



Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И., Пашковская И.Д. ✉
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Патогенетические маркеры развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Сидорович Р.Р. – концепция исследования, редактирование статьи; Нечипуренко Н.И. – концепция исследования, анализ и интерпретация результатов, написание статьи; Ахремчук А.И. – обзор литературы, выполнение исследований, иллюстрации; Пашковская И.Д. – выполнение исследований, анализ и обработка полученных данных.

Подана: 03.06.2024

Принята: 10.09.2024

Контакты: irenapass@mail.ru

Резюме

Введение. Наиболее частым осложнением при разрыве артериальных аневризм (АА) является развитие сосудистого спазма и отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ). Изучение механизмов развития ОЦИ, в частности вопросов нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК), вазорегулирующих метаболитов, показателей гемостаза и фибринолиза у пациентов с разорвавшимися АА, представляется важной проблемой в теоретическом отношении и в практической деятельности нейрохирургов.

Цель. Изучить клинические и гемоциркуляторные интрацеребральные проявления, биохимические (кислородтранспортные, гемостазиологические и сосудорегулирующие) нарушения в крови; установить маркеры развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА.

Материалы и методы. Проведены клиничко-биохимические исследования у 91 пациента с аневризматическим внутричерепным кровоизлиянием (ВЧК) до и после клипирования АА, их разделили на основную группу с развитием ОЦИ ($n=67$) и группу сравнения без ОЦИ ($n=24$). В первые сутки госпитализации и на 10–12-е сутки после операции у пациентов оценивали клиничко-неврологический статус, проводили КТ-исследование головного мозга, изучили ряд показателей КТФК, вазорегуляции и коагуляционно-реологические параметры.

Результаты. У всех пациентов интраоперационно оценивали эффективность клипирования АА с использованием флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым; у пациентов с разрывом СМА проводили контроль адекватности церебрального кровотока в эфферентных артериях после клипирования аневризмы с помощью ультразвуковой флоуметрии. При оценке параметров КТФК до операции в основной группе установлено повышение значения $p50$ ($p=0,05$) в венозной крови; снижение значения соотношения NOx / ангиотензинпревращающий фермент (U , $p=0,035$);



увеличение степени агрегации тромбоцитов ($U, p=0,032$) и концентрации ингибитора активации плазминогена-1 ($U, p=0,034$) относительно группы сравнения.

Заключение. По результатам ROC-анализа установлены маркеры ОЦИ и их пороговые уровни при аневризматических ВЧК, имеющих высокую диагностическую значимость, связанные с нарушением утилизации кислорода ишемизированными тканями; гиперагрегацией тромбоцитов и ингибированием фибринолиза; дисфункцией вазорегулирующих метаболитов.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, внутричерепное кровоизлияние, сосудистый спазм, патогенез отсроченной церебральной ишемии, маркеры отсроченной церебральной ишемии

Sidorovich R., Nechipurenko N., Ahremchyk A., Pashkouskaya I.✉

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

Pathogenetic Markers of Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Ruptured Arterial Aneurysms

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sidorovich R. – study concept, article editing; Nechipurenko N. – study concept and design, results analysis and interpretation, text writing; Ahremchuk A. – review of publications, research performing, illustrations; Pashkouskaya I. – research performing, obtained data analysis and processing.

Submitted: 03.06.2024

Accepted: 10.09.2024

Contacts: irenapass@mail.ru

Abstract

Introduction. The most common complications of ruptured arterial aneurysm (AA) are vascular spasm and delayed cerebral ischemia (DCI). Studying mechanisms of DCI progression, in particular, blood oxygen transport function (BOTF) impairment, vasoregulatory metabolites, and hemostasis and fibrinolysis parameters in patients with ruptured AAs seems to be an important issue in both theoretical and practical activities of neurosurgeons.

Purpose. To study clinical and hemocirculatory intracerebral manifestations, biochemical: oxygen transport, hemostasiological and vasoregulatory disorders in the blood; to establish the markers of DCI in patients with AA rupture.

Materials and methods. Clinical and biochemical tests were performed in 91 patients with aneurysmal intracranial hemorrhage (ICH) before and after AA clipping; they were divided into a main group with DCI ($n=67$) and a comparison group without DCI ($n=24$). On the first day of hospitalization and on days 10–12 after surgery, patient's clinical and neurological status were assessed, a computed tomography study of the brain was performed, and several indicators of blood oxygen transport function, vasoregulation, and coagulation and rheological parameters were analyzed.

Results. In all patients, the effectiveness of aneurysm clipping was assessed intraoperatively using fluorescein angiography with indocyanine green; in patients with MCA rupture, the adequacy of cerebral blood flow in the efferent arteries was monitored

after aneurysm clipping using ultrasound flowmetry. Blood parameters testing before surgery in the main group revealed increased p50 value ($p=0.05$) in venous blood; decreased NOx/angiotensin-converting enzyme ratio (U, $p=0.035$); increased degree of platelet aggregation (U, $p=0.032$) and concentration of plasminogen activation inhibitor-1 (U, $p=0.034$) relative to the comparison group.

Conclusion. Based on the results of ROC analysis, biomarkers of cerebral ischemia in aneurysmal ICH were identified, associated with impaired oxygen utilization by ischemic tissues, platelet hyperaggregation and inhibition of fibrinolysis, and dysfunction of vasoregulatory metabolites.

Keywords: ruptured arterial aneurysm, intracranial hemorrhage, vascular spasm, pathogenesis of delayed cerebral ischemia, markers of delayed cerebral ischemia

■ ВВЕДЕНИЕ

Артериальные аневризмы (АА) головного мозга диагностируют у 3–5% населения, при этом 50–80% из них протекают бессимптомно в течение всей жизни. Частота развития аневризматических внутричерепных кровоизлияний (ВЧК), в том числе субарахноидальных кровоизлияний (САК), варьирует от 2 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год в мире [1]. Наиболее частым осложнением при разрыве АА является развитие сосудистого спазма (СС) и отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ), что повышает послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [2].

Многочисленные биохимические нарушения, выявляемые после разрыва АА, обусловлены сложной многофакторной природой заболевания. Большую роль в механизмах цереброваскулярного повреждения при развитии гипоксии структур головного мозга играет первичная дисфункция нейроваскулярной единицы на фоне признаков эндотелиальной дисфункции, повышения внутричерепного давления, развития нейровоспаления, энергетической недостаточности и гибели нейрона [3].

На протяжении последних лет ряд ученых исследовали различные медиаторы реакций воспаления в крови и ликворе пациентов с САК и развитием СС, однако предикторы СС из их числа установить не удалось. Нами ранее установлены 2 биохимических предиктора – моноцитарный хемотаксический протеин-1 (МСП-1) и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П), развития СС после микрохирургического клипирования шейки аневризмы у пациентов с аневризматическим ВЧК [4].

Фактор фон Виллебранда, измеренный в сыворотке крови в течение 3 суток после САК, продемонстрировал значительное увеличение и был связан с плохим исходом и развитием ОЦИ [5], при этом не являясь маркером ОЦИ. Вышеизложенное подтверждает необходимость всестороннего изучения механизмов развития ОЦИ, особенно недостаточно исследованных до настоящего времени, в частности вопросов нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК), вазорегулирующих метаболитов, показателей гемостаза и фибринолиза у пациентов с разорвавшимися АА, что представляется важной проблемой не только в теоретическом отношении, но и в практической деятельности нейрохирургов.



■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинические и гемоциркуляторные интрацеребральные проявления, биохимические (кислородтранспортные, гемостазиологические и сосудорегулирующие) нарушения в крови; установить маркеры развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 91 пациент с разрывом АА и развитием САК в остром периоде, поступивший в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021–2023 гг. Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографию на аппарате Discovery CT750HD.

В основную группу с развитием ОЦИ вошло 67 пациентов в возрасте $49,0 \pm 9,8$ года (32 мужчины и 35 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (5; 11) суток. Размер аневризмы в наибольшем измерении – $6,2 \pm 1,9$ мм; множественные аневризмы выявлены у 13 (19%) человек. Летальность пациентов в этой группе в остром периоде составила 3%. В группу сравнения без развития ОЦИ включены 24 пациента в возрасте $52,8 \pm 11,2$ года (11 мужчин и 13 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 13). Размер аневризмы составил $5,9 \pm 1,3$ мм; множественные аневризмы выявлены у 5 (21%) человек.

Критерии включения: разорвавшиеся артериальные аневризмы головного мозга.

Критерии исключения: инфаркт мозга, геморрагический инсульт (в качестве основного заболевания, не обусловленного наличием ЦА), каверномы, онкологические, дегенеративные, воспалительные заболевания головного мозга, инфекционные заболевания в острой и хронической стадиях, психические заболевания, расстройства сознания различной степени выраженности, декомпенсированная патология органов сердечно-сосудистой и дыхательной систем, цирроз печени с явлениями портальной гипертензии, сахарный диабет с отсутствием эффекта от введения инсулина, тяжелая хроническая почечная недостаточность, беременность. Ведение пациентов до и после операции осуществлялось по клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с заболеваниями нейрохирургического профиля в стационарных условиях», утвержденному постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.10.2021 № 117, с индивидуальным подходом и по показаниям.

В неврологическом статусе пациентов исследовали состояние высшей нервной деятельности, функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координационную сферы, менингеальные знаки. Для оценки тяжести ишемического инсульта применяли шкалу NIHSS (англ. National Institutes of Health Stroke Scale). Тяжесть САК определяли по шкале Ханта – Хесса. Для оценки состояния пациентов применяли шкалу комы Глазго (ШКГ), шкалу исходов Глазго (ШИГ) и модифицированную шкалу Рэнкина (МШР).

Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование аневризмы. Оценку качества клипирования ЦА проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) на микроскопе

Leica M720 OH5. Для контроля адекватности церебрального кровотока в эфферентных артериях головного мозга после клипирования аневризмы СМА использовали интраоперационную ультразвуковую флоуметрию. Снижение средней скорости объемного кровотока (Q_{mean}) в эфферентных сосудах после клипирования СМА на 25% по сравнению с исходной скоростью рассматривали как нарушение потока крови по сосуду. В момент исследования оценивали, полностью ли перекрыта шейка аневризмы клипсом, сохранена ли при этом проходимость несущего сосуда и отходящих от него ветвей. Визуальный осмотр области клипирования аневризмы при помощи нейрохирургического микроскопа был дополнен использованием видеоэндоскопической ассистенции и микрозеркала. Для диагностики ОЦИ у пациентов на момент поступления в стационар, на 2-е и 8-е сутки после клипирования аневризмы проводили КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Discovery MR750w 3.0 T, Discovery MR450w 1.5 T или СКТ на аппарате Discovery CT750HD. Подсчет объема ишемического инсульта производили по шкале ASPECTS (Alberta Stroke Program Early CT score – программа Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте).

Забор образцов крови для исследования кислородтранспортной функции крови (КТФК), первичного и вторичного гемостаза, вазорегулирующих метаболитов выполняли из кубитальной вены натошак в 1-е сутки госпитализации пациентов и на 10–12-е сутки после нейрохирургического лечения. Ранее были изучены показатели КТФК венозной крови у 23 пациентов с разрывом ЦА, взятой из кубитальной вены до операции и из внутренней яремной вены интраоперационно в условиях интубационного наркоза. Проведенный анализ данных не выявил статистически значимых различий между показателями КТФК в венозной периферической крови и венозной центральной крови, оттекающей от церебральных структур, что позволяет использовать периферическую кровь в контексте изучения метаболических процессов в головном мозге в настоящей статье [6].

Изучение КТФК проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX (Radiometer). Определяли следующие показатели: парциальное давление O_2 (pO_2), сатурацию крови (sO_2). Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина, а следовательно, и сродства гемоглобина к кислороду, является показатель $p50$ – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. Количественное определение концентрации нитратов/нитритов (NO_x) в плазме крови выполняли с помощью реактива Грисса. Функциональную активность тромбоцитов изучали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate. Концентрации ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (ИАП-1) и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-наборами R&Dsystems. Для сравнения использовали аналогичные 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), 25 и 75 перцентилей при распределении, отличным



от нормального. Сравнительный анализ количественных признаков в двух группах выполняли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна – Уитни. Внутригрупповой анализ количественных признаков осуществляли с помощью T-критерия Вилкоксона. Качественные признаки сравнивали по χ^2 . Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. ROC-анализ выполняли с использованием программы Attestat версии 13.1. Диагностическую эффективность исследуемых клинико-лабораторных показателей оценивали с помощью построения характеристических кривых (ROC-кривых). Определяли пороговый уровень изучаемого показателя, дихотомически разделяющего обследуемых лиц на подгруппы по наличию или отсутствию признаков ОЦИ. За пороговую точку отсечения принимали значение диагностического критерия, соответствующее максимуму ДЧ и ДС на ROC-кривой. Оценивали площадь под характеристической кривой, которая характеризует эффективность диагностического теста.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная и группа сравнения между собой изначально не отличались по клиническим параметрам. У 11 (16%) пациентов из основной группы при поступлении была диагностирована церебральная ишемия, развившаяся после разрыва АА. У остальных пациентов этой группы ишемические события развились на 2-е либо 10–12-е сутки после клипирования АА и были подтверждены с помощью нейровизуализации и (или) клинически. Проведена сравнительная оценка баллов по ШКГ, NIHSS, МШР и ШИГ между пациентами основной группы и группы сравнения до и после операции.

В результате сравнительного анализа по клиническим шкалам на момент госпитализации в основную группу баллы по ШКГ были ниже ($t, p=0,07$) на уровне тенденции; баллы неврологического дефицита по шкале NIHSS достоверно выше ($U, p=0,002$) относительно группы сравнения. После операции в основной группе наблюдали достоверное снижение баллов по ШКГ ($t, p=0,031$) и повышение баллов по NIHSS ($U, p=0,0001$) относительно группы сравнения. При сравнении оценки качества жизни по ШИГ и функциональных исходов по МШР, описывающей признаки инвалидизации пациентов после инсульта, в группе сравнения выявлены статистически значимые лучшие исходы ($t, p=0,0004$ и $t, p=0,0002$ соответственно) относительно пациентов основной группы.

В основной группе пациентов сразу после операции (1–2-е сут.) средний балл по шкале ASPECTS составил $7,7 \pm 2,5$ и был снижен относительно группы сравнения ($t=3,4, p=0,001$), что указывает на наличие у них обширной гиподенсивной зоны в бассейне СМА и коррелирует с прогнозом более плохого функционального исхода. На 10-е сутки после операции эта разница в балльной оценке между группами сохранилась – $6,5 \pm 2,9$ и $9,7 \pm 0,8$ соответственно ($t, p=0,0001$).

Комбинированное применение ИФАИЗ и интраоперационной флоуметрии при аневризмах СМА выполнено 23 пациентам с аневризмами СМА. По данным интраоперационной флоуметрии показано снижение скорости объемного кровотока в сегментах М2 СМА после клипирования аневризмы у 19 пациентов на 15% по сравнению с исходной скоростью, что отражает сохранение адекватного уровня гемодинамики в исследуемом сосуде после клипирования аневризмы. У 4 пациентов скорость объемного кровотока в сегментах М2 СМА после клипирования аневризмы снизилась более чем на 25% от исходного уровня, что потребовало переустановить клипс Язаргила с достижением исходного уровня скорости объемного кровотока (рис. 2, 3).

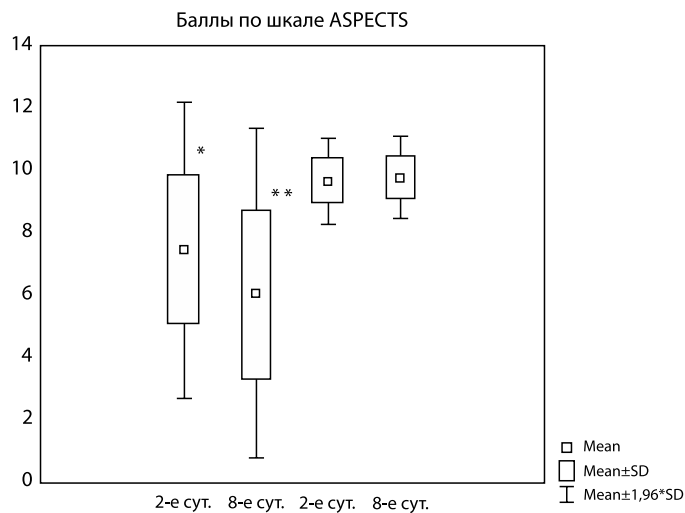


Рис. 1. Балльная оценка объема ишемического инсульта по шкале ASPECTS у пациентов обеих групп в различные сроки после клипирования АА

Примечания: * различие с данными, полученными на 2-е сут. после операции; ** с данными групп пациентов с ОЦИ и без ОЦИ на 8-е сут. после операции.

Fig. 1. Score assessment of ischemic stroke volume according to the ASPECTS scale in patients of both groups at different times after AA clipping

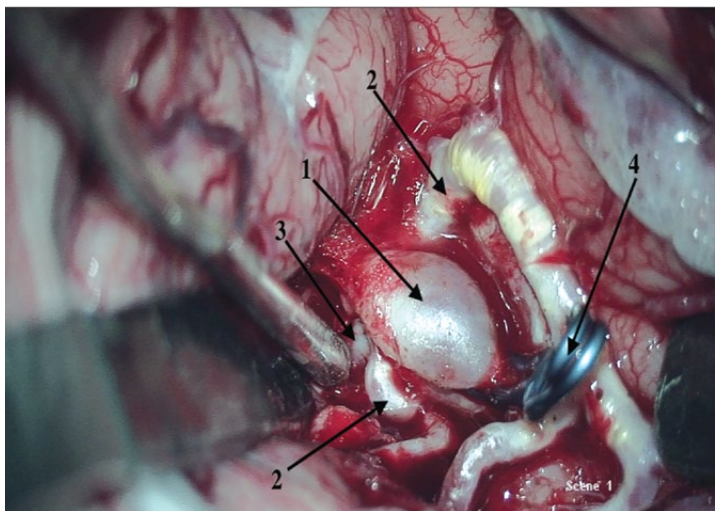


Рис. 2. Интраоперационный снимок до клипирования АА: 1 – сегменты М2 СМА; 2 – мешок аневризмы деления сегмента М1 СМА; 3 – сегмент М1 СМА; 4 – клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента М1 СМА

Fig. 2. Intraoperative image before AA clipping: 1 – segments М2 МСА; 2 – sac of aneurysm dividing the М1 segment of the МСА; 3 – segment М1 МСА; 4 – clip Yasargil on the neck of the aneurysm dividing the М1 segment of the МСА

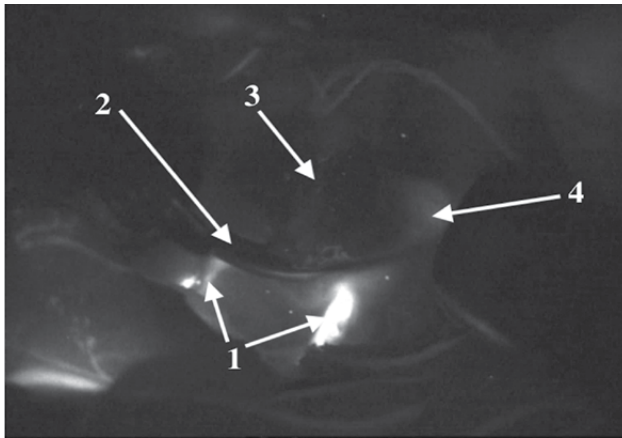


Рис. 3. Интраоперационный снимок после клипирования аневризмы и введения индоцианина зеленого: 1 – сегменты M2 CMA; 2 – клипс Язаргила на шейке аневризмы деления сегмента M1 CMA; 3 – мешок аневризмы деления сегмента M1 CMA; 4 – заполняемая часть мешка аневризмы
Fig. 3. Intraoperative image after aneurysm clipping and indocyanine green injection: 1 – segments M2 MCA; 2 – Yazargil clip on the neck of the aneurysm dividing the M1 segment of the MCA; 3 – aneurysm sac dividing segment M1 MCA; 4 – filled part of the aneurysm sac

По данным флоуметрии после клипирования установлено снижение скорости объемного кровотока в M2-сегментах лобного ответвления CMA на 6%, височного ответвления – на 11% по сравнению с исходной скоростью до клипирования, что свидетельствует о сохранении адекватного уровня гемодинамики в исследуемом сосуде после клипирования шейки аневризмы CMA.

Сравнительный анализ показателей КТФК у пациентов обеих групп до и после лечения представлен в табл. 1. При оценке параметров КТФК в основной группе установлено повышение значения $r50$ ($p=0,05$) в венозной крови относительно группы сравнения, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и облегченном транспорте его в ткани. Необходимо учитывать тот факт, что нормализация показателей КТФК, таких как rO_2 и sO_2 в артериальной крови, не всегда приводит к устранению тканевой гипоксии, что связано прежде всего с расстройствами кровообращения на уровне микроциркуляции [7].

Важным компонентом дизоксии является нарушение внутриклеточной утилизации кислорода, возникающее вследствие блокады цепи дыхательных ферментов митохондрий под действием оксидантного стресса и медиаторов воспаления при геморрагическом повреждении тканей. Следовательно, повышение $r50$ при САК с ОЦИ до и после операции свидетельствует о снижении СГК и развитии компенсаторной реакции, направленной на улучшение оксигенации ишемизированных структур мозга. После операций этот же механизм компенсации активно протектирует развитие ишемических нарушений головного мозга у пациентов без ОЦИ, несмотря на ухудшение утилизации кислорода церебральными структурами.

Динамика изменений содержания NOx и АПФ и их соотношение в крови у пациентов обеих групп до и после лечения даны в табл. 2.

Таблица 1
Сравнительный анализ показателей КТФК у пациентов обеих групп до и после операции
Table 1
Comparative analysis of BOTF indicators in patients of both groups before and after surgery

Параметры	До операции		После операции	
	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=16	Основная группа, n=43	Группа сравнения, n=16
pO ₂ , мм рт. ст.	39,4 (27,7; 60,0)	33,2 (26,6; 44,1)	40,5 (32,5; 45,7)	39,6 (29,5; 50,2)
sO ₂ , %	70,6 (40,1; 88,5)	63,4 (55,0; 77,1)	69,7 (51,3; 78,1)	71,7 (52,9; 80,2)
p50, мм рт. ст.	28,0 (26,3; 30,8)	26,6 (26,4; 27,3) U=152, p=0,05	28,5 (26,7; 31,1)	27,9 (26,8; 32,1)

Таблица 2
Биохимические показатели крови у пациентов обеих групп до и после операции (Me, квартили)
Table 2
Biochemical blood parameters in patients of both groups before and after surgery (Me, quartiles)

Показатель	До операции		После операции	
	Основная группа, n=65	Группа сравнения, n=21	Основная группа, n=65	Группа сравнения, n=21
Нитраты и нитриты (NOx), мкмоль/л	10,2 (8,8; 15,6)	12,4 (10,5; 16,5)	12,0 (8,6; 15,0)	16,3 (14,8; 18,0)
Достоверность различий	H3		U=220, p=0,0003	
Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), пг/л	107,7 (74,4; 121,1)	77,4 (64,4; 101,0)	101 (84,8; 119,6)	73,4 (63,9; 89,0)
Достоверность различий	U=147, p=0,06		U=52, p=0,014	
NOx/АПФ	0,13 (0,09; 0,17)	0,19 (0,11; 0,22)	0,11 (0,08; 0,19)	0,22 (0,15; 0,26)
Достоверность различий	U=137, p=0,035		U=47, p=0,008	

До операции в группе сравнения установлены тенденция к низкому уровню АПФ, отвечающего за вазоконстрикцию (U, p=0,06), а также достоверно высокое значение соотношения NOx/АПФ (U, p=0,035) относительно основной группы. После операции между группами выявлены различия в поддержании баланса всех изученных сосудорегулирующих метаболитов. Так, в группе сравнения показаны более высокая концентрация NOx (U=220, p=0,0003), сниженный уровень АПФ (U=52, p=0,014) и, соответственно, нормализация соотношения NOx/АПФ (U=47, p=0,008) относительно основной группы. По данным литературы, в сосудистой сети ангиотензин II и монооксид азота косвенно взаимодействуют друг с другом в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, влияя на функциональную активность друг друга. Ангиотензин II регулирует экспрессию синтазы оксида азота (NOS) и продукцию NO, тогда как NO по обратному механизму регулирует уровень ангиотензина II. Обратная связь между NO и ангиотензином II является основой для сохранения нормального сосудистого тонуса и функции [8].

До операции у пациентов основной группы выявлена достоверно более высокая степень агрегации тромбоцитов – 234 (207; 267) AU против 204 (171; 238) AU в группе сравнения (p=0,032), что характеризует более вязкое состояние внутрисосудистого



звена микроциркуляции у пациентов с ОЦИ в этот период наблюдения. В этот же период наблюдения в основной группе показано возрастание концентрации ИАП-1 (4,5 (3,7; 5,7) пг/л) относительно группы сравнения (3,5 (3,4; 4,2) пг/л, $p=0,034$). Это указывает на снижение у них активности противосвертывающей системы крови и способствует увеличению риска тромбообразования. Такая же динамика этих показателей сохраняется и в послеоперационном периоде. Из данных литературы известно, что при аневризматических САК нарушается барьерная функция эндотелия, происходит стимуляция тромбогенеза и высвобождение воспалительных цитокинов, активация воспалительного процесса в сосудистой стенке, что ведет к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и лежит в основе патогенеза сосудистых ишемических заболеваний головного мозга [9].

Для установления маркеров церебральной ишемии у пациентов с аневризматическим САК был проведен ROC-анализ клинико-лабораторных показателей, достоверно различающихся между группами с ОЦИ и без ОЦИ в дооперационном периоде. Установлено, что определение баллов по шкале NIHSS; значения $p50$ (парциального напряжения кислорода крови при 50%-ном насыщении гемоглобина кислородом) в цельной крови; степени агрегации тромбоцитов (СтАТ) с индуктором тромбином в цельной крови; концентраций АПФ в сыворотке и ИАП-1 в плазме крови у пациентов основной группы имеет высокую диагностическую значимость (табл. 3).

Полученные данные свидетельствуют о том, что превышение порога в крови АПФ и ИАП-1 свыше 86,6 пг/л и 4,2 пг/л соответственно, а также превышение порогового уровня $p50$ и СтАТ свыше 27,4 мм рт. ст. и 194,6 ед. агрегации соответственно у пациентов с САК сопряжено с диагностикой у них церебральной ишемии.

Диагностическая значимость, установленная при 95% доверительном интервале, включает значения AUC и характеризуется высокой диагностической чувствительностью и/или диагностической специфичностью: NIHSS – AUC ROC-кривой 0,76 (ДИ 0,65–0,86; $p=0,001$), диагностическая чувствительность 67,0%, диагностическая специфичность 95,0%; $p50$ – AUC ROC-кривой 0,78 (ДИ 0,71–0,86; $p=0,000$), диагностическая чувствительность 75,5%, диагностическая специфичность 79,0%; СтАТ – AUC ROC-кривой 0,95 (ДИ 0,91–0,98; $p=0,000$), диагностическая чувствительность 90,0%, диагностическая специфичность 87,5%; АПФ – AUC ROC-кривой 0,92 (ДИ 0,88–0,97;

Таблица 3

Характеристики ROC-кривых диагностической эффективности определения клинико-лабораторных маркеров церебральной ишемии при аневризматическом САК

Table 3

Characteristics of ROC curves for diagnostic effectiveness in determining clinical and laboratory markers of cerebral ischemia in aneurysmal SAH

Маркер	Площадь под кривой (AUC)	95% ДИ	Величина cut off (пороговый уровень)	ДЧ	ДС	p
NIHSS, баллы	0,76±0,052	0,65–0,86	0	67,0%	95,8%	0,001
$p50$, мм рт. ст.	0,78±0,051	0,71–0,86	27,4	75,5%	79,0%	0,000
СтАТ, ед. агрегации	0,95±0,018	0,91–0,98	194,6	90,0%	87,5,0%	0,000
АПФ, пг/л	0,92±0,022	0,88–0,97	86,6	87,0%	87,5%	0,000
ИАП-1, пг/л	0,93±0,020	0,89–0,97	4,2	89,0%	83,0%	0,000

$p=0,000$), диагностическая чувствительность 87%, диагностическая специфичность 87,5%; ИАП-1 – AUC ROC-кривой 0,93 (ДИ 0,89–0,97, $p=0,000$), диагностическая чувствительность 89,0%, диагностическая специфичность 83,0%.

Следовательно, у пациентов с САК определение с помощью ROC-анализа пороговых уровней клинично-лабораторных маркеров церебральной ишемии позволяет использовать их по дихотомическому принципу в качестве классификаторов между наличием и отсутствием церебральной ишемии.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В группе пациентов с ОЦИ тяжесть неврологического состояния по шкале NIHSS соответствовала неврологическим нарушениям легкой степени. По данным нейровизуализации у всех пациентов этой группы установлены проявления ОЦИ, нарастающие к 8-м сут. после операции (по шкале ASPECTS уменьшение баллов с $7,5 \pm 2,4$ до $6,0 \pm 2,7$, $p=0,0001$). К основным биохимическим факторам развития ОЦИ у пациентов с разорвавшимися АА относятся следующие: нарушение утилизации кислорода ишемизированными тканями; повышение тромбогенного потенциала крови, характеризующееся гиперагрегацией тромбоцитов и ингибированием фибринолиза; дисфункцией основных вазорегулирующих метаболитов с преобладанием вазоконстрикторных реакций. По результатам ROC-анализа установлены маркеры ОЦИ и их пороговые уровни при аневризматических САК, имеющие высокую диагностическую значимость, к которым относятся шкала NIHSS; $p50$; степень агрегации тромбоцитов; АПФ и ИАП-1. Включение в обследование пациентов в остром периоде аневризматического САК диагностически значимых маркеров ОЦИ позволит улучшить ее диагностику в дооперационном периоде и предотвратить нарастание ишемических осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с САК.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Long B, Koyfman A, Runyon M.S. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management. *Emerg Med Clin North Am.* 2017;35(4): 803–824.
2. Schwyzler L. et al. 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.
3. Levin O., Bogolepova A., Lobzin V. General mechanisms of pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibility of their correction. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2022;122(5):11–16. (in Russian)
4. Nechipurenko N., Sidorovich R., Pashkovskaya I., Akhremchuk A., Prokopenko T. Correction of metabolic disorders in patients with aneurysmal intracranial hemorrhage. *Vestsi Natsyyanal'nay akademii navuk Belarusi. Ser. med. nauk.* 2020;17(4):470–479. (in Russian)
5. Frijns C.J.M. et al. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(1):77–83.
6. Nechipurenko N., Stepanova YU., Pashkovskaya I., Sidorovich R., Akhremchuk A., Prokopenko T. Comparative analysis of indicators of the acid-base state and oxygen transport function of blood in the peripheral and cerebral venous systems in patients with ruptured arterial aneurysms. *Novosti mediko-biologicheskikh nauk.* 2023;23(4):24–27. (in Russian)
7. Smetkin A., Kirov M. Venous saturation monitoring in anesthesiology and intensive care. *General Reanimatology.* 2008;4(4):86–90. (in Russian)
8. Yan C., Kim D., Aizawa T., Berk B.C. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003;23(1):26–36.
9. Chertok V., Kocyba A. Endothelial (Intimal) Mechanism of Regulation of Cerebral Hemodynamics: Transformation of Views. *TMG.* 2012;2:17–26. (in Russian)