

Нечипуренко Наталия Ивановна

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией клинической патофизиологии нервной системы
Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь

Сидорович Рышард Ромуальдович

доктор медицинских наук, доцент, директор
Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь

Ахремчук Антон Игоревич

врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2
Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь

Пашковская Ирина Дмитриевна

кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории
клинической патофизиологии нервной системы
Государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр
неврологии и нейрохирургии», Республика Беларусь

Степанова Юлия Игоревна

кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник
научно-исследовательской лаборатории учреждения образования
«Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь

**ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
У ПАЦИЕНТОВ С РАЗОРВАВШИМИСЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМИ
АНЕВРИЗМАМИ В ДООПЕРАЦИОННОМ И РАННЕМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДАХ**

Аннотация. В статье представлены результаты обследования пациентов с
внутричерепным кровоизлиянием, поступивших в нейрохирургические отделения на 8-е (6,5;

10,5) сутки после разрыва церебральной аневризмы. В первые сутки госпитализации и на 12-е сутки после клипирования аневризмы оценивали клиническое состояние, проводили компьютерно-томографическое исследование головного мозга, изучили ряд показателей кислотно-основного состояния, кислородтранспортной функции крови и про-, антиоксидантной системы. Установлены различной степени изменения кислотно-основного состояния, сродства гемоглобина к кислороду и содержания вторичных продуктов перекисного окисления липидов в венозной крови в до- и послеоперационном периодах.

Ключевые слова: разрыв церебральной аневризмы, микрохирургическое клипирование, кислотно-основное состояние, кислородтранспортная функция крови, про-, антиоксидантная система.

Смертность вследствие аневризматического субарахноидального кровоизлияния (аСАК) остается высокой: до госпитализации умирает 12% из числа всех пациентов с аСАК, около 40% из числа выживших пациентов после госпитализации умирают в течение 30 дней, при этом смертность составляет от 25 до 50% [1, 2]. По данным нейровизуализационного обследования и транскраниальной ультразвуковой диагностики, почти у 70% пациентов, выживших после разрыва церебральной аневризмы (ЦА) и развития аСАК, выявляются признаки вазоконстрикции пораженного сосуда разной степени, однако клинически сосудистый спазм (СС) отмечается лишь у 46% пациентов [3, 4]. Преходящий и стойкий неврологический дефицит, обусловленный формированием очагов ишемии головного мозга в послеоперационном периоде при клипировании аневризм, повышает летальность в 3-3,5 раза [5].

Большое внимание в механизмах развития СС и отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) уделяется патобиохимическим нарушениям при этой патологии, спектр которых достаточно велик. В последнее время активно исследуются механизмы, приводящие к развитию ОЦИ, помимо СС, что считалось ранее единственной причиной отсроченной ишемии. Как известно, при гипоксии на фоне активации прооксидантных реакций, происходит уменьшение ферментативных активностей антиоксидантной системы, что усугубляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6]. Изучение показателей кислородтранспортной функции крови (КТФК) при различных

сосудистых поражениях головного мозга, в т.ч. при аСАК может улучшить диагностику развития вторичного повреждения мозга с формированием очагов ишемии, также они имеют большое значение для оценки эффективности проводимого хирургического и послеоперационного лечения [7, 8]. Однако при разрыве ЦА с развитием СС и ОЦИ эти данные немногочисленны, их участие в вопросах патогенеза и саногенеза вазоспазма, вторичных ишемических нарушений изучено недостаточно.

Цель исследования. Изучить особенности клинического состояния, показатели КТФК, кислотно-основного состояния (КОС) и про-, антиоксидантной системы у пациентов с разорвавшимися ЦА в до- и послеоперационном периодах.

Обследованы 12 пациентов в возрасте $48,7 \pm 10,4$ лет, из них – 8 (66,7%) мужчин и 4 (33,3%) женщин, оперированные на 8-е (6,5-10,5) сутки после разрыва ЦА и развития ВЧК. По данным спиральной компьютерной томографической ангиографии (СКТ-АГ) размер АА в наибольшем измерении составил $6,2 \pm 1,5$ мм; множественные аневризмы выявлены у 6 (50%) человек. В группе выявлен разрыв аневризмы средней мозговой артерии (СМА) – у 4-х, внутренней сонной артерии (ВСА) – у одного, передней мозговой артерии-передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) – у 7 пациентов.

Критерии включения в исследование: разорвавшиеся ЦА.

Критерии исключения: инфаркт мозга, геморрагический инсульт (в качестве основного заболевания, не обусловленного наличием АА), 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.

Для оценки тяжести САК использовали шкалу Ханта-Хесса. Для оценки состояния пациентов использовали шкалу комы Глазго (ШКГ). Размер,

локализацию аневризмы и внутримозгового кровоизлияния определяли с помощью СКТ-АГ на аппарате Discovery CT750HD.

Забор образцов крови для исследования параметров КОС и КТФК, показателей про-, антиоксидантной системы выполняли из кубитальной вены натошак на 1-е и 12-е сутки после клипирования ЦА. Изучение показателей КОС венозной крови проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX («Radiometer» Дания).

Изучение КТФК включало определение следующих показателей: парциальное давление O_2 (p_vO_2) – напряжение кислорода в крови, сатурацию гемоглобина (s_vO_2). Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина (КДО) является показатель $p50$ - это парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%. При возрастании $p50$ КДО смещается вправо, что свидетельствует об ослаблении кооперативного взаимодействия гемоглобина с O_2 , при снижении $p50$ КДО смещается влево, что характеризует усиление гемоглобинового аффинитета к O_2 .

Изучение показателей про-, антиоксидантной системы крови включало определение концентрации продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (ТБК-П) в плазме крови и активность супероксиддисмутазы (СОД) в цельной крови по реакции супероксидзависимого окисления кверцетина. Рассчитывали соотношение СОД/ТБК-П, сниженное значение которого может указывать на активацию процессов ПОЛ в крови.

Кровоизлияние из разорвавшейся аневризмы является абсолютным показанием к хирургическому лечению. Всем пациентам в 1-е сутки госпитализации было выполнено выключение разорвавшейся аневризмы из кровотока методом микрохирургического клипирования. Ведение пациентов до и после клипирования аневризмы осуществлялось согласно клиническим протоколам «Диагностика и лечение пациентов с нетравматическими внутричерепными кровоизлияниями», утвержденными постановлением МЗ РБ от 01.06.2017 г. № 55 с индивидуальным подходом.

Для сравнения полученных биохимических данных определены значения показателей у 26 практически здоровых лиц в возрасте $49,4 \pm 14,6$ лет из них –

15 (58%) мужчин и 11 (42%) женщин, принятые на норму.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием программы Statistica 10.0. В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) либо в виде медианы (Me) и квартилей (25%; 75%). Сравнение полученных результатов между группами проводили с помощью критериев t-Стьюдента и Манна-Уитни для двух независимых групп. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Характеристика пациентов до- и после нейрохирургического лечения представлена в таблице 1. В обследованной группе у 50% пациентов в качестве сопутствующего заболевания выявлена артериальная гипертензия различной степени. С разрывом аневризмы ПМА-ПСА было 58,3% пациентов. По степени тяжести САК у большинства (58,3%) из них до клипирования ЦА установлена II градация по шкале Ханта-Хесса, в послеоперационном периоде у 58,3% пациентов определена I градация. В дооперационном периоде средний балл по ШКГ составил $14,9 \pm 0,3$. У 1 (8,3%) обследованного с помощью МРТ были диагностированы очаги ишемии в левой лобной доле головного мозга. На 12-е сутки после нейрохирургического лечения у пациентов по ШКГ определялось $15,0 \pm 2,0$ баллов; у 5 (41,7%) человек были выявлены признаки ишемического повреждения мозга.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с разорвавшимися аневризмами

Характеристика пациентов	Пациенты, n=12
Средний возраст, лет	$48,7 \pm 10,4$
Мужчин/женщин, абс (%)	8 (66,7%)/4 (33,3%)
Артериальная гипертензия, абс (%)	6 (50%)
Медиана суток после разрыва АА	8 (6,5; 10,5)
Средний размер аневризмы в наибольшем измерении, мм	$6,2 \pm 1,5$
Разрыв аневризмы, абс (%):	
СМА	4 (33,4%)
ВСА	1 (8,3%)
ПМА-ПСА	7 (58,3%)
САК, абс (%)	10 (83,3%)
САК и внутримозговое кровоизлияния, абс (%)	2 (16,7%)

Продолжение таблицы 1

Степень тяжести состояния по шкале Ханга и Хесса до операции / 12-е сутки после операции, абс (%): I градация II градация III градация IV градация	4 (33,4%) / 7(58,3%) 7 (58,3%) / 2(16,7%) 1 (8,3%) / 2(16,7%) 0 / 1(8,3%)
Тяжесть состояния пациентов по ШКГ до операции/12-е сутки после операции, баллы	14,9±0,3 / 15,0±2,0
Очаги ишемии головного мозга по данным МРТ до операции / 12-сутки после операции, абс (%)	1 (8,3%) / 5(41,7%)

Исследование КОС и КТФК у пациентов с разрывом ЦА до- и послеоперационном периодах представлены в таблице 2. Значение параметров КОС и КТФК у пациентов имели ряд отличий от нормальных данных. Так, установлен сдвиг рН в сторону алкалолитических изменений, на что указывают повышение уровня рН до $7,40 \pm 0,05$ ($p=0,006$) и тенденция к снижению p_vCO_2 в сравнении с данными здоровых лиц. На фоне сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо и снижения сродства гемоглобина к кислороду, что проявлялось повышением значения p_{50} до $28,3 \pm 2,65$ мм рт. ст. ($p=0,02$) при нормальном уровне $25,8 \pm 2,3$ мм рт. ст., не наблюдалось нарушений базовых кислородтранспортных параметров крови: парциальное давление и сатурация оставались в пределах референтных границ.

Таблица 2

Значения показателей КОС и КТФК в венозной крови у пациентов с разорвавшимися ЦА до и после операции

Показатели	Здоровые лица, n=20	До операции	12-е сутки после операции
рН	$7,35 \pm 0,036$	$7,40 \pm 0,05$ $t = -2,99; p = 0,006$	$7,37 \pm 0,05$
АВЕ, ммоль/л	0,55 (-1; 1,7)	1,7 (1,0; 3,8)	0,9 (-0,6; 2,9)
НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	$24,2 \pm 1,84$	$26,9 \pm 2,37$	$25,8 \pm 3,1$
лактат, ммоль/л	$2,04 \pm 0,74$	$1,56 \pm 0,45$	$2,45 \pm 0,98$
p_vCO_2 , мм рт. ст.	$48,7 \pm 6,3$	$44,4 \pm 4,9$	$41,7 \pm 8,7$ $t^* = 2,52; p = 0,02$

Продолжение таблицы 2

p _v O ₂ , мм рт. ст.	34,2±4,58	40,3±16,2	40,5±14,0
s _v O ₂ , %	60,5±6,31	66,1±21,9	66,8±19,8
p ₅₀ , мм рт. ст.	25,8±2,28	28,3±2,65 t = -2,57; p = 0,02	27,8±2,1 t* = -2,03; p = 0,05
гемоглобин, г/л	144,5±14,65	157,3±13,6 t = -2,34; p = 0,03	143,1±35,7

Примечание. t – сравнение данных до операции и здоровых лиц; t* – сравнение показателей пациентов после операции и здоровых лиц.

У пациентов содержание гемоглобина значимо возрастало, что могло ухудшать реологические свойства крови при развившемся кровотечении, однако, с другой стороны, это повышало кислородную емкость крови и поддерживало на должном уровне ее кислородтранспортные характеристики. Можно предположить, что выявленное отклонение уровня p₅₀ явилось компенсаторно-приспособительным механизмом для поддержания адекватного уровня содержания кислорода в крови и предупреждения гипоксии мозга у пациентов после разрыва ЦА, что особенно важно для жизнедеятельности мозговых структур, а также для обеспечения аэробного метаболизма [9].

На 12-е сутки после операции установлено статистически незначимое снижение значения рН с 7,40±0,05 до 7,37±0,05 в венозной крови обследуемых лиц, не отличающееся от показателя у здоровых лиц. При этом отмечалось уменьшение парциального давления углекислоты до 41,7±8,7 мм рт. ст. (p=0,02), что отражает состояние гипервентиляции легких, характерное для различных нарушений мозгового кровообращения. В то же время выявлено некоторое снижение значения p₅₀ с 28,3±2,65 мм рт. ст. до 27,8±2,1 мм рт.ст. и нормализация концентрации гемоглобина. Сравнения остальных данных КОС и КТФК до и после микрохирургического клипирования ЦА не выявило статистически значимых различий.

При исследовании показателей про-, антиоксидантного баланса у пациентов до операции установлено достоверное увеличение концентрации ТБК-П (p=0,002) и уменьшение соотношения СОД/ТБК-П в 2 раза (p=0,001)

относительно здоровых лиц, что указывает на интенсификацию процессов ПОЛ вследствие воздействия крови из разорвавшейся аневризмы (таблица 3).

Таблица 3

Активность СОД, концентрация ТБК-П и их соотношение у пациентов с ЦА до и после нейрохирургического лечения, Ме (квартили)

Показатели	Здоровые лица, n=26	До операции	12-е сутки после операции
ТБК-П, мкмоль/л	1,66 (1,31; 1,85)	2,96 (1,96; 3,23) <i>U=56, p=0,002</i>	2,16 (1,89; 3,24) <i>U*=67, p=0,005</i>
СОД, Ед/мл	115,5 (105,5; 129)	100,4 (81,2; 113,8)	100,8 (69,4; 142,5)
СОД/ТБК-П	73 (56; 86)	34,7 (24,3; 51,4) <i>U=52, p=0,001</i>	40,9 (27,5; 62,9) <i>U*=51, p=0,001</i>

Примечание. U – сравнение данных до операции и здоровых лиц; U – сравнение показателей пациентов после операции и здоровых лиц.*

На 12-е сутки после операции выявлена тенденция к понижению уровня ТБК-П до 2,16 (1,89; 3,24) мкмоль/л при незначительном возрастании соотношения СОД/ТБК-П в венозной крови обследуемых лиц. Активность СОД статистически значимо не изменилась в этот период наблюдения.

Известно, что избыточная продукция активных метаболитов ПОЛ способна изменять функцию сосудистого эндотелия, подвергая окислению и нарушая функции мембранных структур нервных и эндотелиальных клеток, оказывая нейротоксическое воздействие на сосудистую стенку церебральных артерий, вызывая снижение эндотелийзависимой вазодилатации и усиление процессов тромбообразования [10]. Разрыв артериальной аневризмы и последующее ее клипирование способны инициировать и поддерживать оксидантный стресс, который возникает в результате дисбаланса в системе «прооксиданты-антиоксиданты», и может играть ключевую роль в развитии ишемизации нервной ткани.

Таким образом, у пациентов с аСАК до операции установлены сдвиг рН ($p=0,006$) венозной крови в сторону алкалолитических изменений и значимое повышение показателя р50 ($p=0,02$) при возрастании концентраций гемоглобина ($p=0,03$) и ТБК-П ($p=0,002$) относительно здоровых лиц. На 12-е сутки после клипирования разорвавшейся ЦА у пациентов выявлены нормализация рН при уменьшении парциального давления углекислоты и

сохранении повышенного значения р50 ($p=0,05$) относительно нормы. Показана тенденция к уменьшению концентраций гемоглобина и ТБК-П в венозной крови обследуемых лиц. Полученные результаты свидетельствуют о важности изучения динамики изменений показателей КОС, КТФК и ПОЛ в остром периоде разрыва ЦА и после проводимого нейрохирургического лечения для своевременного предупреждения послеоперационных осложнений.

Список источников:

1. Intraventricular fibrinolysis versus external ventricular drainage alone in intraventricular hemorrhage. A Meta-Analysis / T. Gaberel [et al.] // *Stroke*. – 2011. – Vol. 42. – P. 2776-2781.
2. Kolias, A.G. Pathogenesis of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: putative mechanisms and novel approaches / A.G. Kolias, J. Sen, A. Belli // *J Neurosci Res*. – 2009. – Vol. 87(1). – P. 1-11.
3. Lovelock, C.E. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review / C.E. Lovelock, G.J. Rinkel, P.M. Rothwell // *Neurology*. – 2010. – № 74. – P. 1494–1501.
4. Rabinstein, A.A. Cerebral vasospasm in subarachnoid hemorrhage / A.A. Rabinstein, E.F.M. Wijndicks // *Current Treatment Options in Neurology*. – 2005. – Vol. 7. – P. 99–107.
5. Quality of life and outcome after treatment of ruptured cerebral aneurysms: results of a single center in Switzerland / L. Schwyzer [et al.] // *Acta Neurochir*. – 2015. – Vol. 120. – P. 197–201.
6. Нечипуренко, Н.И. Катехоламины при инфаркте мозга / Н.И. Нечипуренко, И.А. Гончар // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. – 2014, № 3 (23). – С. 18-26.
7. Влияние нормобарической гипероксии на оксигенацию и метаболизм головного мозга, состояние окислительного стресса у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга / А.А. Солодов [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – № 4. – С. 66-71.
8. De Georgia, M.A. Brain tissue oxygen monitoring in neurocritical care / M.A. De Georgia // *J. Intensive Care Med*. – 2015. – Vol. 30(8). – P. 473-83.
9. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion / A.J. Molyneux [et al.] // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 809—817.
10. Vascular disruption and blood-brain barrier dysfunction in intracerebral hemorrhage / R.F. Keep [et al.] // *Fluids Barriers CNS*. – 2014. – Vol. 11. – P. 18.