



<https://doi.org/10.34883/PI.2022.12.3.031>
УДК 616.133.33-007.064-001.48:616.151-07



Нечипуренко Н.И.¹, Сидорович Р.Р.¹, Пашковская И.Д.¹✉, Ахремчук А.И.¹,
Степанова Ю.И.², Змачинская О.Л.¹, Матусевич Л.И.¹

¹ Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

² Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Клинико-нейровизуализационная оценка, состояние первичного и вторичного гемостаза у пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в до- и послеоперационном периодах

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, редактирование – Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р.; выполнение операций, сбор материала, обработка, анализ результатов, написание текста – Нечипуренко Н.И., Пашковская И.Д., Ахремчук А.И., Степанова Ю.И., Змачинская О.Л., Матусевич Л.И.

Подана: 14.09.2022
Принята: 29.09.2022
Контакты: irenapass@mail.ru

Резюме

Введение. Сосудистый спазм и отсроченная церебральная ишемия, обусловленные разрывом церебральных аневризм (ЦА) и/или их хирургическим лечением, являются серьезными осложнениями, требующими всестороннего изучения причин их развития.

Цель. Оценить тяжесть клинических проявлений, качество клипирования ЦА; изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа у пациентов в до- и послеоперационном периодах.

Материалы и методы. Обследованы 42 пациента на 7-е (5; 9) сутки после разрыва ЦА и развития субарахноидального кровоизлияния (САК), на 2-е и 10–12-е сутки после микрохирургического клипирования ЦА. Исследовали тяжесть клинического состояния по шкалам Ханта – Хесса и комы Глазго (ШКГ); показатели тромбинзависимой агрегации тромбоцитов и вторичного гемостаза. При микрохирургическом клипировании ЦА использовали комплексный подход с применением ультразвуковой флоуметрии, флуоресцентной видеоангиографии с индоцианином зеленым, видеоэндоскопической ассистенции.

Результаты. Выраженность неврологических нарушений по шкале NIHSS у пациентов до и после лечения соответствовала легкой степени. Тяжесть САК по шкале Ханта – Хесса и степень нарушения сознания пациентов по ШКГ достоверно не отличались до и после нейрохирургического лечения. Микрохирургическое клипирование с использованием интраоперационного мониторинга позволило контролировать проходимость афферентных артерий после клипирования ЦА с сохранением адекватного кровотока. В дооперационном периоде у пациентов выявлены

гиперагрегация тромбоцитов и склонность к гиперкоагуляции. На 2-е сутки после операции показаны снижение агрегации тромбоцитов и сдвиг в сторону гипокоагуляции с сохранением повышенной концентрации фибриногена. На 10–12-е сутки установлено достоверное возрастание степени агрегации тромбоцитов и концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 в крови.

Заключение. Нарушения показателей первичного и вторичного гемостаза, сохраняющиеся на 10–12-е сутки после микрохирургического клипирования ЦА, способствуют развитию церебральной ишемии, что обусловлено повышенным риском микротромбозирования в сосудистой сети мозга, нарушением микроциркуляции, снижением фибринолитической активности в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: разорвавшаяся церебральная аневризма, клиника, первичный и вторичный гемостаз, оценка качества клипирования аневризмы

Nechipurenko N.¹, Sidorovich R.¹, Pashkouskaya I.¹✉, Ahremchyk A.¹, Stepanava Y.², Zmachinskaya O.¹, Matysevich L.¹

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Clinical and Neuroimaging Assessment, Condition of Primary and Secondary Hemostasis in Patients with Ruptured Cerebral Aneurysms in Pre- and Postoperative Periods

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, editing – Nechipurenko N., Sidorovich R.; performing operations, collecting material, processing, analyzing results, and text writing – Nechipurenko N., Pashkouskaya I., Ahremchyk A., Stepanava Y., Zmachinskaya O., Matysevich L.

Submitted: 14.09.2022

Accepted: 29.09.2022

Contacts: irenapass@mail.ru

Abstract

Introduction. Vascular spasm and delayed cerebral ischemia caused by rupture of cerebral aneurysms (CA) and/or their surgical treatment are serious complications requiring comprehensive investigation of their causes.

Purpose. To assess the severity of clinical manifestations, the quality of CA clipping; to study the indicators of primary and secondary hemostasis, the content of the inhibitor of tissue plasminogen activator type 1 in patients in pre- and postoperative periods.

Materials and methods. 42 patients were examined on the 7th (5th; 9th) day after rupture of cerebral aneurysms (CA), on the 2nd and 10–12th days after clipping of the CA. We investigated the severity of their clinical condition using the Hunt-Hess and Glasgow Coma Scales (GCS) (GCS), as well as indicators of thrombin-dependent platelet aggregation and secondary hemostasis. An integrated approach was used including ultrasound floumetry, fluorescent video angiography with indocyanine green, and videoendoscopic assistance in microsurgical clipping of the CA.



Results. The severity of neurological disorders according to the NIHSS scale in patients before and after treatment corresponded to a mild degree. The severity of SAH according to the Hunt-Hess scale and the degree of impaired consciousness in patients according to the GCS did not differ significantly before and after neurosurgical treatment. An increased thrombin-dependent functional activity of platelets and a tendency to hypercoagulation with shortening of the prothrombin time and an increase in fibrinogen level were found in patients in preoperative period. A decrease in platelet aggregation and a shift towards hypocoagulation while maintaining an increased concentration of fibrinogen were released on the 2nd day after surgery. A significant increase in platelet aggregation and in blood levels of tissue plasminogen activator inhibitor-1 was observed on the 10th–12th day.

Conclusion. Violations of primary and secondary hemostasis parameters, persisting on 10–12 days after microsurgical CA clipping, contribute to cerebral ischemia due to increased risk of microthrombosis in brain vasculature, impaired microcirculation, and decreased fibrinolytic activity in postoperative period.

Keywords: ruptured cerebral aneurysm, clinic, primary and secondary hemostasis, aneurysm clipping quality assessment

■ ВВЕДЕНИЕ

Сосудистый спазм (СС) – наиболее распространенное осложнение нетравматического спонтанного субарахноидального кровоизлияния (САК), приводящее к клиническому ухудшению и возрастанию летальности. После разрыва церебральных аневризм (ЦА) и развития СС почти у 70% пациентов выявляются признаки вазоконстрикции пораженного сосуда, установленные при компьютерной томографической ангиографии (КТ-АГ) и транскраниальном доплеровском ультразвуковом исследовании, в то время как клинически СС определяется у 46% пациентов [1, 2]. Ишемические нарушения головного мозга могут являться осложнением микрохирургического лечения артериальных аневризм, повышая послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [3], приводя к инвалидизации и летальности более чем в 30% случаев [4].

В настоящее время некоторые авторы считают, что наличие СС не является необходимым условием для развития отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ). Как установлено в работе [5], СС после САК снижал церебральную перфузию лишь у 2/3 обследованных пациентов, а у половины пациентов с тяжелым вазоспазмом не выявлялась ОЦИ. Это подчеркивает сложность и неоднозначность патогенеза ОЦИ.

Показано, что операция клипирования АА является фактором риска развития отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ), особенно при ее раннем проведении. Частота развития ОЦИ была намного выше у пациентов, прооперированных на 4-й день после разрыва ЦА, чем при более поздней операции, проведенной на 10-й день. С 11-го по 21-й день после разрыва ЦА чаще выявлялось повторное кровотечение, чем вторичная ишемия головного мозга [6].

Патогенез СС и ОЦИ включает в себя многочисленные патобиохимические нарушения, в той или иной степени изученные. По мнению Баранича А.И. и соавт., нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическими САК приводят

к формированию микротромбов в церебральных артериях и служат основной причиной развития ОЦИ [7].

Активация образования тромбина, необходимого для формирования кровяных сгустков, зафиксирована в течение 1-го часа после геморрагии в работе Gong Y. et al. [8]. В экспериментальных условиях показано, что тромбин в невысоких концентрациях обладает нейропротективным действием в отношении различных видов инсульта, препятствуя развитию ишемического повреждения и оксидантного стресса. Ряд авторов предполагают участие тромбина в иницировании процессов нейрогенеза и ангиогенеза в восстановительном периоде внутримозгового кровоизлияния. Вместе с тем его роль при внутричерепной геморрагии остается спорной, особенно с учетом возможности тромбина стимулировать развитие отека мозга и гибель нейронов в месте непосредственного введения в ткань головного мозга, что и было продемонстрировано в эксперименте [8].

Нарушение взаимоотношений ферментов каскада свертывания, антикоагулянтов и фибринолиза, активация агрегации тромбоцитов и каскада коагуляции, сдвиги фибринолитической активности, воспалительные процессы, связанные с дисфункцией эндотелия, установлены в ряде работ при развитии СС и ОЦИ после аневризматического САК [9, 10].

Показано, что острая ишемия вызывает иммунный ответ, приводящий к тяжелому воспалению [11]. Клеточные и молекулярные компоненты нейровоспаления реализуют процессы вторичного повреждения головного мозга путем активации микроглии, повышения секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов, проникновения лейкоцитов в периферическую зону гематомы [12].

Одним из медиаторов иммунного ответа при нейрональном повреждении является маркер воспаления high mobility group box 1 (HMGB1), вырабатываемый несколькими типами клеток церебральных структур [13, 14]. HMGB1 является значимым маркером первичного и вторичного повреждения головного мозга при ишемическом инсульте. Описан феномен подавления HMGB1, что обеспечивает уменьшение воспаления в перинфарктной зоне и купирование перифокального отека [15].

В ранее опубликованных нами работах установлено, что к патогенетическим особенностям развития СС и ОЦИ при разорвавшихся ЦА относятся активация процессов перекисного окисления липидов при дисбалансе антиоксидантной системы, развитие системной воспалительной реакции, возрастание содержания фактора роста эндотелия при нарушении регуляции тонуса церебральных сосудов [16, 17].

Таким образом, многие вопросы патогенеза развития СС и ОЦИ нуждаются в дальнейшей проработке. При этом важно учитывать сроки развития САК, СС и ОЦИ, так как динамическое наблюдение изменяющихся паттернов ряда гомеостатических параметров позволит уточнить различные аспекты патогенеза этих состояний, начиная со 2–3-х суток после САК и в течение 12–14 дней, в том числе после микрохирургического клипирования разорвавшейся аневризмы.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить тяжесть клинических проявлений, качество клипирования ЦА; изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, содержание ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа у пациентов в до- и послеоперационном периодах.



■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 42 пациента (23 мужчины и 19 женщин) с диагнозом «разорвавшаяся артериальная аневризма головного мозга» и развитием САК, находившихся на лечении в нейрохирургических отделениях РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021 – первом полугодии 2022 г. Медиана возраста пациентов данной группы составила 48 (45; 58) лет. Количество дней после разрыва ЦА на момент нейрохирургического лечения составило 7 (5; 9) суток. У 7 (17%) пациентов разрыв аневризмы привел к САК и внутрижелудочковому кровоизлиянию, у 6 (14%) человек диагностировали САК и внутримозговое кровоизлияние.

Всем пациентам выполняли спиральную компьютерную томографическую (СКТ) ангиографию на аппарате Discovery CT750HD для определения размеров и локализации аневризмы. Дважды (при поступлении в стационар и на момент выписки) проводили оценку тяжести САК по шкале Ханта – Хесса, уровня нарушения сознания – по шкале комы Глазго (ШКГ).

Для выявления зон ишемии головного мозга пациентам по показаниям выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) на аппарате Discovery MR750w 3.0T. Тяжесть ишемического инсульта определяли по шкале NIHSS трижды (до операции, на 1–2-е сутки и 8–10-е сутки после клипирования ЦА).

Всем пациентам было проведено микрохирургическое клипирование шейки аневризмы. У 34 (81%) пациентов выполнены контроль микрохирургического клипирования шейки ЦА и измерение интраоперационного кровотока. При этом использовали комплексный подход с применением ультразвуковой флоуметрии, флуоресцентной видеоангиографии с индоцианином зеленым, видеоэндоскопической ассистенции с микрозеркалом в сочетании с флуоресцентной видеоангиографией, ультразвуковой доплерографии с учетом анатомических особенностей локализации аневризмы, ее формы и размеров.

Оценку качества клипирования проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым с помощью микроскопа Leica M720 OH5. Для проведения интраоперационной флоуметрии использовали аппарат VeriQ VQ1996GB с датчиками в диапазоне от 1,5 до 3 мм в диаметре. Снижение скорости объемного кровотока в эфферентных сосудах после клипирования аневризмы на 25% по сравнению с исходной скоростью считали как нарушение потока крови по сосуду [18, 19].

Показатели первичного и вторичного гемостаза изучены у 30 пациентов в 1-е сутки после госпитализации, на 2-е и 10–12-е сутки после хирургического лечения. Послеоперационный забор крови не проводился у 1 пациента по причине смерти, у 11 – взятые образцы крови были непригодны для анализа из-за гемолиза. Состояние первичного гемостаза оценивали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multiplate. Определяли степень (возрастание импеданса за время анализа) агрегации тромбоцитов при добавлении индуктора тромбин.

Исследовали показатели вторичного гемостаза: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), МНО, концентрации фибриногена и Д-димеров на анализаторе гемостаза ACL 10000 (США).

Для оценки фибринолиза дважды (в 1-е сутки после госпитализации и на 10–12-е сутки после хирургического лечения) в плазме крови пациентов определяли

концентрацию ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа серпин E1/PAI-1 методом твердофазного иммуноферментного анализа ELISA тест-наборами Fine Test (KHP) на анализаторе BioTek.

Для сравнения использовали лабораторные показатели 26 практически здоровых лиц, средний возраст которых составил $(49,4 \pm 14,6)$ года, $p > 0,05$, относительно возраста пациентов.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0. В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения данных либо в виде медианы (Me) и 25 и 75 процентилей при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ количественных признаков в 2 группах выполняли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна – Уитни. Внутригрупповой анализ количественных признаков осуществляли с помощью T-критерия Вилкоксона. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе пациентов распределение аневризм по локализации в сосудистой системе мозга было следующим: у 7 (17%) человек выявлена аневризма внутренней сонной артерии (ВСА), у 12 (29%) – средней мозговой артерии (СМА), у 23 (54%) – передней мозговой артерии и передней соединительной артерии (ПМА-ПСА). Медиана размера аневризмы в группе составила 6 (5; 7) мм. У 13 (30%) человек аневризмы были множественными. Оценка степени тяжести САК по шкале Ханта – Хесса до и после нейрохирургического лечения представлена в табл. 1.

Медиана тяжести пациентов в остром периоде САК по шкале Ханта – Хесса до микрохирургического клипирования составила 2 (1; 2), после операции – 1 (1; 2). Степень нарушения сознания пациентов по ШКГ до микрохирургического клипирования была $(14,7 \pm 0,8)$ балла, после нейрохирургического лечения – $(14,2 \pm 2,2)$ балла. Статистически значимой разницы в клиническом состоянии пациентов по изученным шкалам до и после операции не выявлено.

Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зеленым проводилась всем пациентам после клипирования аневризмы; при этом побочные

Таблица 1
Оценка степени тяжести по шкале Ханта – Хесса у пациентов до и после нейрохирургического лечения

Table 1
Assessment of severity using the Hunt-Hess scale in patients before and after neurosurgical treatment

Степень тяжести состояния (градация)	По шкале Ханта и Хесса, абс. (%) n=42	
	До лечения	На момент выписки
I	18 (43)	27 (64,5)
II	19 (45)	6 (14)
III	5 (12)	4 (9,5)
IV	0	4 (9,5)
V	0	1 (2,5)



явления от введения контраста не отмечались. При аневризмах ВСА у 2 (6%) пациентов использовали интраоперационно, кроме нейрохирургического микроскопа, нейрохирургический эндоскоп, а также микрзеркало в сочетании с интраоперационной флуоресцентной видеоангиографией с индоцианином зеленым. При этом отмечено радикальное клипирование аневризмы с сохранением кровотока по задней соединительной артерии, передней ворсинчатой артерии, перфорирующих артерий у этих пациентов. При аневризмах ПМА-ПСА у 16 (47%) пациентов применили интраоперационную флуоресцентную видеоангиографию с индоцианином зеленым, у 2 пациентов использовали интраоперационную флуоресцентную видеоангиографию с индоцианином зеленым в сочетании с ультразвуковой доплерографией. Установлено радикальное клипирование аневризмы с сохранением кровотока по сегментам А1 и А2 ПМА у всех пациентов. При аневризмах СМА у 12 (35%) пациентов использовали интраоперационную флуоресцентную видеоангиографию с индоцианином зеленым в комплексе с ультразвуковой флоуметрией. Выявлено радикальное клипирование аневризмы у всех пациентов, однако у 2 пациентов при выполнении ультразвуковой флоуметрии после клипирования зафиксировали снижение скорости объемного кровотока более чем на 25% по сравнению с исходным результатом (скорость объемного кровотока до клипирования аневризмы), что потребовало изменения положения клипса с восстановлением адекватного (менее 25%) уровня кровотока.

У 8 (19%) пациентов развился инфаркт мозга до операции. Послеоперационное ишемическое повреждение головного мозга зарегистрировано у 24 (57%) пациентов. Тяжесть неврологического статуса у пациентов с развившимся инфарктом мозга по шкале NIHSS до микрохирургического клипирования составила 0,5 (0; 3,5) балла. На 1–2-е сутки после операции в группе пациентов неврологическое состояние оценивали на 2 (1; 6,5) балла, на 8–10-е сутки после лечения – на 1 (0; 9,5) балл.

Нейровизуализационные исследования в 1–2-е сутки после микрохирургического клипирования выполнены 34 пациентам (81%). У 21 (62%) из них выявлен развившийся инфаркт мозга. На 10–12-е сутки после операции нейровизуализационные исследования проведены 26 пациентам (62%). У 3 из них зафиксированы очаги инфаркта мозга.

При исследовании тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов в дооперационном периоде установлено увеличение степени тромбинзависимой агрегации тромбоцитов до 205 (171; 233) АУ ($U=103$, $p=0,049$) относительно нормальных данных, которые составили 171,7 (142; 192). На 2-е сутки после операции наблюдали достоверное снижение агрегации до 157 (124; 219), $T=37$, $p=0,035$, относительно исходных данных. На 10–12-е сутки после клипирования ЦА выявлено усиление агрегационной способности тромбоцитов с возрастанием до 233 (191; 254) АУ, достоверно отличающееся от нормы ($U=44$, $p=0,017$), что указывает на повышенную агрегацию тромбоцитов, ведущую к нарушениям микроциркуляции и риску развития тромбоцических осложнений у пациентов с ЦА в послеоперационном периоде (рис. 1).

При исследовании показателей вторичного гемостаза в крови у пациентов с разорвавшимися ЦА до операции, на 2-е и 10–12-е сутки после операции не выявлено грубых нарушений в системе коагуляции, большинство из них не выходило за пределы референтных значений, за исключением умеренного повышения концентрации Д-димеров (табл. 2).

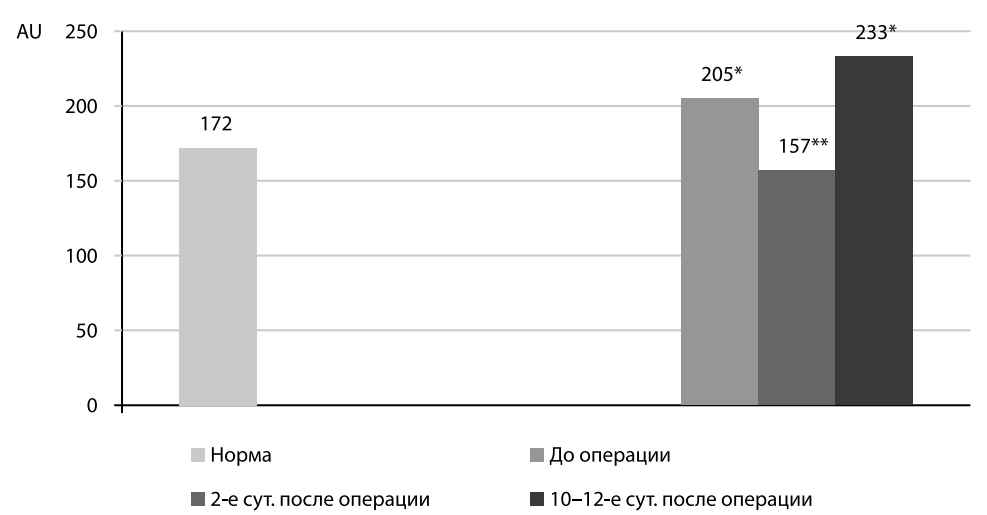


Рис. 1. Степень агрегации тромбоцитов с индуктором тромбин (Traptest) в норме и у пациентов до и в различные сроки после операции: * сравнение с нормой по U-критерию Манна – Уитни; ** сравнение с данными до лечения по T-критерию Вилкоксона

Fig. 1. Platelet aggregation rate with thrombin inducer (Traptest), normal and in patients before and at various time points after surgery: * comparison with normal values by Mann-Whitney U-test; ** comparison with pre-treatment data by Wilcoxon T-test

Таблица 2
Показатели вторичного гемостаза у пациентов до и в различные сроки после операции
Table 2
Indicators of secondary hemostasis in patients before and at various times points after surgery

Показатели	Здоровые лица, n=16	Пациенты с ЦА, n=30		
		До операции	2-е сутки после операции	10-12-е сутки после операции
АПТВ, с	29,4±3,7	28,9±5,3	28,7±4,8	29,7±4,7
ПВ, с	13,2±1,1	11,6±0,8 t=5,9, p=0,00001	12,6±1,0 t*=7,5, p=0,00001	11,9±1,2 t=3,9, p=0,0004 t**=2,9, p=0,006
МНО	0,95±0,09	0,97±0,06	1,06±0,09 t=4,1, p=0,0002 t*=6,3, p=0,00001	0,99±0,09 t**=3,6, p=0,001
Фибриноген, г/л	3,9 (3,6; 4,1)	4,3 (3,8; 4,8) U=141, p=0,023	4,6 (3,8; 5,3) U=131, p=0,017	4,4 (3,9; 4,8) U=144, p=0,038
Д-димеры, нг/мл	159 (148; 186)	318 (205; 478) U=52, p=0,00008	915 (580; 2005) U=1, p=0,0000001 T*=19, p=0,0002	599 (374; 1111) U=16, p=0,00001 T*=39, p=0,005 T**=48, p=0,006

Примечание: t – критерий Стьюдента либо U-критерий Манна – Уитни при сравнении данных пациентов и здоровых лиц; t* – парный критерий Стьюдента либо T* – критерий Вилкоксона при сравнении с данными до операции; t** – парный критерий Стьюдента либо T** – критерий Вилкоксона при сравнении с данными, полученными на 2-е сутки после операции.



До операции в группе пациентов выявлено статистически значимое укорочение ПВ ($t=5,9$, $p=0,00001$), возрастание концентраций фибриногена ($U=141$, $p=0,023$) и Д-димеров ($U=52$, $p=0,00008$) по сравнению со здоровыми лицами. Незначительный гиперкоагуляционный сдвиг внешнего пути свертывания у пациентов обусловлен развившимся у них САК, поскольку возникновение кровоизлияния сопряжено с активацией системы гемостаза, физиологический смысл которого состоит в остановке кровотечения и усилении тромбообразования.

На 2-е сутки после клипирования ЦА в группе обследуемых отмечали удлинение ПВ с ($11,6 \pm 0,8$) до ($12,6 \pm 1,0$) с ($t^*=7,5$, $p=0,00001$) и характеризующего его МНО ($t^*=6,3$, $p=0,00001$) относительно исходных данных при возрастании концентраций фибриногена с 4,3 (3,8; 4,8) до 4,6 (3,8; 5,3) г/л ($U=52$, $p=0,00008$) и Д-димеров с 318 (205; 478) до 915 (580; 2005) нг/мл ($T^*=19$, $p=0,0002$). Вероятно, в этот период наблюдения запускается гипокоагуляция при высокой интенсивности процессов образования и разрушения фибрина воспалительного генеза, связанного с проведением хирургического вмешательства (табл. 2).

На 10–12-е сутки послеоперационного периода в группе пациентов выявлен возврат к гиперкоагуляционным процессам в крови с укорочением ПВ с ($12,6 \pm 1,0$) до ($11,9 \pm 1,2$) с ($t^{**}=2,9$, $p=0,006$) относительно данных, полученных на 2-е сутки после операции, и, соответственно, МНО ($t^{**}=3,6$, $p=0,001$) при сохранении повышенного содержания фибриногена, составившего 4,4 (3,9; 4,8) при норме 3,9 (3,6; 4,1) г/л ($U=144$, $p=0,038$). Уровень Д-димеров в этот период наблюдения уменьшился до 599 (374; 1111) нг/мл ($T^{**}=48$, $p=0,006$) относительно данных, полученных на 2-е сутки после операции, но оставался повышенным относительно нормы ($U=16$, $p=0,00001$) и исходных данных ($T^*=39$, $p=0,005$), что взаимосвязано с усилением агрегационной способности тромбоцитов и может нести риски развития и углубления внутрисосудистого свертывания крови. Установленные изменения показателей в системе гемостаза при определенных условиях могут приводить к усугублению ишемических нарушений у пациентов в послеоперационном периоде.

До лечения у пациентов не установлено нарушений процесса фибринолиза по данным концентрации PAI-1 в крови, которая не отличалась от данных здоровых лиц (рис. 2). На 10–12-е сутки после нейрохирургического лечения содержание PAI-1 в крови пациентов было достоверно выше в 1,7 раза относительно исходного уровня ($T=1$, $p=0,0001$) и в 2,2 раза относительно данных здоровых лиц ($U=49$, $p=0,005$).

Известно, что PAI-1 продуцируется эндотелиальными клетками, клетками гладких мышц и накапливается в тромбоцитах, которые на месте повреждения сосуда активируются и выделяют его избыточное количество, что ведет к полному ингибированию процесса фибринолиза и, как следствие, недостаточно эффективному удалению фибрина и появлению микрососудистых тромбозов в послеоперационном периоде.

Таким образом, в дооперационном периоде у пациентов с разрывом ЦА установлены нарушения первичного гемостаза в виде повышения степени тромбоиндуцированной агрегации тромбоцитов ($p=0,049$) и гиперкоагуляционный сдвиг системы вторичного гемостаза с укорочением ПВ ($p=0,0001$), возрастанием концентрации фибриногена ($p=0,035$) и Д-димеров относительно нормальных данных, что обусловлено физиологическим ответом на развитие аневризматического САК и внутримозгового кровоизлияния с повреждением гематоэнцефалического барьера, что приводит к высвобождению во внесосудистое пространство тромбина, гемоглобина, ионов железа из разорвавшегося сосуда.

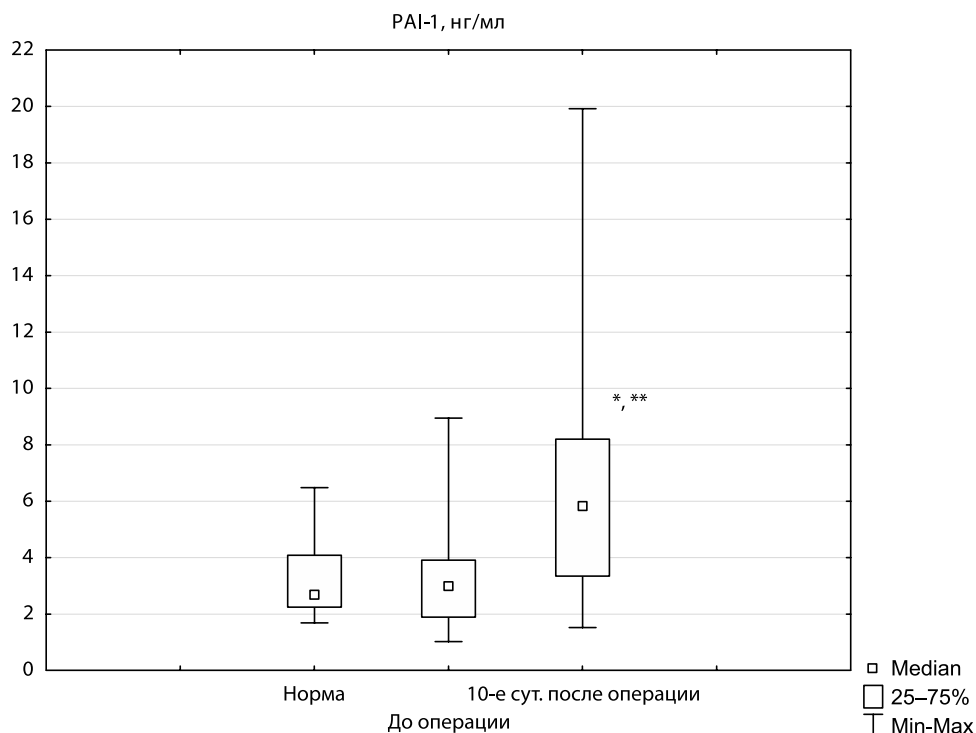


Рис. 2. Концентрация PAI-1 в норме и у пациентов до и на 10-е сутки после операции: * сравнение с нормой по U-критерию Манна – Уитни; ** сравнение с данными до лечения по T-критерию Вилкоксона

Fig. 2. PAI-1 levels, normal and in patients before and on the 10th day after surgery: * comparison with norm by Mann-Whitney U-test; ** comparison with pre-treatment data by Wilcoxon T-test

На 2-е сутки после операции выявлены снижение степени агрегации тромбоцитов ($p=0,035$) относительно исходных данных и некоторый сдвиг в сторону гипокоагуляции показателей вторичного гемостаза при возрастании концентраций фибриногена ($p=0,00008$) и Д-димеров ($p=0,0002$), вероятно, связанный с проведением хирургического вмешательства. На 10–12-е сутки после нейрохирургического лечения в группе пациентов наблюдается синдром гиперагрегации ($p=0,017$) и гиперкоагуляции, что сопровождалось повышением концентраций фибриногена ($p=0,038$) и PAI-1 ($p=0,0001$), укорочением ПВ ($p=0,0001$) в крови. Выявленные изменения гемостазиологических показателей у пациентов с САК в этот срок послеоперационного периода указывают на высокую степень агрегации тромбоцитов, и существенное ингибирование процесса фибринолиза, и, как следствие, недостаточно эффективное удаление фибрина с риском микрососудистых тромбозов, что является одним из основных патофизиологических механизмов развития церебральной ишемии.

Приведем описание клинического случая пациентки К., 57 лет (медицинская карта стационарного пациента № 6630).



Пациентка К. поступила в отделение анестезиологии и реанимации № 1 РНПЦ неврологии и нейрохирургии 14.11.2021 г. При поступлении были жалобы на высокоинтенсивную головную боль (ВАШ=10 баллов).

Самостоятельно данные анамнеза заболевания пациентка излагала сбивчиво ввиду угнетения сознания (ШКГ – 14 баллов), сонливости. Анамнестические сведения изучены согласно медицинской документации. Из анамнеза заболевания известно, что пациентка заболела остро 10.11.2021 г., когда внезапно развилась высокоинтенсивная головная боль, слабость в левых конечностях. Поликлиникой по месту жительства направлена в приемное отделение УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи», госпитализирована в неврологическое отделение для лечения пациентов с ОНМК в ургентном порядке. При выполнении КТ-ангиографии головного мозга от 10.11.2021 г. выявлена мешотчатая аневризма бифуркации М1-сегмента правой СМА. Переведена из УЗ «Могилевская городская больница скорой медицинской помощи» в РНПЦ неврологии и нейрохирургии для хирургического лечения.

Результаты КТ-ангиографии головного мозга от 14.11.2021: при КТ-ангиографии в СМА справа определяются 2 мешотчатые аневризмы размерами 4,5×3×3 мм и 2,5×3,7×2 мм. В правой лобно-височной области внутримозговая гематома размером 27×62×41 мм. Срединные структуры смещены влево на 7 мм. Боковой желудочек мозга справа компримирован. Кортикальные борозды сглажены.

Неврологический статус до хирургического лечения: уровень сознания – легкое оглушение, по ШКГ – 14 баллов. Лежит с закрытыми глазами. Открывает глаза в ответ на речь. Выполняет инструкции неврологического осмотра в полном объеме, отвечает на вопросы. Верно ориентирована в текущей обстановке, месте, собственной личности, частично ориентирована во времени. Вяла. Сонлива. Истощается при осмотре. При выполнении инструкций – элементы гемиигнорирования слева. ЧН: зрачки D=S, миоз. Реакция зрачков на свет прямая и обратная сохранены. Движения глазных яблок: легкое ограничение ОУ влево. Горизонтальный мелкокорзинчатый нистагм I степени при взоре в обе стороны. Лицо асимметрично: центральный парез VII пары ЧН слева. Глоточный рефлекс ослаблен. Рефлекса орального автоматизма нет. Сила в левых конечностях снижена: в руке – до 1 балла, в ноге – до 3 баллов; в правых конечностях мышечная сила – 5 баллов. Мышечный тонус в левых конечностях низкий. Сухожильно-периостальные рефлексы с рук S<D, средней живости; с ног – S<D, низкие. Подошвенный рефлекс справа ослаблен, слева – отсутствует. Патологический стопный рефлекс Бабинского положителен слева. Пальценосовую, коленно-пяточную пробу правыми конечностями выполняет удовлетворительно, левыми – не выполняет ввиду пареза. Расстройство болевой чувствительности по гемитипу слева: гипестезия – в руке, анестезия – в ноге. Суставно-мышечная чувствительность нарушена в левых конечностях: путает счет пальцев и направление их движения на руке; не различает счет пальцев и направление их движения на ноге. Ригидность затылочных мышц умеренно выражена. Симптомы Кернига слабopоложительные. Нижний симптом Брудзинского не выявляется. NIHSS – 9 баллов.

Диагноз: внутримозговое кровоизлияние аневризматического генеза (мешотчатые аневризмы правой СМА 4,5×3×3 мм и 2,5×3,7×2 мм) с формированием внутримозговой гематомы (27×62×41 мм) в правом полушарии головного мозга, острый

период (от 10.11.2021). Оглушение (ШКГ 14 баллов), левосторонний гемипарез: выраженный в руке, умеренный в ноге. Дислокационный синдром.

На 2-е сутки после госпитализации пациентке выполнено микрохирургическое клипирование шейки аневризмы правой СМА. Для оценки радикальности клипирования аневризмы и исследования церебрального кровотока интраоперационно использовали флуоресцентную видеоангиографию с индоцианином зеленым и ультразвуковую флоуметрию соответственно. До клипирования аневризмы скорость объемного кровотока на лобной ветви M2 составила 14 мл/мин, на височной ветви M2 – 18 мл/мин, что соответствовало нормальному уровню кровотока. После клипирования аневризмы при проведении интраоперационной флуоресцентной видеоангиографии с индоцианином зеленым выявлено, что мешок аневризмы не заполняется контрастом, обе M2 СМА проходимы. При выполнении ультразвуковой флоуметрии получены следующие результаты: на лобной ветви M2 скорость объемного кровотока составила 8 мл/мин, что указывает на его снижение на 42% от базового уровня и является критическим нарушением церебрального кровотока, на височной ветви M2 – 17 мл/мин, что соответствует снижению скорости объемного кровотока на 5% от базового уровня, что отражает сохранение адекватного уровня гемодинамики. Учитывая полученные результаты при проведении ультразвуковой флоуметрии, выполнена переустановка клипса с последующим повторным измерением объемной скорости кровотока на лобной ветви M2, которая составила 12 мл/мин, со снижением скорости объемного кровотока на 14%, на височной ветви M2 – 16 мл/мин, что соответствует снижению скорости объемного кровотока на 11% от базового уровня. Получены адекватные результаты объемной скорости кровотока, что отражает корректное наложение клипсы на аневризму СМА.

При выполнении КТ головного мозга на 1-е сутки после нейрохирургического лечения в височной и затылочной долях справа выявлены гиподенсные зоны размером 29×36 мм и 10×24 мм (инфаркты мозга). Неврологический статус в этот период времени ухудшился до 12 баллов по шкале NIHSS за счет нарастания степени пареза в левых конечностях до 0 баллов. Оценка уровня сознания по ШКГ составила 13 баллов.

При выполнении КТ головного мозга на 10-е сутки после лечения обнаружено, что гиподенсная зона в правой височной доле уменьшилась до 18×31 мм, а ранее выявляемая гиподенсная зона в правой затылочной доле не определяется. Уменьшился перифокальный отек в правой височно-теменной области. Неврологический статус к этому периоду времени улучшился до 10 баллов по шкале NIHSS за счет нарастания силы в левой ноге до 2 баллов и улучшения уровня сознания до 14 баллов по ШКГ относительно 1-х суток после операции.

До нейрохирургического лечения у пациентки К. показатели вторичного гемостаза не выходили за пределы референтных значений, за исключением Д-димеров, и были следующими: АПТВ – 21,5 с; ПВ – 11,4 с; концентрации фибриногена – 3,76 г/л и Д-димеров – 387 нг/мл при норме до 232 нг/мл.

На 15-е сутки после операции установлено удлинение АПТВ до 27,9 с и существенное возрастание концентрации Д-димеров – до 686 нг/мл при незначительных изменениях ПВ, которое составило 11,5 с, и концентрации фибриногена – 3,22 г/л.

Для оценки фибринолиза у пациентки К. определяли концентрацию PAI-1, которая в 1-е сутки госпитализации составила 4,57 нг/мл при норме 2,7 (2,2; 4,1),



на 15-е сутки его уровень удвоился и достигал 9,73 нг/мл, что указывает на наличие высокой активности антифибринолитического агента в послеоперационном периоде.

Таким образом, у пациентки К. на 10-е сутки после операции установлены повышение уровня сознания по ШКГ с 13 до 14 баллов и улучшение неврологического статуса по шкале NIHSS с уменьшением баллов с 12 до 10 относительно 1-х суток после операции. При КТ-исследовании головного мозга на 10-е сутки после лечения обнаружено уменьшение инфаркта в правой височной доле с 29×36 мм до 18×31 мм и отсутствие выявленной в 1-е сутки после операции гиподенсной зоны в правой затылочной доле. При этом на 15-е сутки после операции сохраняются гемостазиологические нарушения, что проявляется возрастанием концентраций Д-димеров на 77% и PAI-1 на 113% относительно их уровня до операции, указывающие на недостаточность фибринолитической активности крови и увеличение риска повышенного тромбообразования.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

До операции на 7-е (5; 9) сутки после разрыва ЦА и развития внутричерепных кровоизлияний у пациентов установлены гиперкоагуляционные реакции в виде увеличения агрегационной активности тромбоцитов на индуктор тромбин и гиперкоагуляционный сдвиг системы вторичного гемостаза с укорочением ПВ, возрастанием концентрации фибриногена и Д-димеров относительно нормальных данных. На 2-е сутки после операции показаны снижение степени агрегации тромбоцитов и сдвиг в сторону гипокоагуляции с сохранением повышенной концентрации фибриногена и Д-димеров. На 10–12-е сутки после клипирования аневризмы увеличилась степень агрегация тромбоцитов, что наряду с высокими концентрациями Д-димеров и PAI-1 может способствовать повышенному тромбообразованию в церебральной сосудистой сети и развитию ишемического повреждения головного мозга в послеоперационном периоде.

В группе пациентов с разорвавшимися ЦА микрохирургическое клипирование при выполнении интраоперационного мониторинга кровотока позволило повысить качество выключения аневризмы с сохранением проходимости афферентных артерий. До лечения и после микрохирургического клипирования тяжесть неврологического состояния по шкале NIHSS соответствовала неврологическим нарушениям легкой степени. При этом, по данным нейровизуализационных исследований и клиническим проявлениям, послеоперационные ишемические повреждения головного мозга установлены у 57% пациентов.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lovelock C.E., Rinkel G.J., Rothwell P.M. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;(74):1494–1501.
2. Rabinstein A.A., Wijidicks E.F.M. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Current Treatment Options in Neurology*. 2005;7: 99–107.
3. Schwytzer L., Soleman E., Ensner R. Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center in Switzerland. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:197–201. doi: 10.1007/978-3-319-04981-6
4. Goertz L., Hamisch C., Kabbasch C. Impact of aneurysm shape and neck configuration on cerebral infarction during microsurgical clipping of intracranial aneurysms. *Journal of Neurosurgery*. 2020;132(5):1539–1547. doi.org/10.3171/2019.1.JNS183193
5. Bristra E.H., Rinkel G. J., Algra A. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000;55(11):1656–1660. doi: 10.1212/wnl.55.11.1656
6. Dankbaar J.W., Rijdsdijk M., van der Schaaf I.C. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813–819. doi: 10.1007/s00234-009-0575-y

7. Baranich A.I., Savin I.A., Tabasarsanskij T.F. Disorders of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Voprosy neirohirurgii im. N.N.Burdenko*. 2018;82(4):109–116. (in Russian)
8. Gong Y., Xi G., Hu H. Increase in brain thrombin activity after experimental intracerebral hemorrhage. *Acta Neurochirurgica*. 2008;105:47–50.
9. Cimejko O.A., Romanenko L.I., Ivashina A.A., Al'darf A.I. Correction of hemostasiological syndromes in the treatment of arterial brain aneurysms in the perioperative period. *Ukrainskij neirohirurgicheskij zhurnal*. 2002;1:46–50. (in Russian)
10. Peres C., Caldas J., Puglia P. Endovascular management of acute epidural hematomas: clinical experience with 80 cases. *J. Neurosurgical*. 2018;128(4):1044–1050. doi: 10.3171/2016.11.JNS161398
11. Iadecola C., Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nature Medicine*. 2011;17 (7):796–808. doi.org/10.1038/nm.2399
12. Wang J., Doré S. Inflammation after intracerebral hemorrhage. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2007;27:894–908.
13. Kim J.B., Sig Choi J., Yu Y.M. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *The Journal of Neuroscience*. 2006;26(24):6413–6421. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3815-05.2006
14. Andersson U., Tracey K.J. HMGB1 Is a Therapeutic Target for Sterile Inflammation and Infection. *Annual Review of Immunology*. 2011;29(1):139–162. doi.org/10.1146/annurev-immunol-030409-101323
15. Lee J.H., Yoon E.J., Seo J. Hypothermia inhibits the propagation of acute ischemic injury by inhibiting HMGB1. *Molecular Brain*. 2016;9(1):81. doi.org/10.1186/s13041-016-0260-0
16. Nechipurenko N.I., Zmachinskaya O.L., Sidorovich R.R. Clinical, biochemical and functional changes in patients with ruptured cerebral aneurysms in the presence and absence of epileptic seizures in the pre- and postoperative periods. *Med. novosti*. 2020;2:58–62. (in Russian)
17. Pashkovskaya I.D., Nechipurenko N.I., Ahremchuk A.I., Prokopenko T.A. Features of biochemical disorders in vascular spasm after aneurysmal intracranial hemorrhages. *Med. novosti*. 2020;1:26–29. (in Russian)
18. Amin-Hanjani S., Meglio G., Gatto R. The utility of intraoperative blood flow measurement during aneurysm surgery using an ultrasonic perivascular flow probe. *Neurosurgery*. 2006;58(4 Suppl 2):ONS-305-312. doi: 10.1227/01.NEU.0000209339.47929.34
19. Della Puppa A., Rossetto M., Volpin F. Microsurgical clipping of intracranial aneurysms assisted by neurophysiological monitoring, microvascular flow probe and ICG-VA. Outcomes and intraoperative data on a multimodal strategy. *World Neurosurgery*. 2018;113:e336–e344. doi: 10.1016/j.wneu.2018.02.029