



КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗОРВАВШИМИСЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ АНЕВРИЗМАМИ В ДО И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ

Р. Р. Сидорович¹, Н. И. Нечипуренко¹, И. Д. Пашковская¹, А. И. Ахремчук¹,
О. Л. Змачинская¹, Ю. И. Степанова²

¹ Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» МЗ РБ, Минск, Беларусь

² Государственное учреждение образования

«Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ. К наиболее распространенным осложнениям аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК), которые приводят к клиническому ухудшению и повышают летальность, относятся сосудистый спазм и отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ). В последнее время активно исследуются механизмы, приводящие к развитию осложнений после разрыва церебральных аневризм (ЦА) и аСАК, а также их хирургического лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить тяжесть клинических проявлений аСАК и качество клипирования ЦА, изучить ряд показателей про-, антиоксидантной системы крови, вазорегуляторных метаболитов, агрегацию тромбоцитов у пациентов в до- и послеоперационном периодах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: обследован 31 пациент, оперированные на 8-е (5; 10) сутки после разрыва ЦА и развития аСАК. Исследования выполнены на момент поступления пациентов в стационар, 2-е и 10-е сутки после микрохирургического клипирования ЦА. Оценивали тяжесть состояния по шкалам Ханта-Хесса, WFNS, NIHSS, комы Глазго (ШКГ). Для диагностики ишемии мозга проводили МРТ исследование. Изучали показатели про-, антиоксидантной системы крови, концентрации нитратов/нитритов, ангиотензинпревращающего фермента, агрегацию тромбоцитов. Для сравнения использовали показатели 26 здоровых лиц.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов на 8-е (5; 10) сутки после разрыва ЦА и развития САК до и после микрохирургического клипирования шейки аневризмы не выявлено статистически значимой разницы тяжести состояния по шкалам Ханта-Хесса, WFNS, NIHSS и ШКГ. До лечения установлены увеличение концентрации вторичных продуктов перекисного окисления липидов ($p=0,002$), снижение активности супероксиддисмутазы ($p=0,003$), повышение скорости агрегации тромбоцитов ($p=0,004$), снижение концентраций нитратов/нитритов ($p<0,001$) и ангиотензинпревращающего фермента ($p=0,037$) относительно нормы. На 10-е сутки после клипирования у пациентов выявлено уменьшение дисбаланса про-, антиоксидантной системы и вазорегуляторных метаболитов в крови при усилении гиперагрегационной способности тромбоцитов ($p=0,006$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. У пациентов с разрывом ЦА до и после хирургического лечения установлены различной выраженности нарушения про-, антиоксидантного состояния, концентраций вазорегуляторных метаболитов, первичного звена гемостаза, что может приводить к повышенному тромбообразованию в церебральной сосудистой сети, нарушению микроциркуляции и развитию ОЦИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: разрыв церебральной аневризмы, субарахноидальное кровоизлияние, оценка качества микрохирургического клипирования, клиника, биохимические нарушения.

Для цитирования: Сидорович Р. Р., Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Ахремчук А. И., Змачинская О. Л., Степанова Ю. И. Клинико-биохимические нарушения у пациентов с разорвавшимися церебральными аневризмами в до и послеоперационном периодах. *Российский нейрохирургический журнал им. проф. А. Л. Поленова.* 2022;14(2):145–149

CLINICAL AND BIOCHEMICAL DISORDERS IN PATIENTS WITH RUPTURED CEREBRAL ANEURYSMS IN THE PRE- AND POSTOPERATIVE PERIODS

R. R. Sidorovich¹, N. I. Nechipurenko¹, I. D. Pashkovskaya¹, A. I. Ahremchuk¹,
O. L. Zmachynskaya¹, J. I. Stepanova²

¹Republican Research and Practice Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

SUMMARY. Vascular spasm and delayed cerebral ischemia are the most common complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH), which lead to clinical deterioration and increased mortality. Mechanisms leading to the development of complications after rupture of cerebral aneurysms and aSAH, as well as their surgical treatment, have been studied actively recently.

PURPOSE OF THE STUDY: to assess the severity of clinical manifestations of aSAH and the quality of clipping of cerebral aneurysms, to study the indicators of the pro-antioxidant system, vasoregulatory metabolites, platelet aggregation in the patients' blood in the pre- and postoperative periods.

MATERIALS AND METHODS: we examined 31 patients operated on the 8th (5; 10) day after cerebral aneurysm rupture and development of aSAH. The studies were performed at the time of admission of patients to the hospital, on the 2nd and 10th days after microsurgical clipping of the cerebral aneurysms. The severity of the condition was assessed using the Hunt-Hess, WFNS, NIHSS and Glasgow coma scales. An MRI study was performed to diagnose cerebral ischemia. We studied the indicators of the pro-, antioxidant system of the blood, the concentration of nitrates/nitrites, angiotensin-converting enzyme, and platelet aggregation. The indicators of 26 healthy individuals were used for comparison.

RESULTS. There was no statistically significant difference in the severity of the condition according to the Hunt-Hess, WFNS, NIHSS, and GCS scales in patients, operated on the 8th (5; 10) day after cerebral aneurysm rupture and the development of aSAH before and after microsurgical clipping of the aneurysm neck. An increase in the concentration of secondary products of lipid peroxidation ($p=0.002$), a decrease in the activity of superoxide dismutase ($p=0.003$), an increase in the rate of platelet aggregation ($p=0.004$), a decrease in the concentrations of nitrates/nitrites ($p<0.001$) and angiotensin-converting enzyme ($p=0.037$) relative to the norm were established before treatment. A decrease in the imbalance of the pro-, antioxidant system and vasoregulatory metabolites in the blood with an increase in the hyperaggregation ability of platelets ($p=0.006$) were revealed in patients on the 10th day after clipping.

CONCLUSION. The disorders of various severity in the pro-antioxidant state, concentrations of vasoregulatory metabolites, primary hemostasis in patients with cerebral aneurysm rupture were established before and after surgical treatment. This disorders can lead to increased thrombus formation in the cerebral vasculature, impaired microcirculation and development of the delayed cerebral ischemia.

KEY WORDS: cerebral aneurysm rupture, subarachnoid hemorrhage, assessment of the quality of microsurgical clipping, clinic, biochemical disorders.

For citation: Sidorovich R.R., Nechipurenko N.I., Pashkovskaya I.D., Ahremchuk A.I., Zmachynskaya O.L., Stepanova J.I. Clinical and biochemical disorders in patients with ruptured cerebral aneurysms in the pre- and postoperative periods. *Rossiiskii neirokhirurgicheskii zhurnal imeni professora A.L. Polenova.* 2022;14(2):145–149

Введение. Разрыв церебральной аневризмы (ЦА) является самой частой причиной развития субарахноидального кровоизлияния (САК) и обуславливает около трети всех летальных случаев при инсульте [1]. В настоящее время достаточно хорошо известны механизмы повреждающего действия САК и его осложнений, таких как ангиоспазм и отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ), приводящие к неблагоприятному исходу у пациентов. Формирование очагов ишемии головного мозга повышает послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [2].

Если ранее основной причиной развития ОЦИ после разрыва ЦА, их клипирования считалось наличие вазоконстрикторной реакции, то сейчас это утверждение не так однозначно. Показано, что у половины пациентов с тяжелым вазоспазмом ОЦИ не выявлялась [3]. Остаются дискуссионными вопросы, касающиеся ряда звеньев патогенетической структуры формирования сосудистого спазма и ОЦИ после разрыва ЦА с наличием аневризматического САК (аСАК), клипирования аневризм. Это относится к нарушениям первичного и вторичного гемостаза, вазорегуляторных взаимоотношений у пациентов с разрывом ЦА.

Цель.

Оценить тяжесть клинических проявлений аСАК и качество клипирования ЦА, изучить ряд показателей про-, антиоксидантной системы крови, вазорегуляторных метаболитов, агрегацию тромбоцитов у пациентов в до- и послеоперационном периодах.

Материалы и методы: исследования проведены у 31 пациента в возрасте $49,8\pm 9,1$ лет, оперированных на 8-е (5; 10) сутки после разрыва аневризмы и развития аСАК. Всем пациентам было выполнено выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока методом микрохирургического клипирования. Оценка качества клипирования проводилась с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) с помощью микроскопа Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800. Для проведения интраоперационной флоуметрии использовался 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.

Лечение осуществляли по клиническому протоколу «Диагностика и лечение пациентов с нетравматическими внутримозговыми кровоизлияниями», утвержденному постановлением МЗ РБ от 01.06.2017 г. № 55.

Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографическую (СКТ) ангиографию на аппарате Discovery CT750HD. Оценку тяжести кровоизлияния проводили по шкалам Ханта-Хесса и Всемирной федерации нейрохирургов (WFNS), состояния пациентов — по Шкале комы Глазго (ШКГ). Для диагностики ОЦИ у пациентов

на момент поступления в стационар, на 2-е и 10-е сутки после клипирования аневризмы проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга на аппарате Discovery MR 750w 3.0T. Тяжесть ишемического инсульта определяли по шкале NIHSS в эти же сроки.

Лабораторные исследования в 1-е сутки после госпитализации и на 10-е сутки после хирургического лечения выполнены 25 пациентам. Послеоперационный забор крови не проводился у 1 пациента по причине смерти, у 5-х — взятые образцы крови были непригодны для анализа (фиксировали гемолиз +++). Биохимические исследования включали определение в крови у пациентов концентраций продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой, (ТБК-П); стабильных продуктов обмена монооксида азота (нитратов и нитритов) с использованием реактива Грисса; активности супероксиддисмутазы (СОД) по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина [4]; концентрации ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа тест-наборами «R&Dsystems». Состояние первичного гемостаза оценивали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multiplate. Определяли скорость агрегации тромбоцитов (%/мин), степень агрегации (%) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U) при добавлении индуктора агрегации — тромбина.

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

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы Statistica 10.0.

Результаты.

Максимальный размер аневризмы у пациентов составил $6,3 \pm 1,9$ мм. У 16-ти (52 %) пациентов выявлен разрыв аневризмы передней мозговой артерии — передней соединительной артерии, у 12-ти (39 %) человек — средней мозговой артерии (СМА),

у 3-х (9 %) — внутренней сонной артерии. Оценка степени тяжести состояния пациентов по шкале Ханта-Хесса и WFNS до и после лечения представлена в таблице 1.

На момент госпитализации в нейрохирургическое отделение тяжесть состояния пациентов по ШКГ составила $14,6 \pm 0,95$, при выписке из стационара — $14,5 \pm 1,31$ баллов. Не выявлено статистически значимой разницы в клиническом состоянии пациентов по шкалам Ханта-Хесса, WFNS и ШКГ до лечения и на 10-е сутки после операции.

Интраоперационная флуоресцентная ангиография с индоцианином зелёным (ИФАИЗ) проводилась всем пациентам после клипирования аневризмы; при этом побочные явления от введения контраста не выявлены. Комбинированное применение ИФАИЗ и интраоперационной флоуметрии при аневризмах СМА выполнено 10 пациентам. По данным флоуметрии установлено снижение скорости объёмного кровотока в сегментах М2 СМА после клипирования на 11 % по сравнению с исходной скоростью, что свидетельствует о сохранении адекватного уровня гемодинамики в исследуемом сосуде после клипирования шейки аневризмы СМА.

У 23 (74 %) из всех прооперированных пациентов развилась ишемия мозга. У 5 из них (22 %) она была диагностирована до нейрохирургического лечения. Тяжесть неврологического статуса у пациентов с развившейся ишемией мозга по шкале NIHSS до микрохирургического клипирования составила 0 (0; 5) баллов, на 2-е сутки после хирургического лечения — 2 (1; 11) баллов, на 10-е сутки после лечения — 1 (0; 9) баллов. Нейровизуализационные исследования головного мозга на 2-е сутки после микрохирургического клипирования выполнены 23 пациентам. У 16 из них выявлены очаги ишемии мозга после оперативного лечения. На 10-е сутки после клипирования ЦА нейровизуализационные исследования выполнены 18 пациентам. У 16-ти из них подтвердился инфаркт мозга.

Таблица 1. Оценка состояния пациентов по шкалам Ханта-Хесса и WFNS до и после нейрохирургического лечения. Table 1. Assessing the condition of patients using the Hunt-Hess and WFNS scales before and after neurosurgical treatment.

Степень тяжести состояния (градация)	шкале Ханта и Хесса, абс (%)		WFNS, абс (%)	
	до лечения, n=31	после лечения, n=30 (1 умер)	до лечения, n=31	после лечения, n=30 (1 умер)
I	13 (42 %)	18 (60 %)	24 (77 %)	20 (66,7 %)
II	15 (48 %)	6 (20 %)	3 (10 %)	3 (10 %)
III	3 (10 %)	4 (13,3 %)	3 (10 %)	6 (20 %)
IV	0	2 (6,7 %)	1 (3 %)	1 (3,3 %)

Таблица 2. Биохимические показатели крови у пациентов до и после нейрохирургического лечения в сравнении с данными здоровых лиц. Table 2. Biochemical parameters in the blood of patients before and after neurosurgical treatment in comparison with data from healthy individuals.

Показатель	Здоровые лица, n = 26	Пациенты, n = 25	
		До лечения	После лечения
Продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, мкмоль/л	1,66 (1,31; 1,85)	2,62 (1,69; 3,23) U=163, p=0,002	2,31 (1,85; 3,54) U=136, p=0,0004
Супероксиддисмутаза, Е/мл	115,5 (105,5; 129)	95,8 (77,5; 115,5) U=151, p=0,003	120,5 (82; 151,5) T=62, p=0,021
Нитраты и нитриты, мкмоль/л	24,1 (19,4; 26,4)	11,0 (9,2; 14,4) U=21, p<0,001	13,8 (10,5; 16,8) U=45, p=0,00001
Ангиотензинпревращающий фермент, пг/л	107,2 (75,8; 128,4)	75,5 (47,5; 118,5) U=108, p=0,037	65,8 (46,9; 93,2) U=78, p=0,003 T=11, p=0,016

Примечание. p — сравнение с данными здоровых лиц по U -критерию Манна-Уитни, p_1 — сравнение с данными до лечения по T -критерию Вилкоксона.

У пациентов с развитием аСАК на момент госпитализации отмечается дисбаланс про-, антиоксидантной системы с возрастанием концентрации ТБК-П на 158 % на фоне снижения активности СОД на 17 % и концентрации нитратов и нитритов на 54 % в крови относительно здоровых лиц. После клипирования ЦА у пациентов выявлено достоверное увеличение активности СОД относительно исходных данных при сохранении повышенного содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов и низкого уровня нитрат/нитритов в крови относительно нормы. При анализе концентраций АПФ, принимающего участие в развитии вазоконстрикторных реакций, у пациентов до и после нейрохирургического лечения установлено достоверное снижение его содержания в крови относительно здоровых лиц (таблица 2).

По данным литературы, в сосудистой сети ангиотензин II и монооксид азота косвенно взаимодействуют друг с другом в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, влияя на функции друг друга [5]. Развитие окислительного стресса после разрыва ЦА с развитием САК вносит определенный вклад в нарушение эндогенной регуляции сосудистого тонуса **данными метаболитами** [6]. После клипирования аневризмы у пациентов возросла активность СОД, выявлено снижение дисбаланса сосудорегулирующих метаболитов в крови.

В дооперационном периоде у пациентов установлено повышение скорости агрегации тромбоцитов на 129 % ($U=52$, $p=0,004$) и АУС на 126 % ($U=57$, $p=0,008$) относительно нормальных данных. На 10-е сутки после клипирования ЦА выявляется увеличение скорости на 156 % ($U=19$, $p=0,006$) и АУС на 149 % ($U=15$, $p=0,003$) относительно нормы, что свидетельствует о повышенном риске тромботических осложнений.

Выводы.

1. В группе пациентов в остром периоде САК до хирургического лечения, на 2-е и 10-е сутки после клипирования шейки аневризмы тяжесть неврологического состояния по шкале NIHSS соответствовала неврологическим нарушениям легкой степени. У них не выявлено статистически значимой разницы тяжести состояния по шкалам Ханга-Хесса, WFNS и ШКГ до- и на 10-е сутки после клипирования ЦА. Комбинированное применение ИФАИЗ и интраоперационной флоуметрии позволяет объективно подтвердить адекватность наложения клипсы на шейку аневризмы, её радикальное выключение из кровотока, а также выявить изменения церебральной гемодинамики по эфферентным и перфорирующим артериям после клипирования.

2. У пациентов при поступлении в стационар установлены активация прооксидантной системы и повышение тромбин-зависимой функциональной активности тромбоцитов, поддерживаемые наличием дисфункции эндотелия и дисбаланса вазорегуляторных метаболитов в крови. На 10-е сутки после клипирования ЦА у пациентов уменьшается дисбаланс про-, антиоксидантной системы, однако происходит усугубление нарушений первичного звена гемостаза, что может приводить к повышенному тромбообразованию в церебральной сосудистой сети и нарушению микроциркуляции и вносить определенный вклад в формирование ОЦИ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. **Financing.** The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики:
Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. **Compliance with patient rights and principles of bioethics.** All patients gave written informed consent to participate in the study.

ORCID авторов / ORCID of authors:
Нечипуренко Наталья Ивановна /
Nechipurenko Nataliya Ivanovna
<https://orcid.org/0000-0001-9882-2384>
Пашковская Ирина Дмитриевна /
Pashkovskaya Iryna Dmitrievna
<https://orcid.org/0000-0001-9999-9341>

Литература/References

1. Шетова И. М., Штадлер В. Д., Матвеев П. Д., Лукьянчиков В. А., Крылов В. В. Отдаленные результаты хирургического лечения церебральных аневризм в остром периоде кровоизлияния. *Журнал им. Н. В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021;10(2):328–336. [Shetova I. M., Shtadler V. D., Matveev P. D., Lukyanchikov V. A., Krylov V. V. Surgical Treatment of Cerebral Aneurysms in the Acute Period of Subarachnoid Hemorrhage: Long-Term Result. *Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2021;10(2):328–336. (In Russ.)] <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-328-336>
2. Schwyzer L., Soleman E., Ensner R., Mironov A., Landolt H., Fandino J. 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. https://doi.org/10.1007/978-3-319-04981-6_34
3. Dankbaar J. W., Rijdsdijk M., van der Schaaf I. C., Velthuis B. K., Wermer M. J. H., Rinkel G. J. E. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2009;51(12):813–819. <https://doi.org/10.1007/s00234-009-0575-y>
4. Костюк В. А., Потапович А. И., Ковалева Ж. В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. химии.* 1990;36(2):88–91. [Kostyuk V. A., Potapovich A. I., Kovaleva Zh. V. A simple and sensitive method for determining the activity of superoxide dismutase based on the oxidation reaction of quercetin. *Question. honey. chemistry.* 1990;36(2):88–91. (In Russ.)]
5. 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. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000046231.17365.9D6>
6. Нечипуренко Н. И., Сидорович Р. Р., Пашковская И. Д., Ахремчук А. И., Прокопенко Т. А. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук.* 2020;17(4):470–479. [Nechipurenko N. I., Sidorovich R. R., Pashkouskaya I. D., Ahremchuk A. I., Prokopenko T. A. Correction of metabolic disorders in patients with aneurysmal intracranial hemorrhages. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus, Medical series.* 2020;17(4):470–479. (In Russ.)] <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2020-17-4-470-479>