

Предикторы клинических исходов лечения сложных интракраниальных аневризм передней циркуляции: проспективное рандомизированное исследование SCAT

Для корреспонденции:

Роман Сергеевич Киселев,
r_kiselev@meshalkin.ru

Поступила в редакцию 12 мая 2020 г.

Исправлена 11 ноября 2020 г.

Принята к печати 12 ноября 2020 г.

Цитировать:

Киселев Р.С., Дубовой А.В., Кислицин Д.С., Горбатов А.В., Овсянников К.С., Берестов В.В., Орлов К.Ю. Предикторы клинических исходов лечения сложных интракраниальных аневризм передней циркуляции: проспективное рандомизированное исследование SCAT. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(4):92-102. <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-92-102>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Регистрационный номер исследования:

Clin.Trials.gov Identifier: NCT03269942

Вклад авторов

Концепция и дизайн работы: К.Ю. Орлов, А.В. Дубовой

Сбор и анализ данных: Р.С. Киселев

Статистическая обработка данных:

Р.С. Киселев

Написание статьи: Р.С. Киселев

Исправление статьи: Д.С. Кислицин, А.В. Горбатов, А.В. Дубовой, К.Ю. Орлов, В.В. Берестов, К.С. Овсянников

Утверждение окончательного варианта статьи: все авторы

ORCID ID

Р.С. Киселев, <https://orcid.org/0000-0001-5110-8378>

А.В. Дубовой, <https://orcid.org/0000-0002-2843-1879>

Р.С. Киселев¹, А.В. Дубовой², Д.С. Кислицин¹, А.В. Горбатов¹, К.С. Овсянников², В.В. Берестов¹, К.Ю. Орлов¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр нейрохирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Актуальность. Аневризмы большого (более 10 мм в диаметре) или гигантского размера (более 25 мм в диаметре), а также аневризмы с широкой шейкой (соотношение купол / шейки менее 1,5) и фузиформные (аневризмы без шейки, представляющие из себя диффузное расширение сегмента артерии) считаются сложными для лечения как эндоваскулярными, так и микрохирургическими методами. Универсальный подход к лечению сложных аневризм передней циркуляции отсутствует. В связи с высокими показателями клинически неблагоприятных исходов и отсутствием универсальной методики лечения, представляется актуальной идентификация факторов, влияющих на результат лечения.

Цель. Идентификация факторов, оказывающих влияние на клинические исходы хирургического лечения сложных аневризм передней циркуляции.

Методы. По результатам проспективного рандомизированного многоцентрового исследования SCAT (NCT03269942) проведен одно- и многофакторный анализ предикторов клинических исходов. Пациенты, принимающие участие в исследовании, были госпитализированы в центр ангионеврологии и нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России и сосудистое отделение ФГБУ «ФЦН» Минздрава России (г. Новосибирск) с марта 2015 по июнь 2018 г. Согласно протоколу исследования, пациенты до 75 лет, имеющие сложную конфигурацию аневризмы (размер шейки аневризмы более 4 мм, соотношение купол / шейка менее 1,5), рандомизированы конвертным методом на 2 группы по 55 человек в зависимости от вмешательства (эндоваскулярное, микрохирургическое). Неблагоприятным исходом лечения считалось любое ухудшение неврологического статуса на 2 и более баллов по модифицированной шкале Рэнкина (англ. modified Rankin Scale, mRS) или достижение показателя mRS 4 и более.

Результаты. При анализе клинических данных выявлено, что показатели благоприятных клинических исходов через 12 мес. составили 94,5 % в группе эндоваскулярного лечения и 76,4 — в микрохирургической группе ($p < 0,0001$). Инвалидизация и летальность составили 5,5 и 1,8 % для эндоваскулярной, 25,4 и 3,6 % для микрохирургической групп соответственно. По критерию лог-ранк не выявлено статистически значимых различий по выживаемости между группами ($p = 0,32$). Показатель совокупных осложнений составил 29,1 % в группе хирургического лечения и 5,4 — в эндоваскулярной группе ($p = 0,001$). Между группами обнаружено значимое различие по частоте ишемических осложнений ($p = 0,004$), однако частота геморрагических осложнений при 12-месячном наблюдении за группами статистически не различалась ($p = 0,297$). По результатам однофакторного анализа выявлены следующие предикторы неблагоприятного клинического исхода: мужской пол [отношение шансов 2,475; 95% доверительный интервал 1,005–6,094; $p = 0,049$], микрохирургический метод

Д.С. Кислицин, <https://orcid.org/0000-0002-7721-7559>

А.В. Горбатов, <https://orcid.org/0000-0001-6658-5409>

К.Ю. Орлов, <https://orcid.org/0000-0002-4832-6689>

© Р.С. Киселев, А.В. Дубовой, Д.С. Кислицин, А.В. Горбатов, К.С. Овсянников, В.В. Берестов, К.Ю. Орлов, 2020

Статья открытого доступа, распространяется по лицензии [Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

лечения аневризмы [отношение шансов 5,618; 95% доверительный интервал 1,635–19,302; $p = 0,006$], гигантский размер аневризмы [отношение шансов 3,1; 95% доверительный интервал 1,22–7,88; $p = 0,017$] и продолжительность временного клипирования более 40 мин [отношение шансов 3,016; 95% доверительный интервал 1,13–8,04; $p = 0,028$]. Дальнейшее исследование, проведенное с помощью многофакторного регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса, показало, что гигантский размер аневризмы в 6,1 раза увеличивает риск неблагоприятного клинического исхода.

Выводы. Гигантский размер аневризмы является предиктором возникновения геморрагических и ишемических осложнений при лечении сложных аневризм передней циркуляции, увеличивая риск неблагоприятного клинического исхода в 6,1 раза. Другими факторами неблагоприятного исхода лечения являются микрохирургический метод лечения с продолжительностью временной окклюзии более 40 мин и мужской пол.

Ключевые слова: анастомоз; интракраниальная аневризма; поток-перенаправляющий стент; ревааскуляризация; сложная аневризма

Актуальность

Распространенность интракраниальных аневризм в популяции составляет 5–10 % [1]. Большинство аневризм обнаруживаются случайно при медицинских обследованиях, в том числе благодаря появлению магнитно-резонансной ангиографии и многосрезовой компьютерной ангиографии [2].

Аневризмы большого (более 10 мм в диаметре) или гигантского размера (более 25 мм в диаметре), а также аневризмы с широкой шейкой (соотношение купол / шейка менее 1,5) и фузиформные (аневризмы без шейки, представляющие из себя диффузное расширение сегмента артерии) считаются трудными для лечения как эндоваскулярными, так и микрохирургическими методами. Такие аневризмы ассоциируются с неблагоприятным естественным течением и высоким риском разрыва, инвалидизации и летальности [3].

Гигантскими аневризмами считаются поражения с диаметром купола более 25 мм. Данная группа впервые выделена в отдельную в 1966 г. Н.В. Locksley [4]. Согласно данным большинства крупных опубликованных исследований, гигантские аневризмы составляют около 5 % из интракраниальных аневризм [5; 6]. В международном исследовании неразорвавшихся аневризм (англ. International Study of Unruptured Aneurysms, ISUIA) при размерах аневризмы более 25 мм общий риск разрыва составил 6 % в год, что значительно превышает риск разрыва аневризм диаметром 10 мм (0,05 % для неразорвавшихся и 0,5 — для разорва-

шихся аневризм) [7]. При этом общий риск разрыва для гигантских аневризм передней циркуляции в данном исследовании составил 40 %. Согласно исследованию ISUIA, включающему 1 449 аневризм, независимыми предикторами разрыва аневризмы кроме размера является локализация [7]. При локализации аневризмы в вертебробазилярном бассейне относительный риск разрыва значимо превосходит аналогичный показатель для аневризм передней циркуляции [7]. В связи с этим статистический анализ результатов лечения аневризм передней и задней циркуляции, как правило, проводится отдельно. При этом примерно 2/3 гигантских аневризм встречаются в передней циркуляции [4].

Другой проблемой, связанной со сложными аневризмами, является масс-эффект, который может вызывать неврологический дефицит у пациента. При наличии масс-эффекта, а также крайне высоком риске разрыва, аневризмы требуют оперативного вмешательства как можно в более ранние сроки. Исследование C.G. Drake с соавт. показало, что 85 % пациентов с нелечеными гигантскими аневризмами умирают в течение 5 лет [8].

Фузиформные аневризмы — это достаточно редкая категория сложных интракраниальных аневризм, представляющая собой дилатацию стенок сосуда на определенном протяжении. В 2 крупных аутопсийных сериях с общим количеством более 16 000 случаев выявлено лишь 15 фузиформных аневризм (менее 0,1 %) [9; 10]. В настоящее время отсутствует единое мнение относительно этиопатогенеза фузиформных аневризм. Такие аневризмы,

образующиеся вдоль сосуда вне боковых ветвей, более вероятно развиваются вследствие артериальной диссекции [11; 12]. Однако некоторые авторы называют главной причиной формирования фузиформных аневризм атеросклеротический процесс [13–15]. Фузиформные аневризмы достаточно часто увеличиваются в размерах от локальной дилатации до гигантских. Множественные диссекции интимы, формирование тромба, реканализация и дальнейшее кровоизлияние являются причинами их роста. Особенно это касается так называемых серпантинных аневризм [15].

В связи с высоким риском разрыва и летальности при наличии сложных аневризм, а также повышенной сложностью в лечении подбор оптимального метода оперативного вмешательства является актуальной проблемой. Универсальный подход к лечению сложных аневризм передней циркуляции отсутствует. К наиболее перспективным хирургическим техникам относятся микрохирургическая реваскуляризация и эндоваскулярная методика (стент-ассистируемая эмболизация, имплантация поток-перенаправляющих устройств).

В связи с высокими показателями клинически неблагоприятных исходов и отсутствием универсальной методики лечения представляется актуальной идентификация факторов, влияющих на результат лечения. Целью данного исследования является определение предикторов клинических исходов лечения сложных аневризм передней циркуляции Виллизиева круга.

Методы

Данное проспективное открытое двуцентровое исследование с superiority дизайном утверждено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (протокол № 53 от 15.10.2015 г.). Протокол исследования зарегистрирован на clinicaltrials.gov (NCT03269942).

Критерии включения: возраст более 18 лет; локализация аневризмы в передней циркуляции; морфологически сложная аневризма (измерения шейки аневризмы более 4 мм включительно, соотношение купол / шейка аневризмы менее 1,5); отсутствие разрыва аневризмы за последние 30 сут.; показатель по модифицированной шкале Рэнкина (англ. modified Rankin Scale, mRS) 0–3; лечение

аневризмы не представляется возможным с применением классического клипирования без реваскуляризации или эндоваскулярного койлинга без ассистирующих методов; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: противопоказания к диагностическим и хирургическим процедурам с использованием контрастного вещества на основе йода; противопоказания к эндоваскулярной или открытой хирургии; нестабильный или быстро ухудшающийся неврологический статус; тяжелые когнитивные нарушения / деменция; документированное психическое заболевание; наличие атипичской аневризмы (микотическая, потоковая аневризма у пациентов с артериовенозной мальформацией, травматическая или ложная аневризма).

С учетом результатов ранее проводимых исследований по лечению сложных интракраниальных аневризм рассчитано, что для воспроизведения результатов литературы будет достаточно по 50 пациентов в каждой группе с вероятностью ошибки первого и второго типа, равной 0,05 и 0,2 соответственно, и мощностью 80 %. С целью компенсации потери пациентов при последующем наблюдении (follow-up) расчетный размер выборки увеличен на 10 %. Таким образом, необходимый общий размер выборки составил 110 пациентов.

Набор пациентов, удовлетворяющих критериям включения, осуществлялся проспективно методом сплошной выборки до достижения искомого размера. Все включенные пациенты на амбулаторном этапе были рандомизированы конвертным методом на две группы (рис. 1). Скрытие распределения производилось путем генерации серии случайных чисел куратором исследования, к каждому из которых присваивался один из методов лечения. После подписания информированного согласия на участие в исследовании пациенту выдавался запечатанный конверт с номером, на основании чего определялась принадлежность к группе исследования. В первой группе пациентам выполнено выключение аневризмы с применением различных техник микрохирургической реваскуляризации (55 пациентов): экстраинтракраниальный анастомоз с использованием аутографта (25 пациентов (45,5 %)), экстраинтракраниальный микроанастомоз (12 пациентов (21,8 %)), double-barrel анастомоз (9 пациентов (16,4 %)), ана-

Рис. 1. Дизайн исследования



стомоз *in situ* (3 пациента (5,4 %)), анастомоз по типу реанастомозирования (5 пациентов (9,1 %)) и реимплантации (1 пациент (1,8 %)). Пациентам 2 группы имплантировано поток-перенаправляющее устройство в позицию аневризмы (55 пациентов).

Оценка исходов проводилась на основании неврологического осмотра нейрохирурга со стратификацией по уровню mRS [16] в установленные сроки (6 и 12 мес.), контрольного исследования для оценки закрытия аневризмы в сроки 6 и 12 мес. путем выполнения церебральной ангиографии или многосрезовой компьютерной ангиографии и контрольной магнитно-резонансной томографии головного мозга в установленные сроки для исключения ишемических и геморрагических осложнений. Все пациенты, кроме летальных случаев, были доступны для обследования в контрольные сроки.

Статистический анализ

Для сравнения непрерывных, ненормально распределенных данных и признаков использовался критерий Манна – Уитни, данные представляются в виде медианы (первый квантиль; третий квантиль). При сравнении качественных признаков использовался точный критерий Фишера или χ^2 . Для выявления предикторных переменных для бинарной переменной применялись простая и множественная логистические регрессии. Регрессия пропорциональных рисков Кокса использовалась для оценки связи между одной и более непрерывными или категориальными переменными и временем до

наступления события и представлялась через показатель отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Для анализа данных применялся RStudio software version 1.0.136 (Free Software Foundation, Inc., Бостон, США) с R version 3.3.1 (The R Foundation for Statistical Computing, Вена, Австрия).

Результаты

Исходные характеристики пациентов до операции представлены в табл. 1.

При анализе клинических данных отмечено, что в раннем периоде наблюдения (6 мес.) благоприятный клинический исход зафиксирован у 94,5 % (52 пациента) в эндоваскулярной группе и 70,9 (39 пациентов) — в микрохирургической. В группе микрохирургической реваскуляризации в отдаленном периоде (12 мес.) у 3 пациентов отмечался частичный регресс симптоматики. Таким образом, показатели благоприятных клинических исходов через 12 мес. составили 94,5 % (52 пациента) — в группе эндоваскулярного лечения и 76,4 (42 пациента) в группе микрохирургического лечения ($p = 0,001$). Инвалидизация и летальность за 12-месячный период наблюдения составили 5,5 (3 пациента) и 1,8 % (1 пациент) для эндоваскулярной группы; 25,4 (14 пациентов) и 3,6 % (2 пациента) — для микрохирургической группы. Большинство неблагоприятных исходов в микрохирургической группе связаны с тромбозом анастомоза (6 пациентов (10,9 %)). Функционирование анастомоза через 12 мес. после контрольного исследования подтвер-

Табл. 1. Исходные характеристики пациентов до операции

Показатель	Микрохирургическая группа, n = 55	Эндоваскулярная группа, n = 55	p
Возраст, лет	52 (41; 58)	55 (48; 58)	0,438
Пол, мужской / женский, n (%)	18 (32,7) / 37 (67,3)	12 (21,8) / 43 (78,2)	0,199*
Локализация аневризмы, n (%)			
передняя мозговая артерия	3 (5,5)	3 (5,5)	
внутренняя сонная артерия	28 (50,9)	38 (69,1)	0,126**
средняя мозговая артерия	24 (43,6)	14 (25,4)	
Сторона, правая / левая, n (%)	28 (50,9) / 27 (49,1)	22 (40) / 33 (60)	0,337*
Форма аневризмы, n (%)			
фузиформная	15 (27,3)	8 (14,5)	
мешотчатая	40 (72,7)	47 (85,5)	0,101*
Максимальный размер аневризмы по данным магнитно-резонансной томографии, мм	22 (16; 28)	19 (14; 26)	0,379
Размер аневризмы, n (%)			
мелкий	2 (3,6)	3 (5,4)	
крупный	34 (61,8)	31 (56,4)	0,693**
гигантский	19 (34,6)	21 (38,3)	
Максимальный ангиографический размер аневризмы, мм	16 (12; 22)	16 (12; 22)	0,895
Размер шейки аневризмы, мм	6 (5; 7)	5 (0; 7)	0,065
Частичный тромбоз аневризмы, n (%)	32 (58,2)	30 (54,5)	0,701*
Разрыв аневризмы в анамнезе, n (%)	4 (7,3)	8 (14,5)	0,237
Поражение черепно-мозговых нервов до операции, n (%)	20 (36,4)	17 (30,9)	0,545*
mRS до операции, n (%)			
0	14 (25,45)	11 (20)	
1	29 (52,7)	38 (69,1)	0,734**
2	9 (16,4)	3 (5,45)	
3	3 (5,45)	3 (5,45)	

Примечание. * тест χ^2 ; ** точный тест Фишера

ждено в 89,1 % случаев (49 из 55 анастомозов). Медиана продолжительности временной окклюзии при наложении анастомозов составила 31,5 [27–42] мин.

Через 6 мес. после лечения показатель полного закрытия аневризмы составил 46,3 % (25 из 54 аневризм без учета летальных случаев) в группе эндоваскулярного лечения и 94,3 (50 из 53 аневризм без учета летальных случаев) — в микрохирургической группе. При сравнении групп по данному показателю была выявлена статистически значимая разница между группами ($p < 0,0001$). Показатель полной окклюзии в группе реваскуляризирующих вмешательств через 12 мес. составил 98,1 % (52 из 53 аневризм). Несмотря на увеличение аналогичного показателя в эндоваскулярной группе к 12 мес. до 64,8 % (35 из 54 аневризм), разница между группами все еще оставалась значимой ($p = 0,001$).

По критерию лог-ранк выявили статистически значимые различия по частоте благоприятных клинических исходов в группах в пользу эндоваскулярного лечения ($p < 0,0001$) (рис. 2). Также не выявили статистически значимых различий по показателю выживаемости ($p = 0,32$), что графически представлено методом Каплана – Майера (рис. 3).

При однофакторном анализе выявлены следующие предикторы неблагоприятного клинического исхода: мужской пол (ОШ) 2,475; 95% (ДИ) 1,005–6,094; $p = 0,049$] микрохирургический метод лечения аневризмы [ОШ 5,618; 95% ДИ 1,635–19,302; $p = 0,006$], гигантский размер аневризмы [ОШ 3,1; 95% ДИ 1,22–7,88; $p = 0,017$] и продолжительность временной окклюзии аневризмы более 40 мин [ОШ 3,016; 95% ДИ 1,13–8,04; $p = 0,028$] (табл. 2). Дальнейшее исследование с помощью многофакторного

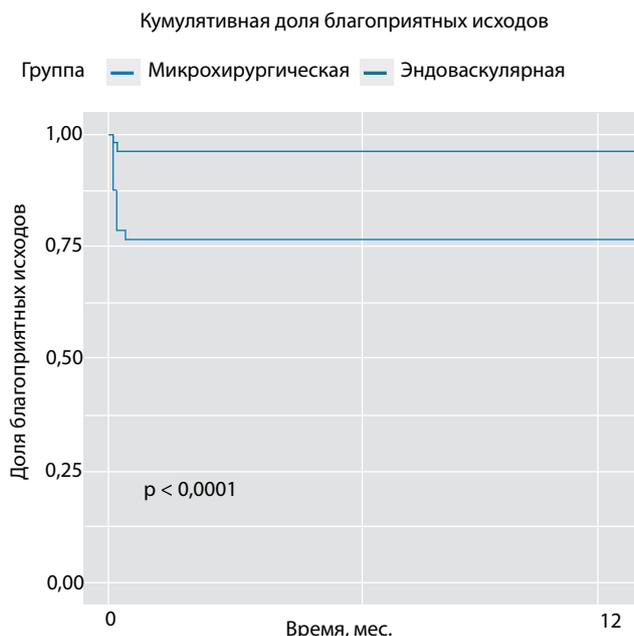


Рис. 2. Кривая Каплана – Майера благоприятных неврологических исходов в группе эндоваскулярного и микрохирургического лечения

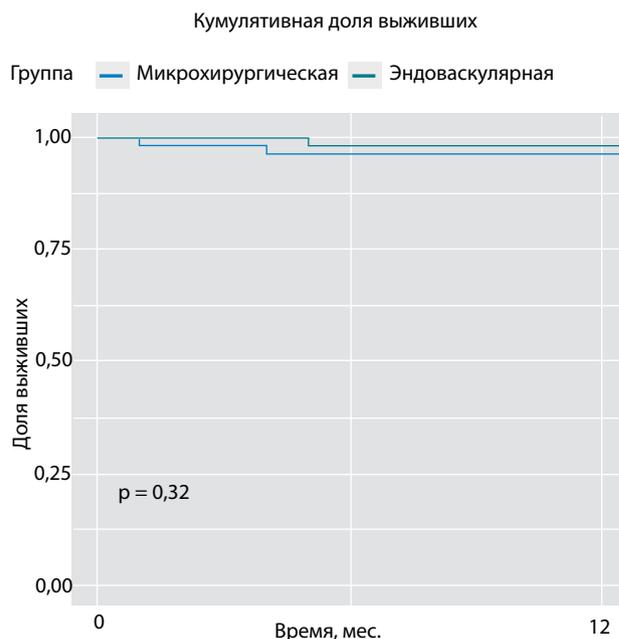


Рис. 3. Кривая Каплана – Майера выживаемости пациентов

регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса показало, что гигантский размер аневризмы в 6,1 раза увеличивает риск неблагоприятного клинического исхода. Другим независимым предиктором является микрохирургический метод лечения на уровне $p = 0,004$.

Показатель совокупных осложнений составил 29,1 % в группе хирургического лечения и 5,4 — в эндоваскулярной группе ($p = 0,001$). При анализе данных обнаружено значимое различие по частоте ишемических осложнений между группами ($p = 0,004$), однако частота геморрагических осложнений при 12-месячном наблюдении группами статистически достоверно не различалась ($p = 0,297$).

При однофакторном анализе предикторов геморрагических осложнений выявлен единственный предиктор — гигантский размер аневризмы [ОШ 7,212; 95% ДИ 1,13–8,04; $p = 0,028$]. По результатам проведенного однофакторного анализа выявлены следующие предикторы ишемических осложнений: мужской пол [ОШ 3,75; 95% ДИ 1,05–13,39; $p = 0,042$], наложение страховочного анастомоза [ОШ 5,744; 95% ДИ 1,284–25,696; $p = 0,022$] и продолжительность временного клипирования более 40 мин [ОШ 6,937; 95% ДИ 1,582–30,417; $p = 0,01$].

Обсуждение

Мы проанализировали проспективные данные по исходам лечения сложных интракраниальных аневризм передней циркуляции с применением поток-перенаправляющих стентов и с применением различных техник микрохирургической реваскуляризации. Протокол исследования был зарегистрирован на clinicaltrials.gov (NCT03269942). За время проведения исследования отклонений от первоначального протокола не произошло.

Послеоперационные ишемические осложнения встретились в 1,8 % в эндоваскулярной группе и в 18,2 — в микрохирургической. Оценка ишемии основывалась на диффузно-взвешенных изображениях для того, чтобы зафиксировать клинически интактную ишемию. По литературным данным, в некоторых исследованиях показатель скрытой ишемии достигал 62,7 % после имплантации поток-перенаправляющего устройства Pipeline [17]. Недавно проведенный метаанализ продемонстрировал, что имплантация поток-перенаправляющего устройства в 67 % приводит к положительной ишемии по диффузно-взвешенным изображениям [18]. При контрольных ангиографических исследованиях в 6-месячный срок в 7,3 % обнаружен внутри-

Табл. 2. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск возникновения неблагоприятного клинического исхода за 12-месячный период наблюдения

Показатель		ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ			
Возраст > 40 лет		1,82 (0,489–6,77)	0,45
Локализация	передняя мозговая артерия	0,2 (0,03–1,21)	0,142
	внутренняя сонная артерия	0,77 (0,11–5,16)	0,826
	средняя мозговая артерия	0,75 (0,1–5,416)	0,816
Морфология аневризмы, мешотчатая		1,05 (0,33–3,28)	0,94
Частичный тромбоз купола при поступлении	0	1,764 (0,674–4,61)	0,331
	1	1,11 (0,346–3,607)	0,874
	2	1,46 (0,28–7,46)	0,698
mRS при поступлении		1,46 (0,18–11,585)	0,76
Продолжительность временного клипирования > 40 мин		3,016 (1,13–8,04)	0,028
Размер аневризмы ≥ 25 мм		3,1 (1,22–7,88)	0,017
Пол, мужской		2,475 (1,005–6,094)	0,049
Микрохирургический метод лечения		5,618 (1,635–19,302)	0,006
Многофакторный анализ			
Продолжительность временного клипирования > 40 мин		3,59 (1,398–9,224)	0,008
Размер аневризмы ≥ 25 мм		2,258 (0,913–5,583)	0,078
Пол, мужской		6,144 (1,772–21,305)	0,004
Микрохирургический метод лечения		3,59 (1,398–9,224)	0,008

стенотический стеноз. Однако ни один из этих случаев не привел к ишемическим изменениям согласно томографическим данным. Достаточно высокий показатель тромбоза анастомоза преимущественно связан с аневризмами бифуркации внутренней сонной артерии (3 из 6 аневризм). По данным К. Murakami с соавт. у 10 пациентов из 32 (31,1 %) после реваскуляризирующих вмешательств с окклюзией внутренней сонной артерии отмечались ишемические осложнения. Предикторами ишемии при этом выступали параклиноидная локализация аневризмы и разрыв аневризмы в анамнезе [19]. Оба летальных случая в группе микрохирургического лечения были связаны с тромбированием анастомоза и последующим полушарным ишемическим инсультом с исходом в отек и дислокацию головного мозга.

За счет тромбозов анастомоза в микрохирургической группе показатель ишемических осложнений значительно выше в группе реваскуляризации ($p = 0,004$). При проведении анализа предикторов ишемических и геморрагических осложнений выявлено, что гигантский размер аневризмы сопряжен с высоким риском данных неблагоприятных явлений. Общий риск разрыва для гигантских анев-

ризм передней циркуляции в исследовании ISUIA составил 40 % [20]. Кроме того, в исследовании С.Р. Derdeyn с соавт. при эндоваскулярном лечении 178 аневризм гигантский размер являлся независимым предиктором возникновения ишемического инсульта с риском 3,8 %, что также подтверждается в нашем исследовании [21]. В исследовании Н. Oishi с соавт. ишемические события наблюдались в 2,1 %, что соответствует показателю в нашем исследовании (1,8%) [22]. В метаанализе W. Brinjikji и соавт. также показано, что риск ишемических осложнений после имплантации поток-перенаправляющих стентов в 4 раза выше для гигантских аневризм в сравнении с аневризмами малого и крупного размеров [ОШ 0,26; 95% ДИ 0,07–0,91; $p = 0,03$] [23]. В этом же метаанализе отмечается, что пациенты с аневризмами малого и крупного размеров имеют значительно более низкий показатель послеоперационных субарахноидальных кровоизлияний в сравнении с гигантскими [ОШ 0,1; 95% ДИ 0,02–0,42; $p < 0,0001$]. Прочие выявленные предикторы возникновения ишемических осложнений: мужской пол, наложение страховочного анастомоза и длительное время клипирования. Последние 2 фак-

Табл. 3. Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса, демонстрирующая влияние переменных на риск возникновения ишемических осложнений за 12-месячный период наблюдения

Показатель		Отношение шансов (95% доверительный интервал)	p
Однофакторный анализ			
Пол, мужской		3,75 (1,05–13,39)	0,042
Создание страховочного анастомоза		5,744 (1,284–25,696)	0,022
Размер аневризмы ≥ 25 мм		3,5 (0,956–12,812)	0,058
Продолжительность временного клипирования более 40 мин		6,937 (1,582–30,417)	0,01
Возраст > 40 лет		0,66 (0,2–2,184)	0,57
Локализация	передняя мозговая артерия	0,2 (0,03–1,21)	0,142
	внутренняя сонная артерия	0,49 (0,07–3,40)	0,546
	средняя мозговая артерия	0,58 (0,070–4,349)	0,663
Морфология аневризмы, мешотчатая		0,66 (0,203–2,180)	0,57
Частичный тромбоз купола при поступлении	0	1,49 (0,504–4,400)	0,544
	1	0,7 (0,2000–2,4340)	0,64
	2	0,66 (0,090–4,896)	0,73
	2	1,46 (0,180–11,585)	0,76
Многофакторный анализ			
Пол, мужской		79,071 (2,466–2535,835)	0,014
Создание страховочного анастомоза		37,259 (2,422–573,251)	0,009
Размер аневризмы ≥ 25 мм		13,637 (1,063–174,922)	0,045
Продолжительность временного клипирования более 40 мин		33,170 (1,755–626,773)	0,02

тора напрямую связаны с интраоперационными техническими сложностями во время микрохирургического вмешательства. Как правило, страховочный анастомоз создавался при гигантских размерах аневризмы или сложной морфологии (например, фузиформные аневризмы), где планировалось длительное временное клипирование для создания анастомоза и работы с самой аневризмой. В связи с этим рассматривать страховочный анастомоз как независимый предиктор считается не совсем верным, так как его создание является не причиной, а скорее, следствием осложнений. Существуют данные, что большая продолжительность временного клипирования, напротив, связана с низким риском возникновения отсроченной церебральной ишемии и церебрального инфаркта, однако в нашем исследовании обнаружено, что увеличение длительности временного клипирования более 40 мин статистически значимо увеличивает риск возникновения ишемических осложнений [24].

Отсроченное криптогенное или дистальное паренхиматозное кровоизлияние относится к редким

осложнениям. Причиной данного осложнения является геморрагическая трансформация эмболенгического инсульта, ассоциированного с двойной дезагрегантной терапией или гиперперфузией после установки поток-перенаправляющего стента [25]. При анализе около 100 случаев [26–28], описанных в литературе, обнаружена ассоциация данного осложнения с установкой нескольких устройств при лечении гигантских интракраниальных аневризм. В представленном исследовании прямой ассоциации данного фактора с возникновением геморрагических осложнений не обнаружено. Вероятной причиной является короткий период наблюдения.

Другие ограничения исследования: разнородность в локализации аневризмы в пределах передней циркуляции, а также морфологии и наличии разрыва в анамнезе. Это связано с тем, что понятие «сложная аневризма» включает достаточно много критериев для включения. Помимо этого, при лечении аневризм в эндоваскулярной группе были использованы стенты различной конструкции и способа до-

ставки, несмотря на единый механизм действия. Аналогично в микрохирургической группе применены различные техники ревааскуляризации и способы окклюзии несущего аневризму сосуда.

Кроме того, небольшое количество наблюдений и неблагоприятных исходов не позволяет провести более глубокий внутригрупповой анализ. Некоторым ограничением исследования является предоставление результатов хирургического лечения без поправки на опыт хирургов.

Выводы

Несмотря на более высокий уровень полной облитерации аневризмы после окклюзии сосуда с наложением анастомоза, имплантация поток-перенаправляющего устройства сопряжена с лучшим клиническим исходом при сопоставимом уровне осложнений в течение 12 мес. Гигантский размер аневризм является предиктором возникновения геморрагических и ишемических осложнений при лечении сложных аневризм передней циркуляции, увеличивая риск неблагоприятного клинического исхода в 6,1 раза. Другими факторами неблагоприятного исхода лечения являются микрохирургический метод лечения с продолжительностью временной окклюзии более 40 мин и мужской пол.

Список литературы

- Caranci F., Briganti F., Cirillo L., Leonardi M., Muto M. Epidemiology and genetics of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol.* 2013;82(10):1598-1605. PMID: 23399038. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2012.12.026>
- Morita A., Fujiwara S., Hashi K., Ohtsu H., Kirino T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg.* 2005;102(4):601-606. PMID: 15871500. <https://doi.org/10.3171/jns.2005.102.4.0601>
- Hanel R.A., Spetzler R.F. Surgical treatment of complex intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2008;62(6 SUPPL):1289-1299. PMID: 18695549. <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000333794.13844.d9>
- Locksley H.B. Natural history of subarachnoid hemorrhage, intracranial aneurysms and arteriovenous malformations. *J Neurosurg.* 1966;25(3):321-324. PMID: 5921326. <https://doi.org/10.3171/jns.1966.25.3.0321>
- Hamburger C., Schönberger J., Lange M. Management and prognosis of intracranial giant aneurysms. A report on 58 cases. *Neurosurg Rev.* 1992;15(2):97-103. PMID: 1635631. <https://doi.org/10.1007/BF00313502>
- Suzuki S., Takahashi T., Ohkuma H., Shimizu T., Fujita S. Management of giant serpentine aneurysms of the middle cerebral artery – review of literature and report of a case successfully treated by STA-MCA anastomosis only. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;117(1-2):23-29. PMID: 1514425. <https://doi.org/10.1007/BF01400630>
- International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms Investigators. Unruptured Intracranial Aneurysms – Risk of Rupture and Risks of Surgical Intervention. *N Engl J Med.* 1998;339(24):1725-1733. PMID: 9867550. <https://doi.org/10.1056/NEJM199812103392401>
- Drake C.G., Peerless S.J. Giant fusiform intracranial aneurysms: review of 120 patients treated surgically from 1965 to 1992. *J Neurosurg.* 1997;87(2):141-162. PMID: 9254076. <https://doi.org/10.3171/jns.1997.87.2.0141>
- Hayes W.T., Bernhardt H., Young J.M. Fusiform arteriosclerotic aneurysm of the basilar artery. Five cases including two ruptures. *Vasc Surg.* 1967;1(3):171-178. PMID: 5299951. <https://doi.org/10.1177/153857446700100305>
- Housepian E.M., Pool J.L. A systematic analysis of intracranial aneurysms from the autopsy file of the presbyterian hospital, 1914 to 1956. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1958;17(3):409-423. PMID: 13564252. <https://doi.org/10.1097/00005072-195807000-0000>
- Day A.L., Gaposchkin C.G., Yu C.J., Rivet D.J., Dacey R.G. Jr. Spontaneous fusiform middle cerebral artery aneurysms: characteristics and a proposed mechanism of formation. *J Neurosurg.* 2003;99(2):228-240. PMID: 12924694. <https://doi.org/10.3171/jns.2003.99.2.0228>
- Mizutani T., Miki Y., Kojima H., Suzuki H. Proposed classification of nonatherosclerotic cerebral fusiform and dissecting aneurysms. *Neurosurgery.* 1999;45(2):253-259. PMID: 10449069. <https://doi.org/10.1097/00006123-199908000-00010>
- Mizutani T., Kojima H. Clinicopathological features of non-atherosclerotic cerebral trunk aneurysms. *Neuropathology.* 2000;20(1):91-97. PMID: 10935445. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1789.2000.00277.x>
- Findlay J.M., Hao C., Emery D. Non-atherosclerotic fusiform cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci.* 2002;29(1):41-48. PMID: 11858533. <https://doi.org/10.1017/s0317167100001700>
- Rouchaud A., Brinjikji W., Lanzino G., Cloft H.J., Kadirvel R., Kallmes D.F. Delayed hemorrhagic complications after flow diversion for intracranial aneurysms: a literature overview. *Neuroradiology.* 2016;58(2):171-177. PMID: 26553302, PMCID: PMC4849277. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1615-4>
- van Swieten J.C., Koudstaal P.J., Visser M.C., Schouten H.J., van Gijn J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke.* 1988;19(5):604-607. PMID: 3363593. <https://doi.org/10.1161/01.str.19.5.604>
- Brasiliense L.B.C., Stanley M.A., Grewal S.S., Cloft H.J., Sauvageau E., Lanzino G., Miller D., Kallmes D.F., Hanel R. Silent ischemic events after Pipeline embolization device: a prospective evaluation with MR diffusion-weighted imaging. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(11):1136-1139. PMID: 26747877. <https://doi.org/10.1136/neurintsurg-2015-012091>
- Bond K.M., Brinjikji W., Murad M.H., Kallmes D.F., Cloft H.J., Lanzino G. Diffusion-weighted imaging-detected ischemic lesions following endovascular treatment of cerebral aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(2):304-309. PMID: 27856436. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4989>

19. Murakami K., Shimizu H., Matsumoto Y., Tominaga T. Acute ischemic complications after therapeutic parent artery occlusion with revascularization for complex internal carotid artery aneurysms. *Surg Neurol.* 2009;71(4):434-441. PMID: 18617245. <https://doi.org/10.1016/j.surneu.2008.03.036>
20. Higashida R.T., Halbach V.V., Dowd C., Barnwell S.L., Dormandy B., Bell J., Hieshima G.B. Endovascular detachable balloon embolization therapy of cavernous carotid artery aneurysms: results in 87 cases. *J Neurosurg.* 1990;72(6):857-863. PMID: 2338569. <https://doi.org/10.3171/jns.1990.72.6.0857>
21. Derdeyn C.P., Cross D.T. 3rd, Moran C.J., Brown G.W., Pilgram T.K., Diringer M.N., Grubb R.L. Jr, Rich K.M., Chicoine M.R., Dacey R.G. Jr. Postprocedure ischemic events after treatment of intracranial aneurysms with Guglielmi detachable coils. *J Neurosurg.* 2002;96(5):837-843. PMID: 12008697. <https://doi.org/10.3171/jns.2002.96.5.0837>
22. Oishi H., Teranishi K., Yatomi K., Fujii T., Yamamoto M., Arai H. Flow diverter therapy using a pipeline embolization device for 100 unruptured large and giant internal carotid artery aneurysms in a single center in a Japanese population. *Neuro Med Chir (Tokyo).* 2018;58(11):461-467. PMID: 30298832, PMCID: PMC6236209. <https://doi.org/10.2176/nmc.0a.2018-0148>
23. Brinjikji W., Murad M.H., Lanzino G., Cloft H.J., Kallmes D.F. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with flow diverters: A meta-analysis. *Stroke.* 2013;44(2):442-447. PMID: 23321438. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.678151>
24. Malinova V., Schatlo B., Voit M., Suntheim P., Rohde V., Mielke D. The impact of temporary clipping during aneurysm surgery on the incidence of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018;129(1):84-90. PMID: 28946178. <https://doi.org/10.3171/2017.3.JNS162505>
25. Rouchaud A., Brinjikji W., Lanzino G., Cloft H.J., Kadirvel R., Kallmes D.F. Delayed hemorrhagic complications after flow diversion for intracranial aneurysms: a literature overview. *Neuroradiology.* 2016;58(2):171-177. PMID: 26553302, PMCID: PMC4849277. <https://doi.org/10.1007/s00234-015-1615-4>
26. Rouchaud A., Brinjikji W., Cloft H.J., Kallmes D.F. Endovascular treatment of ruptured blister-like aneurysms: a systematic review and meta-analysis with focus on deconstructive versus reconstructive and flow-diverter treatments. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(12):2331-2339. PMID: 26381557. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4438>
27. Kallmes D.F., Hanel R., Lopes D., Boccardi E., Bonafé A., Cekirge S., Fiorella D., Jabbour P., Levy E., McDougall C., Siddiqui A., Szikora I., Woo H., Albuquerque F., Bozorgchami H., Dashti S.R., Delgado Almandoz J.E., Kelly M.E., Turner R. 4th, Woodward B.K., Brinjikji W., Lanzino G., Lylyk P. International retrospective study of the pipeline embolization device: a multicenter aneurysm treatment study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015;36(1):108-115. PMID: 25355814. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4111>
28. Chiu A.H.Y., Cheung A.K., Wenderoth J.D., Villiers L.De., Rice H., Phatouros C.C., Singh T.P., Phillips T.J., McAuliffe W. Long-term follow-up results following elective treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR American J Neuroradiol.* 2015;36(9):1728-1734. PMID: 25999412. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A4329>

Predictors of clinical outcomes for the treatment of complex intracranial aneurysms in the anterior circulation: a prospective randomised study; SCAT

Roman S. Kiselev¹, Andrey V. Dubovoy², Dmitry S. Kislitsin¹, Anton V. Gorbatykh¹, Konstantin S. Ovsyannikov², Vadim V. Berestov¹, Kirill Yu. Orlov¹

¹ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russian Federation

² Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russian Federation

Corresponding author. Roman S. Kiselev, r_kiselev@meshalkin.ru

Background. Large and giant aneurysms (> 10 mm and >25 mm, respectively), wide-necked (dome / neck ratio > 1.5) and fusiform examples are challenging for both endovascular and microsurgical intervention. Currently, there is a lack of a universal approach in treating complex anterior circulatory aneurysms. Due to high morbidity and mortality rates and the absence of a common strategy, predictor analysis may have diagnostic relevance.

Aim. We sought to identify predictors of unfavourable neurological outcomes for the treatment of complex intracranial aneurysms.

Methods. The investigation of complex intracranial aneurysms (SCAT, NCT03269942) is a prospective randomised multicentre study. Unifactorial and multifactorial analyses of clinical outcomes were performed to identify predictors. According to our study protocol, we included 110 patients admitted to Meshalkin National Medical Research Center and the Federal Neurosurgical Center (Novosibirsk, Russian Federation) from March 2015 to June 2018, who met eligibility criteria (age > 75 years, neck size > 4 mm and dome/neck ratio <1.5). Depending on the procedure, patients were divided into two groups using sealed envelope randomisation: 1) endovascular flow diversion (55 patients) and 2) microsurgical revascularisation (55 patients). Unfavourable outcomes were thought to be neurological deterioration with two or more mRS (modified Rankin scale) scores or ≥ mRS 4 decline.

Results. Data analysis revealed significantly favourable outcomes in 94.5 % of the endovascular group, and 76.4 % of the microsurgical group at 12 months follow-up ($p = 0.001$). Morbidity and mortality rates were 5.5 and 1.8 % for the endovascular group, and 25.4 and 3.6 % for the microsurgical group, respectively. Log-rank criteria did not reveal any differences in mortality ($p = 0.32$). The overall complication rates were 29.1 % for the endovascular group, and 5.4 % for the microsurgical group ($p = 0.001$). We identified a significant difference in the frequency of ischaemic complications ($p = 0.004$), but haemorrhagic complication rates were similar ($p = 0.297$). Unifactorial analysis revealed predictors of unfavourable clinical outcomes: gender (male, OR = 2.475, 95% CI: 1.005–6.094, $p = 0.049$), microsurgical intervention (OR = 5.618, 95% CI: 1.635–19.302, $p = 0.006$), giant aneurysm size (OR = 3.1, 95% CI: 1.22–7.88, $p = 0.017$), and temporary occlusion for > 40 min (OR = 3.016, 95% CI: 1.13–8.04, $p = 0.028$). Giant aneurysm size is 6.1 times more increase the probability of unfavorable outcomes according multifactorial analysis.

Conclusion. In spite of a high complete occlusion rate after microsurgical treatment with revascularisation, endovascular flow diversion demonstrated better clinical outcomes at short-term follow-up (12 months). Giant aneurysm size was a predictor of both ischaemic and haemorrhagic complications, with an approximate six-fold rise in unfavourable clinical outcomes. Other predictors included the microsurgical intervention itself, especially with increased temporary occlusion for > 40 min, and the male gender.

Clin.Trials.gov Identifier: NCT03269942

Keywords: bypass; complex aneurysm; flow diversion; intracranial aneurysm; revascularisation

Received 12 May 2020. Revised 11 November 2020. Accepted 12 November 2020.

Funding: The study did not have sponsorship.

Conflict of interest: Authors declare no conflict of interest.

Author contributions

Conception and design: K.Yu. Orlov, A.V. Dubovoy

Data collection and analysis: R.S. Kiselev

Statistical analysis: R.S. Kiselev

Drafting the article: R.S. Kiselev

Critical revision of the article: D.S. Kislitsin, A.V. Gorbatykh, A.V. Dubovoy, K.Yu. Orlov, V.V. Berestov, K.S. Ovsyannikov

Final approval of the version to be published: R.S. Kiselev, A.V. Dubovoy, D.S. Kislitsin, A.V. Gorbatykh, K.S. Ovsyannikov, V.V. Berestov, K.Yu. Orlov

ORCID ID

R.S. Kiselev, <https://orcid.org/0000-0001-5110-8378>

A.V. Dubovoy, <https://orcid.org/0000-0002-2843-1879>

D.S. Kislitsin, <https://orcid.org/0000-0002-7721-7559>

A.V. Gorbatykh, <https://orcid.org/0000-0001-6658-5409>

K.Yu. Orlov, <https://orcid.org/0000-0002-4832-6689>

Copyright: © 2020 Kiselev et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution 4.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

How to cite: Kiselev R.S., Dubovoy A.V., Kislitsin D.S., Gorbatykh A.V., Ovsyannikov K.S., Berestov V.V., Orlov K.Yu. Predictors of clinical outcomes for the treatment of complex intracranial aneurysms in the anterior circulation: a prospective randomised study; SCAT. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery*. 2020;24(4):92-102. (In Russ.) <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2020-4-92-102>