi mirtingumo, pakartotinio GSI, hospitalizacijos trukmės kriterijais. Duomenų, kaip keičiasi paciento

neurologinė būklė iki operacijos ir po jos, ir kokie veiksniai prognozuoja patyrusių galvos smegenų išemiją ir operuotų dėl reikšmingos VMA stenozės baigtis, mažai. Tuo tarpu baigčių prognozė svarbi aptariant ir planuojant tolimesnę gydymo taktiką, grįžimą į visavertį gyvenimą, o veiksniai, susijusių su nepalankiomis baigtimis, nustatymas yra vienas iš būdų, padedančių mažinti sergamumą insultu.

Asimptomės VMA stenozės operacinio gydymo indikacijos, ištikus GSI ar PSIP kitame smegenų kraujotakos baseine (vertebrobaziliniame (VB) ar priešingo pusrutulio), nėra apibrėžtos ir paremtos tik nedideliais stebėjimu grįstais tyrimais ar pooperacinių rezultatų pristatymais. Operacinio gydymo įtaka šių ligonių neurologinės būklės dinamikai ir išėitims taip pat nėra iširta.

**Darbo tikslas:** įvertinti galvos smegenų išemiją patyrusių ligonių neurologinės būklės kitimą iki ir po MAE, nustatyti atokias pooperacines baigtis ir su jomis susijusius veiksnius.

Tyrimo dalyvavo 2008–2011 m. Respublikinės Vilniaus universitetinės ligoninės (buvusios VGPUL) Neurologijos ir Kraujagyslių chirurgijos skyriuose gydyti pacientai, kuriems dėl hemodinamiškai reikšmingos VMA stenozės atlikta MAE. Iširtas 101 pacientas: 75 buvo patyrę išeminį įvykį stenozuotos VMA baseine (toliau vadinami simptominiiais), 26 – kitame kraujotakos baseine. Neurologinė būklė vertinta hospitalizacijos dieną ir prospektyviai stebėta iki operacinio gydymo. Surinkti retrospektyviniai duomenys apie pirmąjį simptomines VMA sukeltą išeminį įvykį, tikslų jo laiką, simptomus, jų trukmę. Simptominius pacientus, remiantis pirmojo išeminio

įvykio metu patirtais simptomais ir jų trukme, paciento amžiumi ir lydinčiais susirgimais, papildomai įvertinome pagal ABCD2 skalę. Registruoti pakartotini išeminiai įvykiai, jų pobūdis. Pakartotiniu GSI laikytas būklės pablogėjimas 4 balais pagal NIHSS arba naujų simptomų atsiradimas. Progresuojančiu GSI laikytas būklės pablogėjimas > 2b pagal NIHSS, išliekant buvusiems simptomams. Remiantis pacientų anamneze, apžiūra ir laboratoriniais tyrimais įvertinti kardiovaskulinės rizikos KVL rizikos veiksniai: arterinė hipertenzija (AH); cukrinis diabetas (CD); dislipidemija; periferinė arterijų liga (PAL) – klaudikacija ir patirtos revaskuliarizacijos procedūros; koronarinė širdies liga (KŠL) ir jos formos; rūkymas; šeiminė KVL anamnezė. Hospitalizacijos metu visiems pacientams atliktas neurovizualinis galvos smegenų tyrimas, bendras ir biocheminis kraujo tyrimai, elektrokardiograma. Brachiocefalinių arterijų ultragarsinio (UG) tyrimo metu vertintas aterosklerozinių plokštelių echogeniškumas, suskirstant jas pagal Gray-Weal ir Geroulakos klasifikaciją, paviršiaus pakitimai, intimos-medios (IM) storis, stenozės laipsnis. Atlikus transkranijinę doplerometriją (TKD), buvo įvertinta intracerebrinė kraujotaka. UG tyrimo metu nustatytiems pakitimams patikslinti atlikta aortos lanko šakų angiografija. Ligonio būklė vertinta prieš operaciją ir po jos, registruotos pooperacinės komplikacijos. Neurologiniai simptomai ir būklės sunkumas vertinti Nacionalinių sveikatos institutų insulto skale (*National Institutes of Health Stroke Scale* – NIHSS), funkcinė būklė – modifikuota Rankin skale (mRS) ir Barthel indeksu (BI). Visos operacijos atliktos vienodomis anestezijos sąlygomis, bendrinėje nejautroje, smegenų kraujotaka operacijos metu monitoruota TKD. Pacientai pakartotiniam vizitui ir būklės įvertinimui pakviesti po 3 mėnesių ir po 1 metų. Atokioms išėjimams po operacinio gydymo vertinti naudojome mRS ir BI. Išėjimų vertinimui pasirinkome 2 skirtingas kategorijas: labai geroms išėjimams priskyrėme negalios neturinčius pacientus: mRS < 2 (0 ir 1 kategorijos – sveiki arba ligoniai, turintys minimalius simptomus, dėl kurių gali vykdyti visas ankstesnes gyvenimo funkcijas ar grįžti į darbą), geroms išėjimams mRS = 2 (0, 1 ir 2 kategorijos – sveiki, minimalius simptomus turintys ir turintys lengvą negalią, bet galintys savarankiškai apsitarnauti ligoniai).

Nors visi pacientai buvo patyrę išeminį įvykį, tačiau stenožuotos VMA reikšmė jam išsivystyti ir indikacijos operaciniam gydymui abiejose grupėse buvo skirtingos. Todėl operuotus pacientus iš pradžių suskirstėme į 2 grupes: I grupei priskyrėme simptominius pacientus (17 po PSIP ir 58 po GSI), II grupei – pacientus, patyrusius išemiją kitame kraujotakos baseine: 17 VB baseino (13 po GSI ir 4 po PSIP), 9 priešingos operuotajai pusei VMA baseino (1 po PSIP, 8 po GSI). Palyginome abi grupes tarpusavyje, norėdami nustatyti veiksnius, galinčius turėti įtakos neurologinės būklės dinamikai ir atokioms pooperacinėms išėjimams. Tiriamieji pagal demografinius veiksnius reikšmingai nesiskyrė. Palyginę KVL rizikos veiksnius nustatėme, kad simptominiai pacientai dažniau sirgo PAL ( $p = 0,032$ ), o prieširdžių virpėjimas (PV) buvo nustatytas tik kito baseino išemiją patyrusiems ligoniams ( $p < 0,001$ ). Kito arte-

rinio baseino išemiją patyrusiems pacientams dažniau buvo operuota dešinioji VMA ( $p = 0,008$ ), dažniau nustatyti išplitę ateroskleroziniai pakitimai kitose brachiocefalinėse arterijose – priešingos pusės kritinė VMA stenozė ir okliuzija ( $p = 0,005$ ), SA okliuzija ir poraktinės arterijos vogimas ( $p = 0,007$ ). Kito baseino išemiją patyrusiems ligoniams TKD dažniau nustatyta vyraujanti operuojamos pusės VSA kraujotaka (asimetrijos indeksas – 21 %,  $p < 0,001$ ). Skirtingų grupių pacientai nesiskyrė pagal ligos eigą iki MAE, abiejose grupėse buvo progresuojančios eigos ir fluktuojančius simptomus turinčių pacientų. Ligoniai nesiskyrė savo neurologinės būklės sunkumu prieš operaciją, vertinant NIHSS, BI skalėmis, pacientų pasiskirstymas pagal skirtingas mRS kategorijas taip pat buvo vienodas. Palyginę visas perioperacinio laikotarpio komplikacijas, reikšmingų skirtumų nenustatėme. Tačiau kito baseino išemiją patyrę ligoniai dažniau patyrė insultą perioperaciniu laikotarpiu ( $p < 0,031$ ). Siekdami išskirti, kokie veiksniai prognozuoja pooperacinį insultą, atlikome pažingsninę daugialypę regresinę analizę. Kaip nepriklausomi prognostiniai kintamieji buvo įtraukti: lytis, amžius, rūkymas, KMI, CD, PAH, KŠL, PV, pradinis NIHSS įvertinimas, mRS prieš MAE, nustatyta kontralateralinės pusės stenozė ir okliuzija, laikas iki operacijos, operuota VMA, šunto naudojimas. Tačiau nė vienas iš veiksnių neprognozavo pooperacinio insulto. Įvertinę pacientų atokių rezultatus, nustatėme, kad kitos lokalizacijos išemiją patyrę pacientai po 3 mėn. buvo blogesnės funkcinės būklės, šioje grupėje buvo mažiau labai geras baigtis turinčių pacientų: po 3 mėnesių labai geros (mRS < 2) baigtys nustatytos 72,1 % simptominių ir 45,5 % kito kraujotakos baseino pacientų ( $p = 0,023$ ). Reikšmingi skirtumai nustatyti ir po 1 metų: kito kraujotakos baseino išemiją patyrusių pacientų grupėje buvo mažiau labai geras baigtis turinčių pacientų ( $p = 0,039$ ). Tačiau po 3 mėn. ir po 1 m. skirtumo tarp nuo aplinkinių pagalbos nepriklausomų (mRS = 2) ir vidutinio sunkumo ar sunkią negalią (mRS = 3) turinčių pacientų nenustatėme.

Vienu iš darbo uždavinių siekėme nustatyti pakartotinius simptominius išeminius įvykius iki MAE, su jais susijusius veiksnius, jų įtaką priešoperacinei būklei ir neurologinėms išėjimams po 3 mėn. ir 1 metų. Tuo tikslu įvertinome simptominių ligonių būklės dinamiką nuo pirmojo išeminio įvykio iki operacijos. Hospitalizacijos metu 17 (22,7 %) ligonių nustatyti nestabilūs neurologiniai simptomai: 3 ligoniams (4 %) simptomai fluktavo, 6 (8 %) įvyko progresuojantis infarktas, 8 (10,7 %) – pakartotinis infarktas. Įvertinus retrospektyvią anamnezę, papildomai nustatyta, kad dalis ligonių jau prieš pat hospitalizaciją buvo patyrę išemijos simptomus: 22 dėl GSI hospitalizuoti ligoniai prieš pat hospitalizaciją patyrė PSIP; 2 ligoniai patyrė simptominių GSI, o 6 ligoniams kartojo PSIP. Vertindami retrospektyvią anamnezę ir prospektyviai stebėdami ligonių būklę, nustatėme, kad po pirmojo išeminio įvykio iki operacijos išeminiai simptomai kartojo, fluktavo ar progresavo 39 ligoniams. Per pirmąją savaitę po pirmųjų išemijos simptomų įvyko 25 pakartotinės išemijos atvejai (21 GSI ir 4 PSIP), antrą savaitę nauja išemija stebėta dar

5 pacientams (2 PSIP, 3 GSI). Siekdami įvertinti su pakartotine išemija susijusius veiksnius, jos įtaką ikioperacinei neurologinei būklei ir atokioms baigtims, simptominius pacientus suskirstėme į 2 grupes. Pirmą grupę sudarė 36 (48 %) simptominiai ligoniai, patyrę tik vieną išeminį įvykį. Antrąją grupę sudarė 39 (52 %) pacientai, kuriems po pirmojo išeminio įvykio iki operacinio gydymo išemija kartojosi. Abiejose grupėse buvo vienodas PSIP ir GSI patyrusių ligonių skaičius. Palyginę grupes pagal demografinius veiksnius, skirtumų nenustatėme. Pakartotinę išemiją patyrę ligoniai dažniau sirgo PAL ( $p = 0,035$ ) ir turėjo padidintą bendrojo cholesterolio kiekį ( $p = 0,043$ ). Apskaičiavę ABCD2 rizikos įverčius pirmojo išeminio įvykio metu, nustatėme, kad pakartotinius simptomus turintys pacientai buvo įvertinti aukštesniais balais ( $p < 0,001$ ) ir daugiau šios grupės ligonių buvo priskirti didelei rizikos grupei ( $p = 0,013$ ). Tačiau buvo ir tokių, kurie įvertinti mažais rizikos balais ir tai paskatino ieškoti papildomų veiksnių, lemiančių išemijos progresavimą. Palyginę tiriamąsias grupes pagal lokalius UG tyrimo parametrus, nustatėme, kad pacientų, kuriems kartojosi išeminiai įvykiai, grupėje vyravo didelio laipsnio simptominė VMA stenozė ( $p = 0,015$ ) ir mažo echogeniškumo plokštelės ( $p = 0,011$ ), tačiau skirtumo tarp plokštelės paviršiaus pakitimų nenustatėme. Palyginus grupes pagal intracerebrinės kraujotakos ypatumus, nustatyta, kad pakartotinius įvykius patyrusiems ligoniams VMA stenozė turėjo didesnės įtakos smegenų hemodinamikai: jiems dažniau registruota kolateralinė kraujotaka per AA ( $p = 0,015$ ) ir per PJA ( $p = 0,020$ ), šiai ligonių grupei stenozuotos VMA pusėje dažniau nustatyti žemesni VSA pulsacijos indeksai ( $p = 0,005$ ) ir daugiau ligonių turėjo pulsacijos indeksą, mažesnę už normą ( $p = 0,028$ ). Palyginus simptominių pacientų neurologinės būklės dinamiką iki operacijos pagal NIHSS nustatyta, kad pacientai nesiskyrė pradinės būklės sunkumu, tačiau pacientų, patyrusių pakartotinę išemiją, būklė prieš operaciją buvo reikšmingai blogesnė ( $p = 0,007$ ), o būklės pagerėjimas iki operacijos – nebuvo reikšmingas. Prieš pat MAE pacientai, patyrę vieną stabilų išeminį įvykį, pasižymėjo geresne neurologine funkcinė būkle, palyginti su tais, kurie turėjo pakartotinius išeminius įvykius, vertinant tiek mRS ( $p = 0,002$ ), tiek BI ( $p = 0,044$ ). Šiuos atsiradusius skirtumus tarp grupių galima būtų paaiškinti tuo, kad dalis ligonių po hospitalizacijos pablogėjo, o kita dalis sveiko lėčiau, nei ligoniai, patyrę vieną galvos smegenų infarktą ( $p = 0,003$ ). Nors pakartotinę išemiją patyrusių pacientų grupėje prieš operaciją buvo daugiau sunkesnių ligonių, lyginant grupes pagal perioperacines komplikacijas, statistškai reikšmingų skirtumų nebuvo rasta. Po 3 mėnesių pakartotinius išeminius įvykius iki operacijos patyrusių ligonių funkcinė būklė buvo blogesnė, nei vieną išeminį įvykį patyrusių ligonių ( $p = 0,037$ ), vertinant mRS. Stabilios išemijos grupėje buvo daugiau pacientų, neturinčių negalios (mRS  $< 2$ ) ( $p = 0,030$ ). Po 1 metų stabilų ligonių būklė išliko geresnė ( $p = 0,003$ ), šioje grupėje buvo daug daugiau neturinčių negalios pacientų (mRS  $< 2$ ) (93,1 % vs 65,6 %) ( $p = 0,009$ ). Tačiau vidutinio sunkumo ir sunkios būklės

(mRS  $\geq 3$ ) ligonių skaičius po 3 mėn. ir po 1 m. tarp grupių nesiskyrė.

Norėdami įvertinti skirtingu laiku operuotų pacientų baigtis, suskirstėme simptominius ligonius pagal operacijos laiką į 3 grupes: operuotus iki 14 d., operuotus 15–28 d. ir operuotus po 28 d. Vidutinis laikotarpis nuo išeminio įvykio iki operacijos buvo  $M = 24,06$  dienos. Skirtingu laikotarpiu operuoti pacientai nesiskyrė tarpusavyje demografiniais, daugeliu KVL rizikos veiksnių. Skirtingu laiku operuotų pacientų operacinė rizika nesiskyrė. Iki 2 sav. operuotų pacientų baigtys buvo geros: po 3 mėnesių funkciškai nepriklausomi (mRS  $\leq 3$ ) buvo 97 % pacientų. Baigčių skirtumus po 3 mėnesių tarp skirtingu laiku operuotų pacientų grupių lėmė priešoperacinė ligonių būklė. Galutiniu darbo uždaviniu siekėme nustatyti, kokie veiksniai prognozuoja smegenų išemiją patyrusių ir operuotų dėl VMA stenozės ligonių klinikinės baigtis atokiuoju laikotarpiu po operacijos. Naudodami pažingsninę logistinę regresijos analizę (*Forward Wald*) tyrėme, kurie nepriklausomi kintamieji gali būti nepalankios išeities (mRS  $> 2$ ) prognoziniai veiksniai. Į pažingsninę logistinę regresinę analizę įtraukėme: laiką iki operacijos; patirtų įvykių skaičių; patirtas komplikacijas; kontralateralinės pusės okliuziją ir stenozę; pradinį NHSS; priešoperacinį mRS; amžių; lytį; CD; motorikos sutrikimą; afaziją; operuotos UG tipą; pogrupį (stabilus simptominis įvykis ar pakartotinė išemija). Nustatėme, kad simptominiams pacientams išeitis (mRS  $> 2$ ) po 3 mėn. ir po 1 metų geriausiai prognozuoja priešoperacinis neurologinės būklės įvertinimas pagal mRS: kuo aukštesni mRS įverčiai prieš operaciją, tuo didesnė nepalanki prognozė atokiuoju laikotarpiu. Taip pat nustatyta, kad pacientų patirtos pooperacinės komplikacijos didina nepalankių išėičių tikimybę. Tie patys kintamieji prognozuoja pacientų blogesnes baigtis praėjus 1 metams nuo operacijos. Papildomas kintamasis, leidžiantis prognozuoti negalią praėjus 1 metams nuo operacijos, yra operuotos arterijos plokštelės echogeniškumas: kuo jis didesnis, tuo didesnė nepalankios baigties tikimybė praėjus metams nuo operacijos.

Papildomai nustatėme, kokie kintamieji geriausiai prognozuotų pacientų išeitis po 3 mėn. ir po 1 m. visoje mūsų analizuotoje pacientų imtyje: nepalankias baigtis po 3 mėn. geriausiai prognozuoja priešoperacinis mRS įvertinimas ir patirtos pooperacinės komplikacijos. Prognozuojant baigtis praėjus 1 m. nuo operacijos, svarbiu tampa pacientų amžius: kuo jie vyresni, tuo didesnė tikimybė, kad funkcinės baigtys bus nepalankios (mRS  $> 2$ ).

## IŠVADOS

1. Operuoti dėl hemodinamiškai reikšmingos VMA stenozės simptominiai ir kito baseino išemiją patyrę ligoniai savo būklės sunkumu ir ligos eiga iki operacijos reikšmingai nesiskiria, tačiau kito baseino išemiją patyrę ligoniai skiriasi klinikiniais, operacinę riziką didinančiais, veiksniais ir baigtimis: šioje grupėje dažniau

- nustatytas PV, priešingos pusės VMA okliuzija ir kritinė stenozė, ryškesnė tarpusrutulinė kraujotakos asimetrija, jiems dažniau operuota dešinioji VMA. Kito baseino išemiją patyrę ligoniai dažniau patyrė insultą pooperaciniu laikotarpiu, o jų atokiosios baigtys po 3 mėn. ir 1 m. buvo blogesnės.
2. Simptominiai pacientai patiria pakartotinius išeminius įvykius ankstyvajame etape. Nuo pirmojo išeminio įvykio iki operacijos išemija kartojosi arba progresavo 52 % visų tirtų simptominių ligonių. Daugiausia pakartotinių išeminių įvykių nustatyta per pirmąsias 2 savaites.
  3. Pakartotinę išemiją patyrę ligoniai palyginti su jos nepatyrusiais skiriasi pagal klinikinius, ultragarsinius duomenis, smegenų kraujotakos ypatumus TKD ir neurologinės būklės dinamiką iki MAE: jie dažniau serga PAL, turi didesnę bendrojo cholesterolio kiekį, didesnius ABCD2 skalės įverčius, jiems dažniau nustatyta kritinė VMA stenozė ir I–II tipo aterosklerozinės plokštelės, o VMA stenozės sukelti intracerebrinės hemodinamikos pakitimai yra dažnesni. Pakartotiniai išeminiai įvykiai lėtina sveikimą ir blogina pacientų būklę iki operacijos.
  4. Pakartotiniai išeminiai įvykiai lėtina sveikimą, blogina pacientų būklę po 3 mėn. ir 1 metų: praėjus tiek 3 mėn., tiek 1 metams po operacijos, pakartotinius įvykius patyrusių ligonių funkcinė būklė yra sunkesnė, nei vieną išeminių įvykių patyrusių ligonių. Lyginant grupes pagal ryškią negalią turinčių ligonių skaičių atokiuoju laikotarpiu, skirtumo nerasta.
  5. Skirtingu laiku operuoti pacientai skiriasi savo pradine neurologine būkle ir klinikinėmis išėjimais po 3 mėnesių, bet nesiskiria pagal baigtis po 1 m. Skirtingu laiku operuotų pacientų baigtys yra susijusios su pradine ir priešoperacine pacientų būkle. Skirtingu metu po išeminio įvykio operuoti pacientai nesiskiria pagal perioperaciniu laikotarpiu patirtas komplikacijas.
  6. Visų patyrusių išeminių įvykių ir operuotų pacientų funkcines baigtis po 3 mėn. ir po 1 metų prognozuoja būklė prieš operaciją, vertinama modifikuota Rankin skale, ir patirtos pooperacinės komplikacijos. Papildomai, prognozuojant simptominių pacientų baigtis po 1 metų, tampa svarbi stenozę sukėlusios aterosklerotinės plokštelės ultragarsinė struktūra: didelio echogeniškumo plokštelės didina blogų baigčių tikimybę. Visų, dėl VMA stenozės operuotų ligonių baigtis po 1 m. nuo operacijos lemiančiu papildomu prognoziniu veiksniu tampa pacientų amžius: kuo jie vyresni, tuo didesnė tikimybė, kad funkcinės neurologinės baigtys bus nepalankios.