



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Jānis Šlēziņš

CEREBRĀLA INFARKTA RADĪTAS
INTRAKRANIĀLAS HIPERTENSIJAS
ĶIRURĢISKAS ĀRSTĒŠANAS
KRITĒRIJI

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – ķirurģija

Rīga, 2014

Promocijas darbs izstrādāts: Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas
Neiroķirurģijas klīnikā, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas
Neiroķirurģijas nodaļā

Darba zinātniskais vadītājs:

Dr. habil. med. **Valdis Keris**

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesors **Andrejs Millers**,
Rīgas Stradiņa universitāte (Latvija)

Dr. habil. med. profesors **Igors Aksiks**,
Latvijas Universitāte

Dr. med. profesors **Volodymyr Smolanka**,
Užgorodas Neiroķirurģijas centrs (Ukraina)

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2014. gada 26. februārī plkst. 15.00 Rīgas
Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā,
Dzirčiema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU mājas lapā:
www.rsu.lv

Promocijas darbs veikts ar Eiropas Sociālā fonda projekta “Atbalsts doktorantiem
studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē”
finansiālu atbalstu



Promocijas padomes sekretārs:

Dr. habil. med. profesors **Andrejs Skaģers**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	4
IEVADS	6
Literatūras apskats un tēmas aktualitāte	6
Problēmas nostādne un zinātniskā novitāte.....	7
Darba mērķis.....	8
Darba hipotēzes.....	8
Darba uzdevumi.....	9
Ētiskie aspekti	9
MATERIĀLI UN METODEDES.....	10
REZULTĀTI UN TO ANALĪZE.....	16
Pētījuma retrospektīvās daļas populācijas demogrāfiskais raksturojums	16
Pacientu mirstība viegla un smaga cerebrāla infarkta grupās	17
Pētījuma prospektīvās daļas populācijas demogrāfiskais raksturojums	19
Pacientu grupu klīnisko iznākumu salīdzinājums pēc mirstības, mRS un dzīvildzes rādītājiem	21
Demogrāfisko un klīnisko kritēriju korelācija ar klīnisko iznākumu DKT grupas apakšgrupās	25
Pacientu vecuma korelācija ar klīnisko rezultātu	26
CIT rādītāja korelācija ar klīnisko rezultātu	30
NIHSS rādītāja korelācija ar klīnisko rezultātu	31
DISKUSIJA	33
Retrospektīvā daļa.....	33
Prospektīvā daļa.....	33
SECINĀJUMI.....	45
DARBA NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME.....	46
ORIGINĀLDARBU PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI	47

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Saīsinājums	Skaidrojums latviešu valodā	Skaidrojums angļu/latīņu valodā
ACA	Priekšējā smadzeņu artērija	<i>Arteria cerebri anterior</i>
ACM	Vidējā smadzeņu artērija	<i>Arteria cerebri media</i>
ACP	Mugurējā smadzeņu artērija	<i>Arteria cerebri posterior</i>
AMA	Atjauninātā metaanalīze	Updated metaanalysis
ARS	Absolūtā riska samazināšana	Absolute risk reduction
CI	Cerebrāls infarkts	Cerebral infarct
CIT	Cerebrālā infarkta tilpums	Cerebral infarct volume
DKT	Dekompresijas trepanācija	Decompressive craniectomy
DT	Datortomogrāfija	Computed tomography
GKS	Glāzgovas komas skala	Glasgow Coma Scale
HEB	Hematoencefāliskā barjera	Blood-brain barrier
HT	Hemorāģiskā transformācija	Hemorrhagic transformation
ICH	Intracerebrāla hematoma	Intracerebral hemorrhage
IKS	Intrakraniālais spiediens	Intracranial pressure
ITN	Intensīvās terapijas nodaļa	Intensive Care Unit
MR	Magnētiskā rezonanse	Magnetic resonance
mRS	modificētā Rankina skala	modified Rankin Scale
NIHSS	Nacionālā Veselības Institūta insulta skala	National Institutes of Health stroke scale
OMT	Optimāla medikamentozā terapija	Best medical treatment

OR	Krusteniskā attiecība	Odds ratio
PSKUS	Paula Stradiņa Klīniskā Universitātes slimnīca	Pauls Stradins Clinical University Hospital
RKP	Randomizēti kontrolēti pētījumi	Randomized controlled trials
SAH	Subarahnoidāla hemorāģija	Subarachnoid hemorrhage
SD	Standartdeviācija	Standart deviation
SPS	Smadzeņu perfūzijas spiediens	Cerebral perfusion pressure
TAT	Tilpumu aizņemoša tūska	Space-occupying edema
TI	Ticamības intervāls	Confidence interval
95%TI	95% ticamības intervāls	Confidence interval of 95%
TIL	Tranzitora išēmiska lēkme	Transient ischemic attack

IEVADS

Literatūras apskats un tēmas aktualitāte

Lai gan pēdējās desmitgadēs sasniegts ievērojams ārstēšanas progress, cerebrāls infarkts (CI) joprojām ir viens no biežākajiem nespējas cēloņiem un otrs biežākais nāves cēlonis pasaulē.

Vissmagākā CI forma ir tā saucamais „malignais” vidējās smadzeņu artērijas (ACM) baseina cerebrāls infarkts, kas sastopams apmēram 10% visu išēmisko insultu gadījumos. Tas veidojas, infarktā skarot vismaz 50% no ACM baseina vai sasniedzot vismaz 145 cm³ lielu tilpumu. Infarkta zonā, attīstoties masīvai tūskai, pirmās nedēļas laikā no intrakraniālas hipertensijas un smadzeņu stumbra ķīlēšanās mirst līdz pat 80% pacientu, bet izdzīvojušajiem saglabājas dziļš neiroloģiskais deficīts un nespēja.

Maligna ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumos uz vadlīnijām balstītās standarta un intensīvās terapijas nodaļās pieejamās ārstēšanas metodes nav pierādījušas savu efektivitāti randomizētos, kontrolētos pētījumos (RKP).

Tā kā ar ķirurģiju nesaistītās ārstēšanas metodes nesniedz apmierinošus rezultātus, dekompresijas trepanācija (DKT) tiek piedāvāta kā ķirurģiska alternatīva. Metode pati par sevi nav jauna, taču līdz 20.gadsimta deviņdesmitajiem gadiem tika reti pielietota galvenokārt saistībā ar bažām par veģetatīvā stāvoklī esošu izdzīvotāju skaita pieaugumu. Metodes racionālais pamatojums ir mākslīgi, kompensatori palielināt intrakraniālo telpu, tādējādi novēršot intrakraniālo hipertensiju un smadzeņu stumbra ķīlēšanos. Līdz ar uzlabojumiem intensīvajā terapijā, pēdējo 20 gadu laikā pasaules neirologu un neiroķirurģu sabiedrībā ir atjaunojusies interese par dekompresijas trepanāciju.

Līdz nesenam laikam par DKT potenciālajiem pozitīvajiem efektiem nebija pieejami dati no randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem. Pēdējo gadu laikā ir publicēti četri Eiropā un viena Ķīnā veiktu randomizētu, kontrolētu

pētījumu un to metaanalīžu rezultāti, kuri pārliecinoši pierādīja, ka atlasītā pacientu populācijā (iekļauti pacienti bez būtiskām blakusslimībām) dekompresijas trepanācija ievērojami paaugstina izdzīvošanas iespējas un nodrošina apmierinošu klīnisko iznākumu daļai izdzīvojušo. Tas, vai augstāki izdzīvošanas rādītāji sasniegti uz veģetatīvā stāvoklī esošu izdzīvotāju pieauguma rēķina, joprojām nav pilnībā skaidrs līdz 60 gadiem veco pacientu populācijā, taču par 60 gadiem vecāku pacientu populācijā ir novērota tendence pēc operācijas ievērojami pieaugt galēji smagā stāvoklī esošo izdzīvotāju skaitam.

Lai arī publicētie pētījumi sniedz pārliecinošu vispārīgu informāciju par dekompresijas trepanācijas pozitīvajiem efektiem, joprojām trūkst statistiski ticamu datu un pierādījumu, kas dotu iespēju pamatot dekompresijas trepanācijas izvēli (indikācijas un kontraindikācijas) un prognozēt tās efektivitāti katram konkrētam pacientam.

Problēmas nostādne un zinātniskā novitāte

Maligna ACM baseina cerebrāla infarkta kritiski smago slimnieku ķirurģiska ārstēšana ir sarežģīts klīnisks un organizatorisks uzdevums, kura veikšanai ir nepieciešama kombinēta neiroloģijas, neiroķirurģijas, reanimācijas un citu dienestu iesaiste. Lai noteiktu izmaksu efektīvas ārstēšanas iespējas un būtu iespējams plānot nepieciešamos resursus šādas sarežģītu pacientu plūsmas uzņemšanai, ir nepieciešams veikt aplēses par aptuveno pacientu skaitu, kam potenciāli būtu apsverama šāda veida ārstēšana.

Lai nodrošinātu maksimālo dekompresijas trepanācijas efektivitāti un ierobežotu riskus, ir kritiski svarīga pareiza pacientu atlase operācijas veikšanai. Tādu demogrāfisko un klīnisko kritēriju, kas statistiski ticami ietekmē maligna ACM baseina cerebrāla infarkta ķirurģiskās ārstēšanas

iznākuma prognozi, identifikācija ļautu šaurāk definēt DKT indikācijas un kontrindikācijas.

Darba mērķis

- Retrospektīvā pētījumā noskaidrot ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu daudzumu, kuriem potenciāli būtu apsverama dekompresijas trepanācijas pielietošana.
- Prospektīvā pētījumā, sasniedzot DECIMAL pētījumam līdzvērtīgu maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu skaitu, zinātniski pamatoti noteikt kritērijus ar prognostisko vērtību attiecībā uz klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas pielietošanas.

Darba hipotēzes

- Dekompresijas trepanācija ir potenciāli apsverama 5-10% ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu.
- Pacienta vecums ir demogrāfiskais kritērijs ar prognostisko vērtību attiecībā uz klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas pielietošanas.
- Cerebrālā infarkta tilpums ir klīniskais kritērijs ar prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu.
- NIHSS skalas rādītājs ir klīniskais kritērijs ar prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu.

Darba uzdevumi

Promocijas darbā iztirzātā problemātika, mērķi un hipotēzes ir noteikuši pētījuma uzdevumus:

- Noskaidrot ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu procentuālo daudzumu, kas miruši no smadzeņu stumbra ķīlēšanās un būtu apsverami kandidāti dekompresijas trepanācijas pielietošanai.
- Izvērtēt pacientu vecuma prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu.
- Izvērtēt pacientu cerebrālā infarkta tilpuma prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu.
- Izvērtēt pacientu NIHSS skalas rādītāja prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu.

Ētiskie aspekti

Pētījuma retrospektīvās daļas veikšanai tika saņemta Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Izglītības un zinātnes departamenta atļauja darbam ar arhīva slimību vēsturēm.

Pētījuma prospektīvās daļas veikšanai saņemta Latvijas Neiroķirurgu biedrības Ētikas komitejas atļauja, kā arī Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Ētikas komitejas atļauja.

MATERIĀLI UN METODES

Retrospektīvajā pētījuma daļā iekļauti visi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas pacienti ar galīgo klīnisko diagnozi cerebrāls infarkts ACM baseinā, kuri iestājušies slimnīcā laika periodā no 2010.gada 1.janvāra līdz 2010.gada 31.decembrim.

Ar mērķi noskaidrot cerebrāla infarkta vidējās smadzeņu artērijas baseinā epidemioloģiju, aplēst maligna ACM baseina cerebrāla infarkta biežumu un to pacientu daudzumu, kas būtu potenciāli kandidāti dekompresijas trepanācijas veikšanai, tika analizēti dati no slimību vēsturēm un slimnīcas digitālajā arhīvā esošajiem radioloģiskajiem attēliem. Tika fiksēti sekojoši antropoloģiskie, klīniskie un radioloģiskie dati:

- pacienta vecums;
- dzimums;
- infarkta klīniskās ainas smaguma pakāpe (klasificējot pēc NIHSS skalas);
- radioloģiski pierādījumi par tilpumu aizņemošu tūsku (TAT) infarkta zonā DT vai MR attēlos jebkurā ārstēšanās perioda laikā;
- novērojumi par intrakraniālas hipertensijas klīniskām pazīmēm jebkurā ārstēšanās posmā;
- klīniskais iznākums izrakstoties (dzīvs/miris).

Atkarībā no simptomu smaguma pakāpes visi pacienti tika iedalīti divās grupās:

1. smags ACM baseina cerebrāls infarkts;
2. viegls ACM baseina cerebrāls infarkts.

Vidējās smadzeņu artērijas infarkts tika definēts kā smags, ja NIHSS skalas locekļu motorās funkcijas izvērtējums bija vismaz 7 (vienas

ekstremitātes plēģija un dziļa parēze otrā vienas puses ekstremitātē), slimnīcā iestājoties. Ja motorās funkcijas deficīts bija vieglāks, infarkts tika definēts kā viegls.

Abas pacientu grupas tika sīkāk iedalītas atkarībā no tā, vai bija radioloģiski pierādījumi par TAT infarkta zonā DT vai MRI galvai izmeklējumu attēlos. Par pierādījumu tūskai ar tilpuma efektu tika uzskatīta smadzeņu sānu vēderiņu kompresija ar vai bez smadzeņu vidusstruktūru dislokācijas, ar vai bez bazālo cisternu kompresijas.

Tika noteikta kopējā mirstība, mirstība grupās un apakšgrupās. Mirušajiem nāves cēlonis tika noteikts, pamatojoties uz slimības vēsturu analīzi un radioloģisko attēliem, nepieciešamības gadījumā to atvasinot no slimības vēsturē esošās informācijas.

Prospektīvi tika veikts uz kārtas dizainu balstīts, randomizēts, kontrolēts pētījums, kurā tika iekļauti visi Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas, Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas klīnikas „Gaiļezers” un SIA „Vidzemes slimnīca” iekļaušanas kritērijiem atbilstoši pacienti laika periodā no 2008. līdz 2012.gadam.

Pacientu iekļaušana pētījumā notika atbilstoši šādiem kritērijiem:

- vismaz 18 gadus veci abu dzimumu pārstāvji bez būtiskām blakusslimībām, kas varētu ietekmēt klīnisko gaitu pētījuma periodā;
- maģistrāls cerebrāls infarkts ar tilpuma efektu, kas aizņem vismaz 50% no ACM baseina teritorijas pēc datortomogrāfijas (DT) galvai izmeklējuma rezultātiem, ar vai bez papildus infarkta priekšējās smadzeņu artērijas (ACA) vai mugurējās smadzeņu artērijas (ACP) baseinos ipsilaterāli, vai CIT > 145 cm³ pēc magnētiskās rezonanses (MRI) izmeklējuma rezultātiem;

- pēkšņa attiecīgo klīnisko pazīmju un simptomu attīstība (NIHSS skalas rādītājs ≥ 16);
- laiks no saslimšanas brīža līdz iekļaušanai pētījumā mazāks par 99 stundām;
- nav absolūtu kontraindikāciju DKT veikšanai un pastāv iespēja uzsākt operāciju 99 stundu laikā no saslimšanas sākuma.

Izslēgšanas kritēriji dalībai pētījumā bija:

- modificētās Rankina skalas (mRS) rādītājs ≥ 2 pirms saslimšanas vai jebkāda pacientam esoša blakusslimība, kas varētu ietekmēt klīnisko gaitu un ārstēšanas galaiznākumu;
- Glāzgovas komas skalas (GKS) rādītājs < 6 ;
- zināma koagulopātija vai hemorāģiska diatēze;
- Cerebrāla infarkta hemorāģiska transformācija;
- kontraindikācijas anestēzijai.

Iekļaušanas kritērijiem atbilstošie pacienti tika nejaušināti secīgi, pēc kārtas tos iedalot divās grupās:

- dekompresijas trepanācijas ar optimālu medikamentozo terapiju, grupa (DKT);
- kontroles jeb tikai optimālas medikamentozās terapijas (OMT) grupa.

Pēc iekļaušanas pētījumā abu grupu pacientiem tika fiksēti šādi dati:

- vecums;
- dzimums;
- cerebrālā infarkta puse (labā/kreisā);
- laiks stundās no saslimšanas brīža līdz iekļaušanai pētījumā (OMT grupa), līdz operācijas veikšanai (DKT grupa);
- cerebrālā infarkta tilpums (CIT), kas tika izmērīts atbilstoši formulai $0,5 \times A \times B \times C$, balstoties uz DT vai MRI galvai

izmeklējumu attēliem (ne vecākiem kā 3 stundas pirms operācijas (DKT grupa) vai iekļaušanas pētījumā (OMT grupa), kurā A ir garākais horizontālais infarkta zonas mērījums, B ir garākais perpendikulārais mērījums un C išēmijas garākais vertikālais mērījums centimetros (tika noteikts, summējot to attēlu griezumu biežumus, kuros infarkts bija redzams);

- NIHSS skalas rādītājs;
- GKS rādītājs.

Piekrišana operatīvai ārstēšanai tika saņemta pēc slimnīcā pieņemtā standartprotokola – pacientam vai tā likumīgajiem pārstāvjiem parakstot attiecīgo formu.

Medikamentozā terapija (tai skaitā pēcoperācijas) abām grupām tika veikta vai nu insulta vienības, vai intensīvās terapijas nodaļas (ITN) apstākļos atbilstoši vadlīnijām (pētījuma periodā). Pacientu aprūpe pēchospitālajā etapā notika vai nu mājas, vai nu sociālās aprūpes iestāžu apstākļos.

Lai izvairītos no operācijas veikšanas gadījumos, ja maligna smadzeņu tūska neattīstās, tiem DKT grupas pacientiem, kuriem radioloģiskie izmeklējumi neuzrādīja smadzeņu sānu vēderiņu kompresiju un/vai vidusstruktūru dislokāciju, tika implantēts parenhimatozais IKS monitorēšanas sensors. Dekompresijas trepanācija tika veikta, ja pacientiem bija paaugstināta intrakraniālā spiediena pazīmes radioloģiskajos izmeklējumos un klīniski vai IKS rādītājs virs 25 mmHg vairāk par vienu stundu, neskatoties uz maksimālu medikamentozu terapiju.

Vismaz 12 cm A-P virzienā un 10 cm vertikālā virzienā dekompresijas trepanācija tika veikta, rezicējot daļas no pieres, paura, deniņu un pakauša kauliem cerebrālā infarkta pusē. Papildus tika rezicēts deniņkauls virzienā uz galvaskausa pamatni līdz galvaskausa vidējās bedres pamatnei. Cietais smadzeņu apvalks tika plaši atvērts pa trepanācijas perimetru. Tūskainajām

smadzenēm protrudējot trepanācijas atverē, ar cieto smadzeņu apvalku nepārklātie smadzeņu apvidi tika pārklāti ar sintētisko cieto smadzeņu apvalka aizvietotāju, tādējādi palielinot intradurālo telpu. Smadzeņu vielas rezekcija infarkta zonā netika veikta. Temporālais muskulis un zemāda tika slēgta ar atsevišķām orientējošām šuvēm, ādas lēveris slēgts, sašujot ar nepārtrauktu šuvi.

Klīniskais iznākums tika izvērtēts 6 un 12 mēnešus pēc saslīmšanas. Kā primārais rezultāts tika noteikta kopējā mirstība un klīniskais iznākums, kas atbilstoši mRS skalai tika klasificēts kā apmierinošs (mRS 0-4) un neapmierinošs (mRS 5-6).

Tika veikta DKT grupas apakšgrupu analīze. Apakšgrupas tika definētas atkarībā no sekojošiem kritērijiem:

- vecums (līdz 60 gadiem un 61 vai vairāk gadi);
- CIT (līdz 390 cm³ un 391 cm³ vai vairāk);
- NIHSS rādītājs (līdz 24 un 25 vai vairāk).

Kā sekundārais rezultāts tika izvērtēta katra no iepriekšminēto kritēriju ietekme uz klīnisko iznākumu.

Mīrušajiem pacientiem abās grupās tika noteikts dzīves ilgums dienās no saslīmšanas brīža līdz nāvei.

Lai neietekmētu operēto un izdzīvojušo pacientu klīniskā iznākuma izvērtēšanu ar papildus operācijas iespējamām komplikācijām, dekompresijas trepanācijas kaula lēvers izdzīvojušiem pacientiem līdz apsekošanas laika beigām netika replantēts.

Datu apstrāde un statistiskā analīze tika veikta ar „Statistical Package for the Social Sciences” (SPSS) programmas 20.0 versiju un Microsoft Excel 2010 programmatūru. Rezultāti tika definēti kā statistiski ticami, ja p-vērtība bija mazāka par 0,05.

Sadalījuma normalitātes pārbaudei tika izmantots Šapiro-Vilksa W tests (*Shapiro-Wilk W test*) vai Kalmogorova-Smirnova tests.

Ar loģistiskās regresijas analīzi tika izvērtēta pacientu vecuma saistība ar mirstību un klīnisko iznākumu. Pēcooperācijas mirstības un klīniskā iznākuma prognozēšanas modeļa izveidei izmantoti no loģistiskās regresijas analīzes iegūtie koeficienti. Divu salīdzināmo grupu robežvērtības noteikšanai izmantotas ROC (Receiver Operating Characteristic) līknes. ROC līkņu analīzi uzsāka lietot 2. Pasaules kara laikā, lai novērtētu ienaidnieka lidmašīnas parādīšanās varbūtību uz radara ekrāna, un 1970. gadā šo līkņu analīzi atzina par nozīmīgu arī medicīnas diagnostisko testu veikšanā, jo tā sniedz informāciju par divu pazīmju datu sadalījumu robežvērtības jutību un specifiskumu. Lai raksturotu robežvērtības kvalitāti, tika izmantots laukums zem līknes (*AUC - area under curve* no angļu val.) un tās 95% ticamības intervāls.

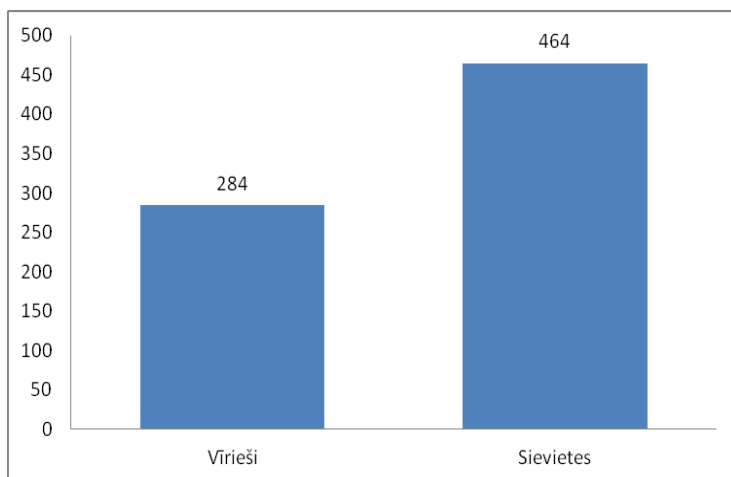
Dzīvildzes analīze tika veikta ar Kaplana-Meijera metodi. Dzīvildzes līknes tika salīdzinātas ar log-ranga testu (*log-rank test*). Kaplana-Meijera metode ir veids, kā attēlot dzīvildzes funkciju: tā attēlo izdzīvošanas funkciju tieši no nepārtrauktas izdzīvošanas vai miršanas notikumiem, proti, tā nav atkarīga no konkrētiem laika intervāliem (pretēji mirstības tabulām, kas attēlo izdzīvošanu konkrētos laika intervālos). (54)

Grupu parametrisko lielumu salīdzināšana tika veikta ar t -testu, savukārt neparametrisko lielumu salīdzināšana ar Pīrsona hī kvadrāta testu (χ^2) vai nelielu grupu (<5) gadījumos ar Fišera eksakto testu. Centrālās tendences raksturlielumu salīdzināšanai izmantota neparametriskā metode – abu grupu mirušajiem pacientiem dzīves ilgums no saslimšanas brīža līdz nāvei tika salīdzināts ar Mann-Whitney U testu. Lēvena tests tika izmantots, lai salīdzinātu vecuma dispersijas perspektīvās daļas vīriešu un sieviešu grupās.

REZULTĀTI UN TO ANALĪZE

Pētījuma retrospektīvās daļas populācijas demogrāfiskais raksturojums

Kopumā retrospektīvajā pētījumā tika iekļauti 748 vidējās smadzeņu artērijas cerebrāla infarkta pacienti ar vidējo vecumu 73,9 gadi (minimālais vecums 37 gadi, maksimālais vecums 97 gadi), no tiem 464 (62%) bija sievietes. Dzimumu proporcijas grafiski attēlotas 1. attēlā.



1. att. Dzimumu proporcijas retrospektīvajā pētījumā

Sieviešu īpatsvars bija statistiski ticami augstāks nekā vīriešu ($p < 0,05$). Aptuvenas proporcijas starp vīriešiem un sievietēm dotajā laika periodā bija attiecīgi 1:1,6.

Kopējā mirstība bija 12,56%.

Pacientu mirstība viegla un smaga cerebrāla infarkta grupās

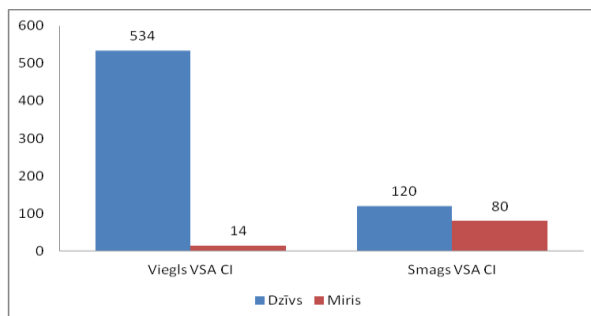
Viegla cerebrāla infarkta grupā tika iekļauti 548 (73,26%) pacienti ar 2,6% (n=14) mirstību, savukārt smaga cerebrāla infarkta grupā iekļauti 200 (26,74%) pacienti ar 40,0% (n=80) mirstību. Mirstība statistiski ticami (Fišera tests, $p < 0,05$) ir zemāka viegla ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā. Pacientu grupu mirstības salīdzinājums ir parādīts 1. tabulā un 2. attēlā.

1. tabula

Pacientu mirstības salīdzinājums viegla un smaga cerebrāla infarkta grupās

	Viegls ACM CI	Smags ACM CI	P vērtība
Dzīvs	97,44%	160%	p=0,0001
Miris	2,56%	40%	
Kopā	100%	100%	

Vieglā ACM baseina cerebrālā infarkta grupā izdzīvotāju skaits daudzkārt pārsniedza mirušo skaitu, turpretī smaga cerebrāla infarkta grupā starpība starp izdzīvojušo un mirušo pacientu daudzumu bija ievērojami mazāka. Skatīt 2. attēlu.



2. att. Mirstības proporcijas viegla un smaga ACM baseina CI grupās

Viegla ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā 22 gadījumos (4,01%) tika konstatēti radioloģiski pierādījumi par išēmiju ar tilpumu aizņemošu tūsku (TAT), neviens no šiem pacientiem nenomira. Pārējiem 526 (95,99%) pacientiem netika konstatēti pierādījumi par TAT, tomēr šajā grupā nomira 14 (2,56%) pacientu, no kuriem lielākā daļa (n=9) mira no ne-neiroloģiskām komplikācijām un vēl 5 pacientu precīzu nāves iemeslu konstatēt neizdevās.

Kopējā mirstība smaga ACM baseina cerebrāla infarkta grupā sastādīja 40% (n=80). Pierādījumi par TAT konstatēti 97 gadījumos ar 51,5% (n=50) mirstību. Smaga ACM baseina cerebrāla infarkta apakšgrupā ar radioloģiski pierādītu TAT mirstība bija statistiski ticami (Fišera tests, $p < 0,05$) augstāka par smaga ACM baseina cerebrāla infarkta apakšgrupu bez TAT pierādījumiem.

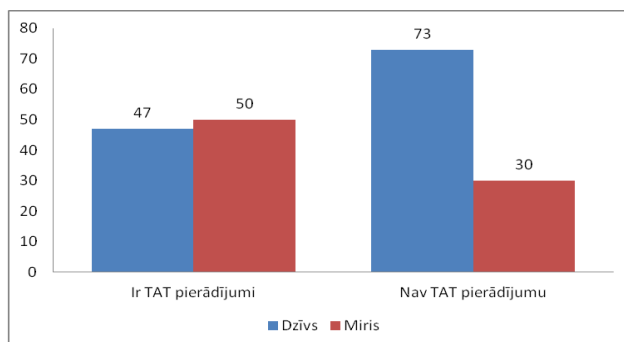
Smaga insulta apakšgrupā tika konstatēta statistiski ticama (Fišera tests, $p < 0,05$) TAT radioloģisko pierādījumu saistība ar mirstību, turpretī viegla ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā šāda sakarība netika novērota. Mirstības sadalījums atkarībā no tā, vai ir/nav iegūti radioloģiski pierādījumi par tūsku ar tilpuma efektu infarkta zonā, ir attēlots 2.tabulā.

2. tabula

TAT un mirstības saistība smaga un viegla ACM baseina cerebrāla infarkta grupās

		Ir TAT pierādījumi	Nav TAT pierādījumi	p vērtība
Viegls CI	dzīvs	22	512	p=1
	miris	0	14	
Smags CI	dzīvs	47	73	p=0,0015
	miris	50	30	

Smaga ACM baseina cerebrāla infarkta apakšgrupās atkarībā no fakta, vai radioloģiski ir/nav konstatēta tūska ar tilpuma efektu mirstības proporcijas būtiski atšķirās. Gadījumā, ja ir pierādījumi par tūska, mirstības rādītājs pārsniedz izdzīvošanas rādītāju, turpretī gadījumos, kad tūska netika konstatēta, izdzīvotāju skaits būtiski pārsniedz mirušo pacientu skaitu, skatīt 3.attēlu.



3. att. Mirstības proporcijas smaga ACM baseina cerebrāla infarkta apakšgrupās atkarībā no tā vai ir/nav iegūti radioloģiski pierādījumi par TAT

Slimības vēsturu analīze liecina, ka 49 no 50 pacientiem smaga ACM baseina cerebrāla infarkta apakšgrupā ar radioloģiskiem TAT pierādījumiem mira dēļ smadzeņu stumbra ķīlēšanās. Pārējos 103 smaga ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumos, kuros radioloģiski pierādījumi par TAT netika iegūti, nomira 29,1% (n=30) pacientu. Tātad kopsummā, smaga ACM baseina cerebrālā infarkta grupā bija miruši 49 pacienti (jeb 6,6% no visu pacientu kopskaita) ar TAT pierādījumiem un atbilstošu klīnisko ainu dinamikā.

Pētījuma prospektīvās daļas populācijas demogrāfiskais raksturojums

Kopskaitā laika periodā no 2008. līdz 2012 gadam, pētījuma prospektīvajā daļā tika iekļauti 44 pacienti. Pacientu vidējais vecums bija 59,6 gadi (standartdeviācija (SD) 7,64. Minimālais vecums 41 gads, maksimālais 74

gadi, vecumu amplitūda ir 33 gadi. Modālais vecums ir 53 gadi, vecumu mediāna ir 60 gadi, tātad vecumā no 41 gada līdz 60 gadiem bija 50% pacientu. Pacientu vecumu asimetrijas koeficients ir -0,33, tātad sadalījums ar negatīvu, jeb kreiso asimetriju, bet ekscesa koeficients ir -0,36. Balstoties uz Šapiro-Vilksa testu, secināts, ka pacientu vecumu sadalījums atbilst normālsadalījumam ($p=0,67$).

Pēc pamata demogrāfiskajiem un klīniskajiem parametriem abas pētījuma grupas statistiski neatšķiras. Pacientu grupu pamatraksturojumu skatīt 3. tabulā.

3.tabula

Pacientu grupu pamatraksturojums

		OMT (n=22)	DKT (n=22)	p vērtība
Dzimums	Vīriešu	10	14	p=0,36
	Sieviešu	12	8	
Vecums	Vidējais±SD	61,7±7,3	57,5±7,5	p=0,07
	Amplitūda	49-74	41-68	
Puslode	Dominantā	11	11	p=1
	Nedominantā	11	11	
CIT, cm ³	Vidējais±SD	381,9±128,2	388±130,7	p=0,88
	Amplitūda	145-731	150-623	
NIHSS skalas rādītājs uz pētījumā iekļaušanas brīdī	Vidējais±SD	21±3	22±3,3	p=0,18
	Amplitūda	16-29	16-28	
Laiks no saslimšanas brīža līdz operācijai (DKT)	Vidējais±SD	-	30,8±20,6	
	Amplitūda	-	8-99	

Pacientu grupu klīnisko iznākumu salīdzinājums pēc mirstības, mRS un dzīvildzes rādītājiem

Ķirurģija uzrādīja ievērojamu, statistiski ticamu ($p < 0,05$) dzīvību glābjošu efektu – DKT grupā izdzīvojušo skaits bija 40,9% ($n=9$) pēc 6 mēnešiem un 36,4% ($n=8$), pēc 12 mēnešiem no saslimšanas brīža (neviens no izdzīvotājiem nebija vecāks par 60 gadiem), turpretī OMT grupā izdzīvoja tikai 4,5% pacientu ($n=1$) pēc 6 un 12 mēnešiem attiecīgi. Detalizētas ziņas par abu grupu 6 un 12 mēnešu mirstību skat. 4. tabulā.

4. tabula

6 un 12 mēnešu mirstība OMT un DKT grupās

		OMT	DKT	p vērtība
Mirstība pēc 6 mēnešiem	dzīvs	4,5%	40,9%	p=0,0093
	miris	95,5%	59,1%	
Mirstība pēc 12 mēnešiem	dzīvs	4,5%	36,4%	p=0,021
	miris	95,5%	63,6%	

Izdzīvojušo skaits ar apmierinošu klīnisko iznākumu (mRS 0-4) arīdzan statistiski ticami ($p < 0,05$) atšķīrās starp grupām par labu ķirurģijai – 36,4% ($n=8$) pēc 6 mēnešiem un 31,8% ($n=7$) pēc 12 mēnešiem ķirurģijas grupā, pret 4,5% ($n=1$) pēc 6 un 12 mēnešiem medikamentozās terapijas grupā. Detalizētas ziņas par abu grupu 6 un 12 mēnešu rezultātiem atkarībā no apmierinoša/neapmierinoša klīniskā iznākuma skat. 5. tabulā.

6 un 12 mēnešu klīniskais iznākums OMT un DKT grupās

		OMT	DKT	p vērtība
Klīniskais iznākums pēc 6 mēnešiem	apmierinošs (mRS 0-4)	4,5%	36,4%	p=0,021
	neapmierinošs (mRS 5-6)	95,5%	63,6%	
Klīniskais iznākums pēc 12 mēnešiem	apmierinošs (mRS 0-4)	4,5%	31,8%	p=0,0459
	neapmierinošs (mRS 5-6)	95,5%	68,2%	

Lielākai daļai DKT grupā izdzīvojušo pacientu tika novērots apmierinošs klīniskais iznākums. Vienīgais OMT grupā izdzīvojušais pacients vienu gadu pēc saslimšanas bija ar mRS rādītāju 4. Detalizētas ziņas par klīnisko iznākumu, izteiktu mRS abās grupās skatīt 6. un 7. tabulā.

Klīniskā iznākuma sadalījums mRS skalā pēc 6 mēnešiem

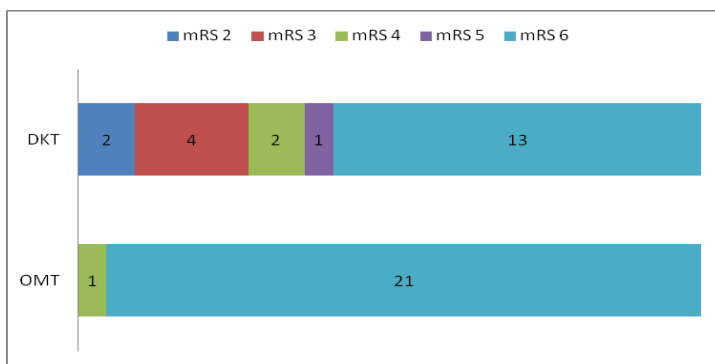
	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	mRS 6	Kopā
OMT			1 (4,5%)		21 (95,5%)	22
DKT	2 (9,1%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	13 (59,1%)	22

Klīniskais iznākuma sadalījums mRS skalā pēc 12 mēnešiem

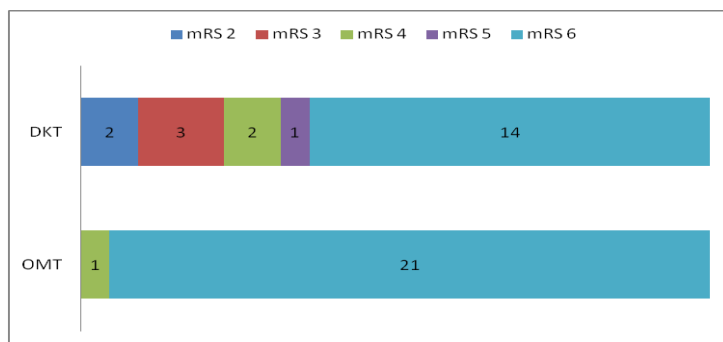
	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	mRS 6	Kopā
OMT			1 (4,5%)		21 (95,5%)	22
DKT	2 (9,1%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	14 (63,6%)	22

Kopumā mirušie pacienti abās pētījuma pamatgrupās sastāda lielāko proporciju, tomēr sešus mēnešus no saslimšanas brīža optimālās medikamentozās terapijas grupā vērojams tikai viens pacients ar apmierinošu klīnisko iznākumu, savukārt dekompresijas trepanācijas grupā ir astoņi tādi pacienti.

Kā redzams, operācijas radītais augstākais izdzīvošanas rādītājs daļēji notiek uz galēji smagā funkcionālā stāvoklī esošu (mRS 5) izdzīvotāju rēķina (n=1), pacientu klīniskā iznākuma proporcionālo sadalījumu skatīt 4. un 5. attēlos.



4. att. Klīniskā iznākuma proporcionāls sadalījums atkarībā no mRS abās grupās pēc 6 mēnešiem



5. att. Klīniskā iznākuma proporcionāls sadalījums atkarībā no mRS abās grupās pēc 12 mēnešiem

Kopumā parenhimatozais IKS sensors tika implantēts trijiem DKT grupā iekļautiem pacientiem. Vienam no šiem pacientiem neattīstījās paaugstināta IKS klīniskās un radioloģiskās pazīmes, tāpēc operācija netika veikta. Tā kā sākotnēji pacients tika iekļauts DKT grupā, pacients tika turpmāk novērots izolēti no abām pētījuma pamatgrupām un viņš izdzīvoja ar apmierinošu klīnisko iznākumu (mRS 2) pēc viena gada.

Pētījuma izdarīšanas laikā bija vēl 3 pacienti, kuriem tika veikta dekompresijas trepanācija, taču pētījumā tie netika iekļauti sakarā ar apstākli, ka operācija tika veikta novēloti – vairāk kā 99 stundas no saslimšanas sākuma. Nevieni no šiem pacientiem neizdzīvoja.

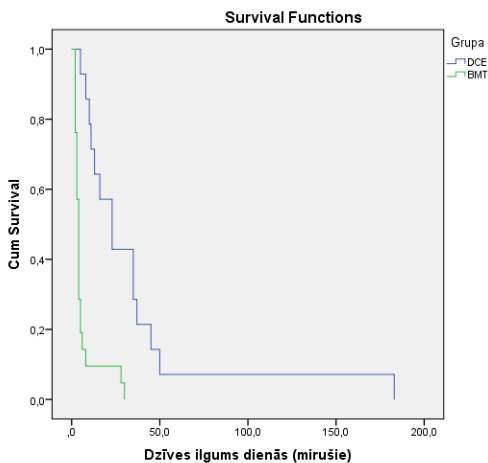
Diviem pacientiem (9,1%) DKT grupā attīstījās simptomātiskas epidurālas hematomas, kas bija par iemeslu atkārtotai operācijai. Viens pacients mira no minētās epidurālās hematomas 16. dienā pēc saslimšanas (pirms hematomas attīstības pacients bija pilnā samaņā, 15 balles pēc GKS), otra pacienta stāvoklis pēc atkārtotās operācijas uzlabojās (12 balles pēc GKS), taču 50.dienā pacients nomira no atkārtota cerebrāla infarkta.

Likvoreja un citas ķirurģiskas komplikācijas netika novērotas.

Abu grupu mirušajiem pacientiem vidējais dzīvildzes laiks no saslimšanas brīža līdz nāvei bija 6,09 dienas (95%TI: 2,77 līdz 9,41) OMT grupā, savukārt DKT grupā 35,28 dienas (95%TI: 11,77 līdz 58,80). Vairākums nāves gadījumu OMT grupā bija saistīti ar smadzeņu stumbra noķīlēšanos, savukārt DKT grupā ar cerebrāla infarkta sekundārām komplikācijām (kā, piemēram, pneimonija, letāla plaušu trombembolija, izgulējumi u.c.), kas attīstījušās uz vispārējā smagā stāvokļa fona.

Balstoties uz Manna-Vitnija testu, secināts, ka vidējais dzīves ilgums abām grupām ir statistiski ticami atšķirīgs ($p < 0,001$).

Balstoties uz Kaplana-Meijera dzīvildzes analīzi, secināts, ka dzīvildzes līknes abām grupām (OMT un DKT) statistiski ticami atšķirās (Log-rank tests, $p < 0,001$), skatīt 6. attēlu.



6. att. Mirušo pacientu salīdzinājums grupās pēc dzīves ilguma dienās (Log-rank tests)

Demogrāfisko un klīnisko kritēriju korelācija ar klīnisko iznākumu DKT grupas apakšgrupās

Tika veikta triju iepriekš definēto DKT apakšgrupu analīze:

- 1) Pacientu vecuma ietekme uz klīnisko iznākumu;
- 2) CIT rādītāja ietekme uz klīnisko iznākumu;
- 3) NIHSS rādītāja ietekme uz klīnisko iznākumu.

Detalizēta apakšgrupu rādītāju ietekme uz klīnisko rezultātu analizēta nākamajās apakšnodaļās.

Pacientu vecuma korelācija ar klīnisko rezultātu

Vecums līdz 60 gadiem ir saistīts ar zemāku mirstību sasniedzot statistisku ticamību ($p < 0,05$). Astoņi (61,5%) no trīspadsmit pacientiem izdzīvoja DKT pacientu apakšgrupā līdz 60 gadu vecumam pēc 6 un 12 mēnešiem, turpretī pēc 6 mēnešiem tika novērots tikai viens par 60 gadiem vecāks izdzīvotājs, bet pēc 12 mēnešiem vairs nebija neviena izdzīvojuša par 60 gadiem vecāka pacienta. Mirstība atkarībā no vecuma apakšgrupas detalizēti atainota 8. tabulā.

8. tabula

Mirstība DKT apakšgrupās atkarībā no vecuma

		Vecums \leq 60g	Vecums \geq 61g	p vērtība
6 mēnešu mirstība	dzīvs	61,5%	11,1%	p=0,03
	miris	38,5%	88,9%	
12 mēnešu mirstība	dzīvs	61,5%	0%	p=0,006
	miris	38,5%	100%	

Apmierinošs klīniskais iznākums tika novērots 7 (53,8%) pēc 6 un 12 mēnešiem jaunākajā pacientu apakšgrupā pret 1 (11,1%) vecākajā pacientu apakšgrupā pēc 6 mēnešiem un 0 (0%) pēc 12 mēnešiem no saslimšanas sākuma, sasniedzot statistisku ticamību ($p < 0,05$). Klīniskais iznākums atkarībā no vecuma apakšgrupas detalizēti atainots 9. tabulā.

Klīniskais iznākums DKT apakšgrupās atkarībā no vecuma

		Vecums≤60g	Vecums≥61g	p vērtība
6 mēnešu klīniskais iznākums	apmierinošs (mRS 0-4)	53,8%	11,1%	p=0,074
	neapmierinošs (mRS 5-6)	46,2%	88,9%	
12 mēnešu klīniskais iznākums	apmierinošs (mRS 0-4)	53,8%	0%	p=0,017
	neapmierinošs (mRS 5-6)	46,2%	100%	

Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, secināts, ka starp mirstību un vecumu pastāv šāds vienādojums ar mainīgajiem (skat. tabula Nr. 10.).

$$\text{mirstības varbūtība} = \frac{e^{-12,81+0,22 \cdot \text{vecums}}}{1+e^{-12,81+0,22 \cdot \text{vecums}}} \quad (1)$$

$$e=2,71$$

10. tabula

Mainīgie vecuma un mirstības varbūtības modeļa vienādojumā

	Regresijas koeficients	Standart klūda	Walda koeficients	Brīvības pakāpju skaits	p vērtība	Izredžu attiecība	95% ticamības intervāls	
							Zemākais	Augstākais
Vecums	,228	,097	5,489	1	,019	1,256	1,038	1,519
Konstante	-12,313	5,479	5,050	1	,025	,000		

Tātad, vecumam palielinoties par vienu gadu, risks letālam iznākumam palielinās 1,26 reizes (95%TI: 1,03 līdz 1,51).

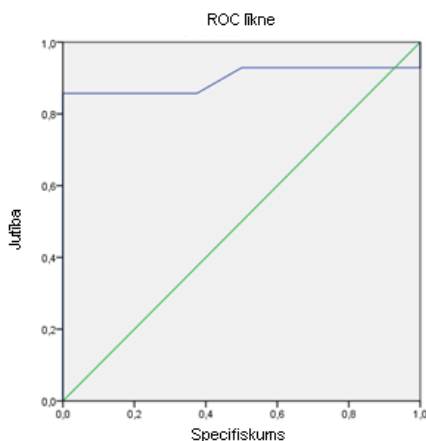
Ar izveidoto modeli, pie robežvērtības 0,5 var prognozēt pacientu iznākumu pēc operācijas (dzīvs/miris) ar ticamību 77%. Nagelkerke $R^2=0,45$. Skatīt tabulu Nr.11.

11. tabula

Loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja pie robežvērtības 0,5

Novērotie		Paredzētie		
		mirstība		paredzēšanas precizitāte procentos
		dzīvs	miris	
Mirstība	dzīvs	5	3	62,5
	miris	2	12	85,7
vidēji				77,3

Lai noteiktu precīzāku robežvērtību mirstības paredzēšanai, loģistiskās regresijas analīzē tika izmantota ROC līknes analīze, ar kuras palīdzību noteica, ka tā ir 0,7 pie jutības 0,85, specifitātes 100 (AUC=0,9; $p<0,001$), lūdzu skatīt attēlu Nr.7.



7. att. Loģistiskās regresijas robežvērtības noteikšanas analīzes ROC līkne

Tabulā Nr.12 attēlota loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja. Kā redzams, robežvērtība 0,7, ko ieguva no ROC liknes analīzes, sniedz daudz precīzāku mirstības prognozēšanas iespēju. Ar izveidoto modeli var paredzēt pacientu iznākumu pēc operācijas (dzīvs/miris) ar ticamību 91%.

12. tabula

Loģistiskās regresijas analīzes paredzēšanas iespēja pie robežvērtības 0,7

Novērotie		Paredzētie		
		mirstība		paredzēšanas precizitāte procentos
		dzīvs	miris	
Mirstība	dzīvs	8	0	100,0
	miris	2	12	85,7
vidēji				90,9

Izmantojot loģistiskās regresijas analīzi, secināts, ka starp vecumu un neapmierinošu klīnisko iznākumu pastāv sekojošs vienādojums ar mainīgajiem (skat. tabula Nr.13.).

$$\text{nelabvēlīga iznākuma varbūtība} = \frac{e^{-12,18+0,23 \cdot \text{vecums}}}{1 + e^{-12,18+0,23 \cdot \text{vecums}}} \quad (2)$$

$$e=2,71$$

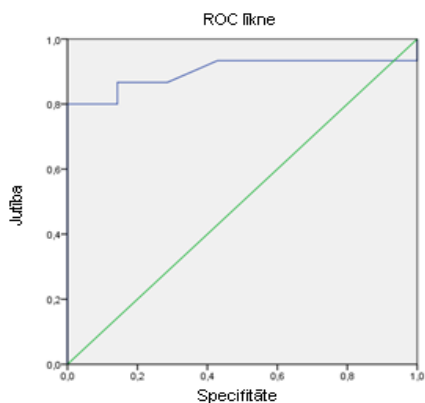
13. tabula

Mainīgie vecuma un neapmierinoša klīniskā iznākuma varbūtības modeļa vienādojumā

	Regresijas koeficients	Standart kļūda	Walda koeficients	Brīvības pakāpju skaits	p vērtība	Izredžu attiecība	95% ticamības intervāls	
							Zemākais	Augstākais
Vecums	,231	,100	5,366	1	,021	1,260	1,036	1,532
Konstante	-12,180	5,533	4,846	1	,028	,000		

Tātad vecumam palielinoties par 1 gadu, neapmierinoša klīniskā iznākuma risks pēc operācijas palielinās 1,26 reizes (95% TI: 1,03 līdz 1,53). Ar izveidoto modeli var paredzēt kopā 82% pacientu iznākumus (pie robežvērtības 0,5).

Lai noteiktu precīzāku robežvērtību apmierinošam/neapmierinošam iznākumam loģistiskās regresijas analīzē, tika izmantota ROC līknes analīze, ar kuras palīdzību noteica, ka tā ir 0,7 pie jutības 80%, specifitātes 86%, (AUC=0,9; $p < 0,001$). Skat. attēlu Nr.8.



8. att. Loģistiskās regresijas robežvērtības noteikšanas analīzes ROC līkne

CIT rādītāja korelācija ar klīnisko rezultātu

$CIT \leq 390 \text{ cm}^3$ ir statistiski ticami saistīts zemāku mirstību ($p < 0,05$). DKT apakšgrupā pacientiem ar $CIT \leq 390 \text{ cm}^3$ ($n=12$) pēc sešiem mēnešiem izdzīvoja 8 (66,7%) un pēc divpadsmit mēnešiem 7 (58,3%) pacienti, turpretī apakšgrupā ar $CIT \geq 390 \text{ cm}^3$ ($n=10$) pēc sešiem un divpadsmit mēnešiem izdzīvoja tikai viens (10%) pacients. Viņam tika novērots neapmierinošs klīniskais iznākums (mRS 5) pēc sešiem un divpadsmit mēnešiem, skatīt 14. tabulu.

Mirstība DKT apakšgrupās atkarībā no CIT

		CIT \leq 390 cm ³	CIT \geq 390 cm ³	p vērtība
6 mēnešu mirstība	dzīvs	66,7%	10%	p=0,01
	miris	33,3%	90%	
12 mēnešu mirstība	dzīvs	58,3%	10%	p=0,03
	miris	41,7%	90%	

CIT \leq 390 cm³ ir statistiski ticami saistīts ar apmierinošu klīnisko iznākumu (p<0,05). DKT apakšgrupā pacientiem ar CIT \leq 390 cm³ (n=12) pēc sešiem mēnešiem apmierinošs klīniskais iznākums tika novērots 8 (66,7%) un pēc 12 mēnešiem 7 (58,3%) pacientiem, turpretī apakšgrupā ar CIT \geq 390 cm³ (n=10) pēc 6 un 12 mēnešiem pacienti ar apmierinošu klīnisko iznākumu netika novēroti.

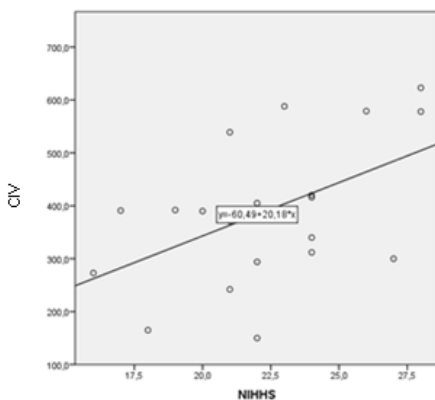
Klīniskais iznākums DKT apakšgrupās atkarībā no CIT

		CIT \leq 390 cm ³	CIT \geq 390 cm ³	p vērtība
6 mēnešu klīniskais iznākums	apmierinošs (mRS 0-4)	66,7%	0%	p=0,0017
	neapmierinošs (mRS 5-6)	33,3%	100%	
12 mēnešu klīniskais iznākums	apmierinošs (mRS 0-4)	58,3%	0%	p=0,0053
	neapmierinošs (mRS 5-6)	41,7%	100%	

NIHSS rādītāja korelācija ar klīnisko rezultātu

DKT pacientu apakšgrupa ar NIHSS skalas rādītāju ≤ 24 ($n=18$) salīdzinot ar ar apakšgrupu $\text{NIHSS} \geq 25$ ($n=4$) neuzrādīja statistiski ticamu prognostisko vērtību ne attiecībā mirstību, ne attiecībā uz klīnisko iznākumu pēc dekompresijas operācijas ($p > 0,05$).

Balstoties uz Spīrmena korelāciju koeficienta analīzi, secināts, ka starp cerebrālā infarkta tilpumu (CIT) un NIHSS pastāv vidēja, pozitīva un statistiski ticama korelācija ($r_s = 0,42$; $p < 0,05$). Tātad palielinoties NIHSS skalas rādītājam, palielinās arī CIT, skat. 9. attēlu.



9. att. CIT un NIHSS rādītāju korelācija

DISKUSIJA

Retrospektīvā daļa

Pēc starptautiski pieejamas literatūras datiem ir zināms, ka mirstība no maligna vidējās smadzeņu artērijas (ACM) baseina cerebrāla infarkta sasniedz līdz pat 80%. Mirstības sadalījums maligna ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā ir bimodāls – agrīnais mirstības „pīķis” pirmajās 3-6 dienās no saslimšanas sākuma (nāves cēlonis šajā gadījumā ir smadzeņu stumbra transtentoriāla ķīlēšanās) un vēlīnais mirstības „pīķis” otrās un trešās nedēļas laikā no saslimšanas sākuma (kā rezultāts ne-neiroloģiskām komplikācijām, kas attīstījušās uz ļoti smagā vispārējā stāvokļa fona-pneimonija, miokarda infarkts, sirds mazspēja, izgulējumi u.c.). Literatūrā nav precīzi iztirzāts jautājums, kāda daļa no mirušiem maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem mirst no smadzeņu stumbra ķīlēšanās un kādā daļa pacientu savukārt mirst no sekundārām komplikācijām. Sekundāro komplikāciju attīstība, iespējams, daļēji izskaidro jautājumu, kāpēc pēc dekompresijas operācijas (kā dzīvību glābjošas procedūras) joprojām saglabājas aptuveni 20% mirstība. Šī pētījuma retrospektīvajā daļā netika analizēta pierādīta maligna ACM baseina cerebrāla infarkta mirstība, bet gan tika mēģināts aplēst to pacientu daudzumu, kuriem ir augsts fatālas intrakraniālas hipertensijas attīstības risks, un kuri savukārt būtu teorētiski kandidāti dekompresijas operācijai. Kopējā mirstība smaga ACM baseina cerebrāla infarkta grupā sastādīja 40% (n=80), no kuriem 49 pacienti nomira no smadzeņu stumbra ķīlēšanās - par to liecina radioloģiskie izmeklējumi, kuros fiksēta tūskas zona ar tilpuma efektu un atbilstoša klīniskā aina, kas novērtēta dinamikā. Četrdesmit deviņi no smadzeņu stumbra ķīlēšanās nomirušie pacienti sastāda 6,6% no visiem cerebrālā infarkta ACM baseinā pacientiem.

Tādējādi mūsu rezultāti visai precīzi atbilst pasaules literatūras datiem, ka maligna ACM baseina cerebrāla infarkta biežums ir aptuveni 10% no visiem ACM baseina cerebrāliem infarktiem ar 70-80% mirstību.

Smaga ACM baseina cerebrāla infarkta grupā, to pacientu starpā, kuriem netika konstatēti radioloģiski pierādījumi par tilpumu aizņemošu tūsku, bija 30 miruši. Atbilstoši Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā pieņemtajai praksei, slimnīcā iestājoties pacientam ar pēkšņi attīstījušos fokālo neiroloģisko simptomātiku, DT galvai izmeklējums tiek veikts ar mērķi izslēgt spontānas intracerebrālas hematomas (ICH) diagnozi, un, ja tā izslēgta, atkārtots DT galvai izmeklējums visbiežāk netiek veikts. Ņemot vērā, ka smadzeņu tūska visbiežāk attīstās 48-72 stundu laikā pēc saslimšanas sākuma, bet DT galvai izmeklējums tiek veikts, pacientam iestājoties slimnīcā, kas nospiedošā vairumā gadījumu ir īsi pēc saslimšanas, ir viegli izkaidrojams lielais pacientu daudzums smaga ACM baseina cerebrāla infarkta grupā, kuriem radioloģiski smadzeņu tūskas simptomi netika novēroti, taču slimības vēsturu analīze liecina, ka tie ar lielu ticamību nomira no smadzeņu stumbra ķīlēšanās. Jāsecina, ka šiem pacientiem fatāla smadzeņu tūska attīstījās vēlāk, nekā tika veikts DT galvai izmeklējums, tāpēc netika gūti radioloģiski tilpuma aizņemošas tūskas (TAT) pierādījumi. Tādējādi, iespējams, no smadzeņu fatālas intrakraniālas hipertensijas mirušo skaits ir vēl lielāks, kā izdevies pierādīt mūsu pētījumā.

Neskatoties uz faktu, ka CI simptomu smaguma pakāpe ne vienmēr ir ekvivalenta CIT, ir labi zināms, ka viens no visbiežāk identificētajiem klīniskajiem nāves riska faktoriem (no smadzeņu stumbra noķīlēšanās) pēc ACM baseina cerebrāla infarkta ir augsta sākotnējā NIHSS skalas punktu summa (skalā motoro funkciju izvērtējums veido lielu daļu no punktiem). Visos RKP, kas fokusējas uz maligna ACM baseina cerebrāla infarkta ķirurģisko ārstēšanu, gandrīz vienīgais klīniskais iekļaušanas kritērijs ir cerebrālam infarktā atbilstoša fokālā neiroloģiskā simptomātika ar augstu sākotnējo

NIHSS skalas punktu summu. Mūsu pētījumā iegūtais rezultāts liecina, ka pacientiem ar smagāku klīnisko ainu pēc NIHSS skalas ekstremitāšu motorās funkcijas izvērtējuma ir statistiski augstāks nāves risks. Atradne norāda, ka dziļāks neiroloģiskais defekts liecina par plašāku cerebrālā infarkta zonu, līdz ar to arī par lielāku iespēju attīstīties fatālai smadzeņu tūskai. Šis apstāklis izskaidro augsto korelāciju starp simptomu smagumu un mirstību mūsu pētījuma retrospektīvās daļas smaga ACM baseina CI grupā. Smaga insulta apakšgrupā tika konstatēta statistiski ticama (Fišera tests, $p < 0,05$) TAT radioloģisko pierādījumu saistība ar mirstību, turpretī viegla ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā šāda sakarība netika novērota, kas savukārt atkārtoti apstiprina dziļāka neiroloģiskā defekta saistību ar plašāku cerebrālā infarkta zonu un lielākām iespējām attīstīties fatālai smadzeņu tūskai.

Prospektīvā daļa

Pēc desmitiem gadu ilgušas neskaidrības jautājumā, vai dekompresijas operācija ir veicama pacientiem ar malignu ACM baseina cerebrālu infarktu, pašreiz ir pilnībā skaidrs, ka daļai pacientu (selektīvi atlasītiem) dekompresijas operācija ir ļoti efektīva, gan attiecībā uz izdzīvošanas pieaugumu, gan attiecībā uz apmierinošu klīnisko iznākumu. Pateicoties gūtajiem pierādījumiem no veiktajiem RKP, jautājums ir mainījies – tas vairs nav par to, vai operācija ir jāveic, bet gan par to, kādiem tieši pacientiem ir jāveic, lai sasniegtu maksimālo efektu un ierobežotu riskus. Citiem vārdiem sakot, kā atšķirt tos pacientus, kuriem DKT sniegs labumu no tiem pacientiem, kuriem labuma no operācijas nebūs (t.i. precizēt šaurākas indikācijas/kontrindikācijas operācijai), vai pat pretēji operācija tikai radīs papildus ciešanas. Pētījumos gūto pierādījumu par dekompresijas operācijas efektivitāti apjoms joprojām ir ļoti ierobežots, un ir nepietiekams lielākajā daļā no klīniskajām situācijām, jo vesela rinda svarīgu jautājumu joprojām ir neatbildēti. Kā izdzīvošana, tā arī apmierinošs

funkcionālais iznākums ir mērķis, uz ko jātiecas, veicot operāciju, tāpēc ir ļoti svarīgi spēt paredzēt, vai operācija, ja tiks izdarīta, sniegs vēlamu funkcionālo iznākumu.

Pēdējos gados veikto un publicēto RKP un atjauninātās šo pētījumu metaanalīzes (AMA) rezultāti liecina, ka dekompresijas trepanācija paaugstina pacientu izdzīvošanas varbūtību līdz gandrīz 80% vismaz tādā gadījumā, ja pacients ir jaunāks par 60 gadiem, relatīvi vesels un operācija tika izdarīta ne vēlāk kā 48 stundas no saslimšanas sākuma. Tomēr būtiska maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu daļa (aptuveni 40%) pieder par 60 gadiem vecāku pacientu kohortai. DESTINY II pētījumā ķirurģijas grupa arī uzrādīja pārākumu pār konservatīvo ārstēšanu, tomēr rezultāti (noteikti 12 mēnešus no saslimšanas sākuma) bija ievērojami sliktāki kā pētījumos ar pacientiem līdz 60 gadu vecumam – apmierinošs iznākums (mRS 0-4) bija vērojams 40,8% gadījumu pret 74% attiecīgi. Savukārt Ķīnā veiktajā pētījumā, kurā iekļauti gan par 60 gadiem jaunāki, gan par 60 gadiem vecāki pacienti (18-80 gadi) uzrādīja praktiski vienādus rezultātus neatkarīgi no pacientu vecuma apakšgrupas – izdzīvoja 87,5% un 83,3% pacientu pēc 6 un 12 mēnešiem attiecīgi, kā arī netika novērots veģetatīvā stāvoklī esošu (mRS 5) izdzīvotāju skaita pieaugums. Apmierinošs klīniskais iznākums tika sasniegts 68,8% gadījumu, kas ir būtiski vairāk kā DESTINY II pētījumā. Pētījumu rezultātu dažādības dēļ, vecums kā viens no kritērijiem operācijas rezultāta prognozēšanai joprojām ir neskaidrs.

Mūsu pētījumā bez jaunākiem tika iekļauti arī par 60 gadiem vecāki pacienti. Kopējais izdzīvošanas rādītājs DKT grupā bija 36,4% pēc 12 mēnešiem no saslimšanas brīža. Ķirurģijas pārākums, salīdzinot ar OMT grupu izdzīvošanas ziņā (4,5% pēc 12 mēnešiem), mūsu pētījumā uzrādīja statistisku ticamību ($p=0,021$). Salīdzinot ar zināmajiem RKP mūsu pētījuma rezultāti ir sliktāki, kam varētu būt vairāki iemesli.

Izdzīvošanas rādītājs līdz 60 gadus vecu pacientu apakšgrupā mūsu pētījuma ķirurģijas grupā bija ievērojami tuvāks atjaunotajai, līdz 60 gadu veco pacientu metaanalīzei (61,5% mūsu pētījumā, pret 79% AMA), un atšķirību rezultātos, iespējams, varētu izskaidrot ar mūsu pētījumā iesaistīto pacientu salīdzinoši nelielo skaitu (13 pret 58 atjaunotajā metaanalīzē (AMA)). Arīdzan mazais OMT grupā izdzīvojušo skaits, salīdzinot ar AMA rezultātiem (4,5% pret 21%), un salīdzinoši zemā apmierinošā klīniskā iznākuma frekvence mūsu pētījuma ķirurģijas spārnā (54% pret 67% AMA) visticamāk saistīta ar relatīvi nelielo pētījumā iesaistīto pacientu skaitu.

Mūsu pētījumā, par 60 gadiem vecāko pacientu apakšgrupā, ķirurģijas spārnā (n=9), pēc 6 mēnešiem bija izdzīvojis tikai viens pacients (11,1%), kam novērots apmierinošs klīniskais iznākums – mRS 3. Šis pacients nomira 7. mēnesī pēc operācijas no atkārtota insulta, tādējādi pēc 12 mēnešiem nebija par 60 gadiem vecāku operēto izdzīvotāju (visi operētie pacienti nomira pēcoperācijas etapā no ne-neiroloģiskām komplikācijām). Turpretī DESTINY II pētījuma operācijas grupā izdzīvoja 67% pacientu, un 40,8% pacientu tika novērots apmierinošs klīniskais iznākums (mRS 0-4). Ķīnā veiktā pētījuma rezultāti ir vēl labāki – par 60 gadiem vecāko pacientu apakšgrupā, ķirurģijas spārnā, pēc 12 mēnešiem vērojami 81% izdzīvojušo un 68,7% pacientu ar apmierinošu klīnisko iznākumu. Iemesls tik krasai mūsu pētījuma rezultātu atšķirībai nav pārlicinoši nosakāms, un, pēc autoru domām, atšķirību nosaka vairāku faktoru kombinācija. Pirmkārt, ievērojami mazāks pacientu skaits (tikai 9 par 60 gadiem vecāki pacienti), kas teorētiski var neļaut izpausties visiem iespējamajiem klīnisko iznākumu variantiem. Otrkārt, viens no mirušajiem pacientiem operēts 99 stundas no saslimšanas sākuma, un, kā demonstrē HAMLET pētījums, operācijas rezultāti sliecas būt labāki, ja tā veikta līdz 48 stundām no saslimšanas sākuma (DESTINY II un Ķīnā veiktajos pētījumos pacienti operēti līdz 48 stundām no saslimšanas sākuma). DESTINY II pētījums tika veikts Vācijā un uzrādīja ievērojamu veģetatīvā stāvoklī esošu

izdzīvotāju proporcijas pieaugumu, tāpēc, treškārt, kā hipotētiska versija, kas, iespējams, daļēji izskaidro augstāku mirstību autoru veiktajā pētījumā, ir kritiski smago pacientu aprūpes atšķirības posthospitālajā periodā.

Tā kā pacienta vecuma jautājums joprojām ir neskaidrs, mūsu pētījumā tika izvērtēta vecuma ietekme. Pēc 12 mēnešiem nevienam par 60 gadiem vecākam pacientam vairs netika novērots apmierinošs iznākums. DKT grupas vecuma apakšgrupu salīdzinājums (vecums \leq 60g (n=13) pret vecums \geq 60g (n=9)) statistiski ticami uzrādīja, ka jaunāks vecums ir saistīts ar augstāku izdzīvošanas iespēju (p=0,006) un labāku klīnisko iznākumu (p=0,017). Loģistiskās regresijas analīze norāda uz statistiski ticamu nelabvēlīgu tendenci, ka, palielinoties pacientu vecumam, pieaug mirstības un neapmierinoša klīniskā iznākuma risks. Izstrādātais modelis pētījuma iekļaušanas kritērijiem atbilstošiem pacientiem ļauj paredzēt mirstību ar ticamību 91% un neapmierinošu klīnisko iznākumu (mRS 5-6) ar ticamību 82%. Kaut arī šī atradne nedefinē konkrētu vecuma sliekšni, kad operācija vairs nebūtu veicama, tomēr modelis varētu būtu izmantojams kā daļa no kopējā riska izvērtējuma.

Mūsu pētījuma rezultāti sliecas piekrist iepriekšējiem novērojumiem no gadījumu un gadījumu sēriju aprakstiem, ka vecums virs 60 gadiem varētu būt viens no spēcīgākajiem demogrāfiskajiem kritērijiem, kas prognozē neapmierinošu klīnisko iznākumu. Kaut arī nav šaubu, ka daļai par 60 gadiem vecākiem pacientiem („labi saglabātiem”, bez blakus slimībām) dekompresijas trepanācija varētu būt ļoti efektīva, tomēr kopumā jāsecina, ka operācijas pielietošana par 60 gadiem vecāku pacientu populācijā joprojām ir neskaidra, un tā ir vismaz ar ievērojami paaugstinātu risku. Lai nākotnē atbildētu uz šo jautājumu ir nepieciešams vairāk datu no randomizētiem, kontrolētiem pētījumiem.

Starptautiskajā zinātniskajā literatūrā pieejamā informācija liecina, ka maligna ACM baseina cerebrāla infarkta mirstība, ja tas ārstēts tikai ar ne-

ķirurģiskām metodēm, sastāda aptuveni 80%, savukārt RKP mirstība neķirurģijas grupā sastāda ap 70%. Mūsu pētījuma OMT grupā mirstība bija pat augstāka (95,5%), kas nav pretrunā ar starptautiskajiem datiem, taču mēreni augstāks mirstības rādītājs var tikt izskaidrots ar relatīvi nelielo pētījumā iekļauto pacientu skaitu.

Starptautiski pieejamā literatūrā ACM baseina cerebrāls infarkts tiek definēts kā „maligns”, ja CIT ir 145 cm³ vai vairāk. CIT kā neatkarīgs klīniskais kritērijs, lai izšķirtos par dekompresijas operācijas izdarīšanu, literatūrā praktiski nav apskatīts. CIT ietekme uz operācijas iznākumu ir apskatīta tikai DECIMAL pētījuma apakšgrupu analīzē, uzrādot tendenci (statistiski nebūtisku) uz sliktāku iznākumu pacientiem ar lielāku infarkta tilpumu ķirurģijas grupā.

Mūsu pētījuma rezultāti uzrādīja, ka abās pacientu grupās izdzīvoja tikai viens pacients (DKT grupā) ar CIT>390 cm³ ar neapmierinošu klīnisko iznākumu – mRS 5 (p=0,01). DKT apakšgrupu salīdzinājums (CIT≤390 cm³ pret CIT≥390 cm³) uzrādīja statistiski ticamu, augstāku izdzīvošanas rādītāju un labāku klīnisko iznākumu mazākā CIT grupā. Šī atradne norāda uz statistiski ticamu tendenci uz neapmierinošu iznākumu operētiem pacientiem ar CIT >390 cm³. Pēc mūsu rezultātiem CIT>390 cm³ varētu būt augšējais robežrādītājs aiz kura sākas augsta riska zona attiecībā uz neapmierinošu klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas pielietošanas maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem. Kā viena no DECIMAL pētījuma atradnēm, tika identificēts, ka medikamentozās terapijas grupā neizdzīvoja neviens pacients ar CIT>210 cm³, turklāt to pacientu starpā, kuru CIT bija starp 145 un 210 cm³ bija augsta, ar smadzeņu stumbra ķīlēšanos saistīta mirstība. Šī atradne apstiprina iepriekšējos novērojumus, kas definē cerebrālu infarktu ACM baseinā kā „malignu”, ja tā tilpums sasniedz 145 cm³, kas savukārt varētu tikt lietots kā apakšējais CIT robežrādītājs apsverot operācijas pielietošanu ACM

baseina cerebrāla infarkta pacientam. Tomēr, lai šī atradne gūtu papildus apstiprinājumu, ir nepieciešami papildus pētījumi.

Mūsu pētījumā bez operācijas veikšanas izdzīvoja divi pacienti – pirmais, sākotnēji DKT grupā iekļautais pacients, kuram tika implantēts parenhimatozais IKS sensors, bet neattīstījās paaugstināta IKS un/vai smadzeņu stumbra ķīlēšanās klīniskās pazīmes, kā arī netika novērots IKS pieaugums mērījumos, un otra paciente – 72 gadus veca sieviete OMT grupā. Šo pacientu izdzīvošana var tikt izskaidrota ar diviem faktiem vai to kombināciju. Pirmkārt, ne visiem pacientiem pēc maģistrāla ACM baseina cerebrāla infarkta attīstās fatāla smadzeņu tūska – izpratne par faktoriem, kas nosaka malignas tūskas attīstību, jādoma, ģenētiskiem, pašreiz ir slikta. Otrkārt, šo pacientu CIT ir relatīvi neliels, praktiski uz apakšējā sliekšņa, lai atzītu cerebrālu infarktu par malignu (159 un 146 cm³ attiecīgi).

Augstāka NIHSS skalas punktu summa neuzrādīja prognostisku vērtību attiecībā uz iznākumu pēc dekompresijas operācijas. Taču NIHSS skalas rādītāja pieaugums statistiski ticami korelē ar CIT pieaugumu, kas atkārtoti apstiprina faktu, ka lielākajā daļā gadījumu smagāks neiroloģiskais deficīts ir saistīts ar lielāku infarktā iesaistīto smadzeņu apvidu, proti, lielāku cerebrālā infarkta tilpumu.

Jorprojām ir neskaidrs jautājums par optimālu operācijas veikšanas laiku. Vairākās publikācijās atspoguļotie rezultāti vedina uz domām, ka agrīni veikta (≤ 48 h) dekompresijas operācija ir pārāka par vēlīnu veiktu, kaut arī līdz šim statistiski ticama apstiprinājuma tam nav gūts. No zināmajiem, līdz šim veiktajiem RKP tikai HAMLET pētījumā tika veiktas operācijas arī vēlāk par 48 stundām no saslimšanas sākuma un apakšgrupu analīze uzrādīja tendenci uz labāku klīnisko rezultātu agrīni operēto pacientu grupā (tiesa bez statistiskas ticamības). Mūsu pētījumā tika pieļauta operācijas veikšana līdz 99 stundām no saslimšanas sākuma. Kopumā trim pacientiem tika veikta dekompresijas operācija vēlāk par 48 stundām no saslimšanas sākuma. Visu trīs pacientu

pēcoperācijas iznākums nav uzskatāms par apmierinošu – divi pacienti nomira un viens pacients izdzīvoja, saglabājoties smagai nespējai (mRS 5). Kaut arī nelielais pacientu skaits neļauj izdarīt jebkādas pamatotas secinājumus, ir jāpiekrīt, ka tendence uz labākiem rezultātiem pie agrīnas operācijas apstiprinās arī mūsu pētījumā. Optimālā operācijas izdarīšanas laika loga identificēšanai noteikti ir nepieciešami papildus pētījumi.

Tomēr jāatzīmē, pēc lielākās daļas klīnicistu domām, mirstība nav vienīgā svarīgā iznākuma izvērtēšanas mēraukla. Domājot par operācijas izdarīšanu, bažas nav tikai par izdzīvošanu, bet gan drīzāk par dzīves kvalitāti. Joprojām neiroķirurģu un neiroloģu sabiedrībā nerimst diskusija par mRS skalas robežrādījumu, kurš atšķirtu apmierinošu klīnisko iznākumu no neapmierinoša. Atbilde uz šo jautājumu kļūst vēl grūtāka, apzinoties, ka mūsu (medicīnas profesionāļu) izpratne par to, ko paši pacienti uzskata par apmierinošu iznākumu pēc dekompresijas operācijas, ir ļoti vāja. Modificētā Rankina skala galvenokārt raksturo pacientu spēju veikt ikdienas aktivitātes, bet ne apmierinātību ar operācijas rezultātiem vai pacientu dzīves kvalitāti plašākā nozīmē. Tādi aspekti kā afāzija, depresija, neiropsiholoģiskie deficīti (uzmanības deficīts, demence), ģimenes un sociālais atbalsts, materiālais nodrošinājums lielākoties ir ārpus veiktajos pētījumos apskatītās problemātikas un noteikti ir turpmāko pētījumu vērti. Tomēr pašreiz lielākajā daļā starptautiskas literatūras par dekompresijas trepanācijas tēmu smadzeņu išēmijas kontekstā, izdzīvošana bez katastrofālas nespējas vai veģetatīva stāvokļa (mRS 5) tiek definēta kā apmierinošs klīniskais iznākums. Lai mūsu pētījuma rezultāti būtu viegli salīdzināmi ar līdz šim veiktajiem pētījumiem, klīniskais iznākums arīdzan tika iedalīts pēc mRS skalas kā apmierinošs (mRS 0-4) un neapmierinošs (mRS 5-6), kas ir vienāds ar starptautiskajos pētījumos lietoto iedalījumu. Mūsu pētījuma rezultāti uzrādīja salīdzinoši zemu apmierinoša klīniskā iznākuma frekvenci (kopumā 31,8% DKT grupā un 4,5%

OMT grupā pēc 12 mēnešiem no saslimšanas) ar uzlabotiem rādītājiem jaunāku pacientu un zemāka CIT apakšgrupās.

AMA un DESTINY II pētījumu rezultāti liecina, ka DKT, pielietota atlasītiem maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem, paaugstina izdzīvošanas rādītāju, tomēr tas notiek uz vidēji smagas un smagas nespējas pakāpes (mRS 4 un 5) izdzīvotāju skaita proporcijas pieauguma rēķina. Mūsu rezultāti arī apstiprina šo atradni. Tomēr Ķīnā veiktajā pētījumā visās vecuma grupās (18-80 gadi) netika novērots galēji smago izdzīvotāju proporcijas pieaugums. Jāsecina, ka, lai pilnībā noskaidrotu šo jautājumu, ir nepieciešami turpmāki pētījumi.

Mūsu pētījuma prospektīvajā daļā mirušo pacientu dzīves ilgums no saslimšanas brīža līdz nāvei atšķiras ar statistisku ticamību abās pētījuma pamatgrupās (6,09 dienas OMT pret 35,28 dienas DKT). Ir zināms, ka mirstības sadalījums maligna ACM baseina cerebrāla infarkta gadījumā ir bimodāls – agrīnais mirstības „pīķis” pirmajās 3-6 dienās no saslimšanas sākuma (nāves cēlonis šajā gadījumā ir smadzeņu stumbra transtentoriāla ķīlēšanās) un vēlīnais mirstības “pīķis” otrās un trešās nedēļas laikā no saslimšanas sākuma (kā rezultāts ne-neiroloģiskām komplikācijām, kas attīstījušās uz ļoti smagā vispārējā stāvokļa fona – pneimonija, miokarda infarkts, sirds mazspēja, izgulējumi u.c.). Vairākums nāves gadījumu OMT grupā bija saistīti ar smadzeņu stumbra noķīlēšanos, savukārt DKT grupā nāve visbiežāk bija saistīta ar cerebrāla infarkta sekundārām komplikācijām (kā, piemēram, pneimonija, letāla plaušu trombembolija, izgulējumi u.c.), kas attīstījušās uz vispārējā smagā stāvokļa fona. Ar operācijas palīdzību rindai pacientu DKT grupā tika novērsta smadzeņu stumbra ķīlēšanās, tādējādi statistiski ticami, ievērojami pagarinot pacientu dzīvildzi no saslimšanas brīža līdz nāvei. Minētā atradne, kas arīdzan pilnībā apstiprina iepriekšējo informāciju par maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientu nāves iestāšanās bimodālo dabu, rosina arī uz pārdomām par neatrisinātiem ētiskiem

un arīdzan ekonomiskiem jautājumiem, ārstējot šāda veida pacientus. Divpadsmit mēnešu mirstība DKT grupā sastāda 63,2% (n=14) pacientu, proti, šie pacienti nomira, neskatoties uz veikto operāciju. Pēc operācijas pacienti turpināja ārstēties vai nu ITN, vai pēcoperācijas palātas apstākļos, un, kā likums, to pacientu, kas vēlāk nomira no komplikācijām, klīniskais stāvoklis bija galēji smags, tāpēc viņu pēcoperācijas dzīves kvalitāte nav uzskatāma par labu. Nav šaubu, ka šiem pacientiem operācija nav palīdzējusi, bet gan pretēji – radījusi papildus ciešanas, kā arī, retrospektīvi raugoties, ir nelietderīgi izmantoti līdzekļi (pēc būtības aktīvi ārstējot nedziedināmi slimos pacientus). Ņemot vērā arī šos ētiskos un ekonomiskos apsvērumus, precīza operācijas ieguvumu un risku pārzināšana katrā konkrētā gadījumā ir kritiski svarīga.

Invazīva intrakraniālā spiediena monitorēšana, kā zināms, ir smagas galvas smadzeņu traumas ārstēšanas „pamatakmens”, jo paaugstinātā IKS ārstēšana un lēmumu pieņemšana par konkrētu ārstniecisku pasākumu pielietošanu notiek, pamatojoties uz invazīvā IKS mērīšanu gūto informāciju.

Randomizētā pētījumā gan ir apstiprinātas ilgstoši pastāvējušās aizdomas, ka smagas galvas traumas gadījumā intrakraniālas hipertensijas ārstēšanā invazīva IKS monitorēšana un tās nodrošinātā informācija nesniedz labākus ārstēšanas rezultātus (nedz attiecībā uz mirstību, nedz funkcionālo iznākumu pēc traumas), salīdzinot ar ārstēšanu, kas balstīta uz neiroloģisko izmeklēšanu un atkārtotiem DT galvai izmeklējumiem. Līdzīgi kā pie smagas galvas traumas, paaugstinātā intrakraniālā spiediena ārstēšana ir galvenais un vienīgais dekompresijas trepanācijas uzdevums. Mūsu pētījuma DKT grupā tika paredzēts veikt operāciju visiem pacientiem, izņemot tos, kuriem fatāla smadzeņu tūska infarkta zonā neatīfītos, tāpēc IKS sensors tika implantēts tikai tiem pacientiem DKT grupā, kuriem uz pētījumā iekļaušanas brīdi nebija intrakraniālas hipertensijas klīnisko un radioloģisko pazīmju, lai nevajadzīgi neveiktu dekompresijas trepanāciju. Ņemot vērā apstākli, ka invazīvas IKS monitorēšanas nepieciešamība arī maligna ACM baseina cerebrāla infarkta

gadījumā ir apšaubāma pati par sevi, kā arī apstākli, ka pētījuma protokols neparedzēja paaugstinātā IKS medikamentozu ārstēšanu un tās efektivitātes izvērtēšanu DKT grupā, tāpēc IKS sensors netika implantēts tiem pacientiem, kuriem uz iekļaušanas pētījumā brīdi bija radioloģiskas un/vai klīniskas paaugstināta IKS pazīmes.

Laiks no saslimšanas brīža līdz iekļaušanai pētījumā/operācijas veikšanai statistiski ticami atšķīrās (t-testā iegūtā p vērtība 0,04), taču ņemot vērā apstākli, ka OMT grupā pielietotā ārstēšana nebija atkarīga no laika, atšķirība starp grupām neietekmē pētījuma rezultātus.

Mūsu pētījumam ir vairāki trūkumi. Pirmkārt, pētījumā iekļauto pacientu skaits ir relatīvi neliels, tomēr tas ir līdzvērtīgs un pat pārsniedz starptautiskajos, randomizētajos pētījumos iekļauto pacientu skaitu, tāpēc mūsu dati uzskatāmi par salīdzināmiem. Otrkārt, „akla” pacientu klīniskā iznākuma izvērtēšana izdzīvojušajiem pacientiem nebija iespējama ierobežotā pētījumā iesaistīto personu skaita dēļ.

SECINĀJUMI

1. Aptuveni 7% no visiem ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem mirst no smadzeņu stumbra ķīlēšanās, un tie ir potenciāli apsverami kandidāti dekompresijas trepanācijas pielietošanai.
2. Pacienta vecums ir demogrāfiskais kritērijs ar statistiski ticamu prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu. Vecums virs 60 gadiem ir saistīts ar neapmierinošu klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas.
3. Cerebrālā infarkta tilpums ir klīniskais kritērijs ar statistiski ticamu prognostisko vērtību attiecībā uz dekompresijas trepanācijas klīnisko iznākumu. Cerebrālā infarkta tilpums virs 390 cm³ ir saistīts ar neapmierinošu klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas.
4. Sākotnējais NIHSS skalas rādītājs nav kritērijs ar statistiski ticamu prognostisko vērtību attiecībā uz klīnisko iznākumu pēc dekompresijas trepanācijas.

DARBA NOVITĀTE UN PRAKTISKĀ NOZĪME

Darba rezultātā ir noskaidrots, ka dekompresijas trepanācija ir potenciāli apsverama aptuveni 7% no visiem ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem.

Pirmo reizi Latvijā randomizētā pētījumā izvērtēta dekompresijas trepanācijas klīniskā efektivitāte. Ņemot vērā pētnieciskajā darbā iegūtos rezultātus, ir kļuvis iespējams precīzāk kā līdz šim definēt dekompresijas trepanācijas prognozi maligna ACM baseina cerebrāla infarkta pacientiem.

Dekompresijas trepanācija sniedz apmierinošu klīnisko iznākumu vairumam relatīvi veselo, līdz 60 gadiem veco pacientu ar cerebrālā infarkta tilpumu līdz 390 cm³ tāpēc ir rekomendējama.

Dekompresijas trepanācija nav ieteicama par 60 gadiem vecākiem pacientiem.

Dekompresijas trepanācija nav ieteicama pacientiem ar cerebrālā infarkta tilpumu virs 390 cm³.

ORIĢINĀLDARBU PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI

Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautos izdevumos ārvalstīs

1. **Janis Slezins**, Raimonds Bricis, Valdis Keris, Egils Valeinis, Andrejs Millers, Janis Stukens, Olga Minibajeva. Preliminary results of randomised controlled study on decompressive craniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke. *Medicina* 2012;48(10):521-4.

Publikācijas LZP Vispāratzīto recenzējamo zinātnisko izdevumu sarakstā iekļautos izdevumos Latvijā

2. **J. Slezins**, V. Keris, R. Bricis. Possible contribution in treatment of ischemic middle cerebral artery (MCA) stroke. *Acta Chirurgica Latviensis* 2011; 11(2):58-60.
3. **Jānis Šlēziņš**, Valdis Keris, Egils Valeinis, Andrejs Millers, Jānis Stukēns, Raimonds Mikijanskis, Renārs Putniņš, Olga Minibajeva, Kaspars Auslands. Uz pacienta vecumu balstīts pēcoperācijas iznākuma prognozēšanas modelis maligna arteria cerebri media cerebrāla infarkta pacientiem. *RSU Zinātniskie raksti*, 2013.

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar mutisku referātu

4. **Janis Slezins**, Valdis Keris, Raimonds Bricis, Andrejs Millers, Egils Valeinis, Janis Stukens, Raimonds Mikijanskis, Kaspars Auslands,

Olga Minibajeva. Role of Cerebral Infarct Volume in Decisionmaking for Treatment Strategy in Malignant MCA Stroke Patients. XV World Congress of Neurosurgery. Seoul, South Korea, September 8-13, 2013.

5. **J. Slezins**, V. Keris, R. Bricis, A. Millers, E. Valeinis, J. Stukens, O. Minibajeva, K. Auslands. Cerebral Infarct Volume and Age as Possible Triage Criteria for Surgical Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery Stroke Patients. V Ukrainian Congress of Neurosurgeons. Uzhgorod, Ukraine. June 25-25, 2013.
6. **Slezins J**, Keris V, Bricis R, Millers A, Valeinis E, Stukens J, Minibajeva O. Role of Cerebral Infarct Volume in the Treatment of Malignant Middle Cerebral Artery (MCA) Stroke Patients. 12th Congress of the Baltic Neurosurgical Association. Jurmala, Latvia. May 18-20, 2012.

Uzstāšanās starptautiskā zinātniskā konferencē ar stenda referātu

7. **J. Slezins**, V. Keris. Experience on decompressive craniectomy (DCCE) for malignant ichaemic stroke in clinical practice. EANS 2011 14th European Congress of Neurosurgery, Rome, Italy, October 9-14, 2011.

**Uzstāšanās vietēja mēroga zinātniskā konferencē Latvijā ar mutisku
referātu**

8. **J. Šlēziņš**, V. Keris Operatīvas terapijas iespējas akūta insulta gadījumā. 1. Latvijas Insulta kongress, Rīga, Latvija, 2012 gada 26.-27. oktobris.