

УДК [616.13-007.64-001.5+616.831-005.4]:616.151

DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43

Н. И. НЕЧИПУРЕНКО¹, И. Д. ПАШКОВСКАЯ¹,
Р. Р. СИДОРОВИЧ¹, Ю. И. СТЕПАНОВА²,
А. И. АХРЕМЧУК¹, О. Л. ЗМАЧИНСКАЯ¹

Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии

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

220114, Беларусь, г. Минск, ул. Ф. Скорины, д. 24

² Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск, Беларусь

220013, Беларусь, г. Минск, ул. П. Бровки, д. 3, корп. 3

E-mail: irenapass@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Резюме

Введение. Разрыв церебральных аневризм (ЦА) с развитием внутримозгового кровоизлияния (ВЧК), осложненного в ряде случаев сосудистым спазмом и отсроченной церебральной ишемией (ОЦИ), обусловлен сложной многофакторной природой заболевания, включающей изменения кислородтранспортной функции крови (КТФК), активацию эндотелиальных клеток с высвобождением вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления, а также нарушения в системе гемостаза. **Цель** – изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, КТФК, содержание некоторых вазорегулирующих метаболитов в до- и послеоперационном периодах у пациентов с разорвавшимися ЦА с развитием ОЦИ и без ОЦИ. **Материалы и методы.** В группу с ОЦИ вошло 45 пациентов; в группу без ОЦИ – 14 человек. Проводили клинико-неврологическое и нейровизуализационное обследования, изучали показатели КТФК, первичного и вторичного гемостаза, концентрации нитратов/нитритов, ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и PAI-1 в венозной крови до- и на 10–12-е сутки после микрохирургического клипирования ЦА. **Результаты.** После клипирования ЦА у пациентов с ОЦИ диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные нейровизуализационно. До операции показано повышение скорости тромбин-зависимой агрегации тромбоцитов до 30,6 (24,3; 32,4) АУ/мин при норме 21,8 (20,3; 24,9) (U, p=0,009); после операции – до 37,4 (30; 44,7) относительно нормы (U, p=0,001). До операции установлены: укорочение ПВ до 11,6±0,7 сек при норме 13,2±1,1 (t, p<0,001), повышение концентраций фибриногена до 4,35 (3,8; 4,8) г/л при норме 3,9 (3,6; 4,1) г/л (U, p=0,01) и PAI-1 до 3,9 (2,6; 4,8) нг/мл при норме 2,7 (2,2; 4,1). После операции ПВ составило 11,9±1,1 (t, p<0,001); фибриноген – 4,4 (3,9; 4,8) (U, p=0,024), PAI-1 – 4,6 (4,1; 6,7) (U, p=0,0004) соответственно. До операции p50 повышено до 28,1 (26,2; 31,6) мм рт. ст. при норме 25,2 (24,3; 26,8) (U, p=0,025); после – до 28,5 (26,8; 30,7) (U, p=0,03) и снижено соотношение нитратов/нитритов к АПФ до 0,12 (0,08; 0,15) при норме 0,22 (0,15; 0,32) (U, p<0,001); после – до 0,11 (0,08; 0,19) (U, p<0,001) соответственно. **Заключение.** В группе пациентов с ОЦИ до и после клипирования ЦА выявлены существенные нарушения первичного и вторичного гемостаза с угнетением фибринолиза, снижение сродства гемоглобина к кислороду по оценке p50, дисбаланс содержания сосудорегулирующих метаболитов, что можно рассматривать как значимые факторы развития ОЦИ после аневризматического ВЧК.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, отсроченная церебральная ишемия, кислородтранспортная функция крови, гемостаз, функциональное состояние эндотелия

Для цитирования: Нечипуренко Н. И., Пашковская И. Д., Сидорович Р. Р., Степанова Ю. И., Ахремчук А. И., Змачинская О. Л. Нарушения кислородтранспортной функции крови, показателей гемостаза и функционального состояния эндотелия у пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами и развитием отсроченной церебральной ишемии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):34–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.

N. I. NECHIPURENKO¹, I. D. PASHKOVSKAYA¹,
R. R. SIDOROVICH¹, Yu. I. STEPANOVA²,
A. I. AHREMCHUK¹, O. L. ZMACHYNSKAYA¹

The disorders of blood oxygen transport function, hemostasis indicators and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia

¹ Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus
24, F. Skoriny str., Minsk, Belarus, 220114

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus
3, building 3, P. Brovki str., Minsk, Belarus, 220013
E-mail: irenapass@mail.ru

Received 20.02.23; accepted 07.04.23

Summary

Introduction. Rupture of cerebral aneurysms (CA) with the development of intracranial hemorrhage (ICH), complicated in some cases by vascular spasm and delayed cerebral ischemia (DCI), is due to the complex multifactorial genesis of the disease, including changes in the blood oxygen transport function (BOTF), activation of endothelial cells with a release of vasoregulators, reactive oxygen species, inflammatory proteins, as well as disturbances in the hemostasis system. **Purpose** – to study the indicators of BOTF, primary and secondary hemostasis and the content of some vasoregulatory metabolites in the pre- and postoperative periods in patients with ruptured CA with the development of DCI and without DCI. **Materials and methods.** The group with DCI included 45 patients; in the group without DCI were 14 people. Clinical-neurological and neuroimaging examinations were carried out, and parameters of BOTF, primary and secondary hemostasis, nitrate/nitrite, angiotensin-converting enzyme (ACE), and PAI-1 concentrations in venous blood were studied before and on days 10–12 after microsurgical clipping of the CA. **Results.** We diagnosed mild neurological disorders according to the NIHSS scale, confirmed by neuroimaging studies of the brain in the group of DCI patients. It was shown an increase in thrombin-dependent platelet aggregation velocity to 30.6 (24.3; 32.4) AU/min at norm 21.8 (20.3; 24.9) (U, p=0.009) before surgery; and after surgery it was up to 37.4 (30; 44.7) relative to the norm (U, p=0.001). Before surgery, the following was observed: PT shortening to 11.6±0.7 sec at norm 13.2±1.1 (t, p<0.001), fibrinogen concentration increasing to 4.35 (3.8; 4.8) g/L at norm 3.9 (3.6; 4.1) g/L (U, p = 0.01) and PAI-1 up to 3.9 (2.6; 4.8) ng / mL at norm 2.7 (2.2; 4.1). After surgery, PT was 11.9±1.1 (t, p<0.001); fibrinogen - 4.4 (3.9; 4.8) (U, p=0.024), PAI-1 - 4.6 (4.1; 6.7) (U, p=0.0004) respectively. Before surgery, p50 was increased to 28.1 (26.2; 31.6) mm Hg at norm 25.2 (24.3; 26.8) (U, p=0.025); after surgery, it was up to 28.5 (26.8; 30.7) (U, p=0.03) and the ratio of nitrates/nitrites to ACE was reduced to 0.12 (0.08; 0.15) at norm 0.22 (0.15; 0.32) (U, p<0.001); after - up to 0.11 (0.08; 0.19) (U, p<0.001) respectively. **Conclusion.** There has been revealed significant disorders of primary and secondary hemostasis with fibrinolysis inhibition, a decrease in the affinity of hemoglobin to oxygen at the p50 rate and an imbalance of the content of vasoregulatory metabolites in patients with DCI before and after aneurysm clipping, which can be considered as significant factors in the development of DCI after aneurysmal ICH.

Keywords: ruptured arterial aneurysm, delayed cerebral ischemia, blood oxygen transport function, hemostasis, functional state of the endothelium

For citation: Nechipurenko N. I., Pashkovskaya I. D., Sidorovich R. R., Stepanova Y. I., Ahremchuk A. I., Zmachinskaya O. L. The disorders in blood oxygen transport function, indicators of hemostasis and endothelium functional state in patients with ruptured arterial aneurysms and the development of delayed cerebral ischemia. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2023;22(2):34–43. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-34-43.

Введение

Частота развития аневризматических внутримозговых кровоизлияний (ВЧК), в том числе, субарахноидальных кровоизлияний (САК), по данным ряда исследователей, варьирует от 2 до 30 случаев на 100 тысяч населения в год в мире [1, 2]. Несмотря на достигнутый прогресс в этой области нейрохирургии, смертность вследствие ВЧК остается высокой: 10–15 % пациентов погибают на догоспитальном этапе, 20–25 % – в течение первых 2 недель, общая 6-месячная летальность достигает 40–60 %. Субарахноидальные кровоизлияния наиболее рас-

пространены у лиц среднего возраста (40–60 лет), причем женщины болеют приблизительно в 1,6 раза чаще, чем мужчины [3, 4].

Наиболее распространенным осложнением САК является сосудистый спазм (СС), возникающий почти у 70 % пациентов, выживших после разрыва церебральных аневризм (ЦА), приводящий к клиническому ухудшению и повышающий летальность при этой патологии [5, 6]. Ишемия головного мозга, по данным неврологического осмотра, проведенного в первые часы после клипирования ЦА, развивается в 40–45 % случаев: преходящий неврологический

дефицит отмечается у 25–27 %, стойкий – у 20 % пациентов, что повышает послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [7].

В настоящее время представление о причине возникновения отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) существенно изменилось: по мнению ряда авторов, наличие СС не является необходимым условием для развития ОЦИ [8–11].

Многочисленные патобиохимические нарушения, выявляемые после разрыва ЦА и развития ОЦИ обусловлены многофакторной природой заболевания. Пусковым фактором СС, по мнению В. В. Крылова и соавт. [10], является внутриклеточное повышение Ca^{2+} в гладкомышечных клетках и нейронах, обусловленное внутричерепной гипертензией и выбросом биологически активных веществ на фоне энергодефицита. Получены данные о том, что нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическими САК приводят к формированию микротромбов в церебральных артериях, детерминируя развитие ОЦИ [11]. 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 [12, 13].

При вазоспазме вследствие разрыва аневризмы развиваются нарушения, вызванные гипоксией тканей головного мозга, и выявляются признаки нарушения процессов клеточного энергообмена с развитием митохондриальной дисфункции, а также активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 14]. Вторичное повреждение головного мозга сопровождается нарастанием отека и функциональным повреждением нейронов в процессе окислительного стресса, индуцированного ионами железа с образованием свободных радикалов [15]. Как известно, при разрыве ЦА с развитием САК, СС и формированием очагов ишемии из оксида азота (NO) происходит образование повышенных количеств активных форм кислорода, в частности пероксинитрита, повреждающего клеточные мембраны, ДНК и блокирующего тканевое митохондриальное дыхание [16]. Наряду с этим при развитии СС снижается концентрация NO в нейронах и гладкомышечных клетках церебральных артерий, что связано с падением внутриклеточной концентрации АТФ и L-карнитина [10].

Нарушения кислородтранспортной функции крови (КТФК) относятся к недостаточно изученным аспектам патогенеза СС и ОЦИ при разорвавшихся ЦА. Одним из критериев адекватности доставки кислорода к тканям и органам может служить уровень венозной сатурации – степень насыщения венозной крови кислородом, которая отражает количество кислорода, оставшееся в крови после прохождения через микроциркуляторное капиллярное русло, и зависит как от количества кислорода, поступающего в микроциркуляторное русло, так и от количества кислорода, утилизируемого клетками организма [17]. Гипоксия различных структур головного мозга, возникающая при разрыве ЦА с ВЧК и развитием в ряде случаев

СС и ОЦИ, служит сильнодействующим триггером активации эндотелиальных клеток, приводя к высвобождению вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления и способствуя ускорению апоптоза [18].

Вышеизложенное подтверждает необходимость всестороннего изучения сложнейшей патогенетической структуры аневризматического САК, СС и ОЦИ, особенно недостаточно исследованных вопросов нарушения КТФК, вазорегулирующих метаболитов во взаимосвязи с показателями гемостаза у пациентов с разорвавшимися ЦА.

Цель – изучить показатели первичного и вторичного гемостаза, КТФК, содержание некоторых вазорегулирующих метаболитов в до- и послеоперационном периодах у пациентов с разорвавшимися ЦА с развитием ОЦИ и без ОЦИ.

Материалы и методы исследования

Обследованы 59 (28 мужчин и 31 женщина) пациентов с разорвавшимися ЦА и развитием САК, поступивших в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021 – 2022 гг. Медиана возраста пациентов составила 49 (43; 58) лет. Пациенты были разделены на 2 группы. В группу с ОЦИ вошло 45 (21 мужчина и 24 женщины) пациентов в возрасте 49 (43; 57) лет. Количество дней после разрыва ЦА на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (6; 10) суток. В группу без ОЦИ включено 14 (7 мужчин и 7 женщин) человек в возрасте 53 (46; 63) лет. Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 12).

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.

В неврологическом статусе пациентов исследовали состояние высшей нервной деятельности, функцию черепных нервов, двигательную, чувствительную, координаторную 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). Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографию на аппарате Discovery CT750HD.

Всем пациентам выполнено микрохирургическое клипирование шейки ЦА. Ведение пациентов до и после операции осуществлялось по клиническому

протоколу «Диагностика и лечение пациентов с не-травматическими внутречерепными кровоизлияниями», утвержденному постановлением МЗ РБ от 01.06.2017 г. № 55. Оценку качества клипирования ЦА проводили с использованием интраоперационной флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым (ИФАИЗ) на микроскопе Leica M720 OH5 с модулем Leica FL800 компании Leica Microsystems (Schweiz) AG. В момент исследования оценивали, полностью ли перекрыта шейка аневризмы клипсом, сохранена ли при этом проходимость несущего сосуда и отходящих от него ветвей.

Для контроля за степенью развития ангиоспазма в эфферентных артериях после клипирования шейки аневризмы СМА и предотвращения послеоперационных ишемических осложнений проводили интраоперационное исследование средней объемной скорости кровотока (Q_{mean}) методом ультразвуковой флоуметрии на аппарате VeriQ VQ1996GB (Норвегия) с датчиками в диапазоне от 1,5 до 3 мм в диаметре. Снижение скорости объемного кровотока в эфферентных сосудах после клипирования аневризмы СМА на 25 % по сравнению с исходной скоростью считали как нарушение потока крови по сосуду [19].

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 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.

Изучение кислородтранспортной функции венозной крови проводили на газоанализаторе ABL-800 FLEX (Radiometer, Дания). Определяли следующие показатели: парциальное давление O_2 (pO_2), сатурацию крови (sO_2). Критерием оценки кривой диссоциации оксигемоглобина, а следовательно и сродством гемоглобина к кислороду (СГК), 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 (Roche Diagnostics, Германия). Определяли тромбин-зависимую скорость агрегации (%/мин), степень агрегации (%) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U).

Для оценки состояния коагуляционного звена свертывающей системы крови применяли базисные параметры: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновое время (ПВ), концентрацию фибриногена на анализаторе ACL 10000 (США).

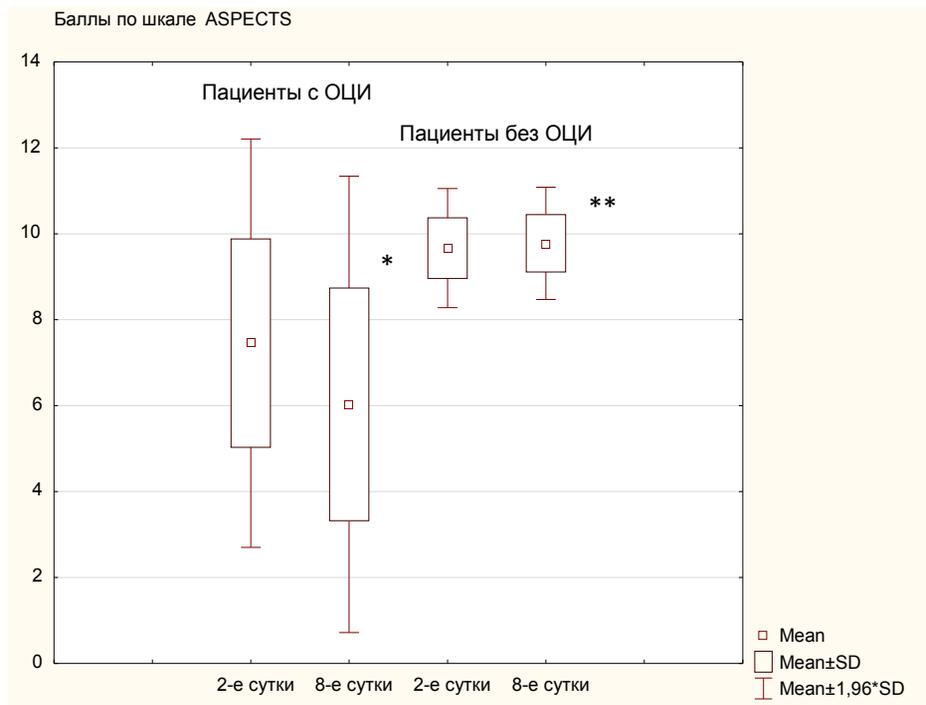
Концентрации маркера фибринолиза – ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАI-1) в плазме крови, а также фактора эндогенной вазоконстрикции – ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа тест-набором «R&Dsystems» на иммуноферментном анализаторе «BioTek».

Для сравнения использовали аналогичные 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». В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в случае нормального распределения данных, либо в виде медианы (Me), 25-го и 75-го процентилей при распределении, отличном 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 $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов в группе с ОЦИ развилось аневризматическое САК, у 6 (13 %) из них разрыв аневризмы привел к САК и внутрижелудочковому кровоизлиянию, у 11 человек (24 %) диагностировали САК и внутримозговое кровоизлияние. Размер аневризмы в наибольшем измерении составил $6,3 \pm 1,9$ мм. Выявлен разрыв аневризмы передней мозговой артерии – передней соединительной артерии (ПМА-ПСА) у 25 (56 %) пациентов, средней мозговой артерии (СМА) – у 15 (33 %), внутренней сонной артерии (ВСА) – у 5 (11 %) человек. В группе без ОЦИ у всех пациентов диагностировали САК, у 1-го человека было САК в сочетании с внутримозговой гематомой, у 1 – САК и внутрижелудочковое кровоизлияние. Размер аневризмы в этой группе составил $6,2 \pm 0,9$ мм. Обнаружены разрывы аневризм ПМА-ПСА у 6 (43 %) пациентов, СМА – у 3 (21 %), ВСА – у 5 (36 %) человек. В группе с ОЦИ установлено достоверно большее количество пациентов с САК и внутримозговыми и/или внутрижелудочковыми кровоизлияниями по сравнению с группой без ОЦИ ($\chi^2=5,1$, $p=0,02$).



* – различие с данными, полученными на 2-е сутки после операции
 ** – с данными групп пациентов с ОЦИ и без ОЦИ на 8-е сутки после операции

Балльная оценка объема ишемического инсульта по шкале ASPECTS у пациентов обеих групп в различные сроки после клипирования ЦА

Scoring of the ischemic stroke volume according to the ASPECTS scale in patients of both groups at different times after CA clipping

У пациентов в группе с ОЦИ установлена тенденция ($t=1,92$; $p=0,06$) к ухудшению их состояния по ШКГ после операции с $14,6 \pm 0,9$ до $13,9 \pm 2,6$ баллов. Тяжесть состояния пациентов группы без ОЦИ по ШКГ не изменилась при выписке из стационара относительно данных на момент госпитализации и составила в обоих случаях 15 баллов.

По шкале Ханта – Хесса установлено статистически значимое уменьшение количества пациентов (с 21 до 10 человек ($\chi^2=4,92$; $p=0,03$)) со II градацией тяжести состояния после операции при сравнении с данными до клипирования аневризм, преимущественно за счет тенденции их увеличения в группе с I градацией. В группе пациентов без ОЦИ не установлено статистически значимых изменений по шкале Ханта – Хесса до и после проведенного лечения.

Комбинированное применение ИФАИЗ и интраоперационной флоуметрии при аневризмах СМА выполнено 18 пациентам с аневризмами СМА обеих групп. Лишь у 3 из них после клипирования аневризмы выявлено снижение скорости объемного кровотока в сегментах М2 СМА более чем на 25 % от исходного уровня, что потребовало переустановки клипсы Язаргила с достижением исходного уровня скорости объемного кровотока.

Тяжесть неврологического статуса у пациентов с развившейся ОЦИ по шкале NIHSS до микрохирургического клипирования составила 0 (0–2) баллов, на 1–2-е сутки после операции – 2 (1–7) балла, на 8–10-е сутки после лечения – 1 (0–10) балл. У 11 пациентов (24 %) с развившимся инфарктом мозга (ИМ) по

данным нейровизуализации неврологический статус был без очаговой симптоматики.

Таким образом, в группе пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ до микрохирургического клипирования аневризмы у 10 пациентов имелись очаги ишемии головного мозга по данным нейровизуализационного исследования головного мозга при незначительных неврологических нарушениях 0 (0–2) баллов по шкале NIHSS. На 2-е и 8-е сутки после операции у всех пациентов диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные данными КТ- и МРТ-исследования головного мозга.

В обеих группах пациентов была проведена оценка ранних изменений при инсульте на КТ-изображениях по шкале ASPECTS на 2-е и 8-е сутки после клипирования ЦА (рисунок).

В группе пациентов с ОЦИ средний балл по шкале ASPECTS достоверно ($p=0,0001$) уменьшился с $7,5 \pm 2,4$ до $6,0 \pm 2,7$ на 8-е сутки после операции, что указывает на наличие гиподенсивных зон в бассейне СМА. В группе пациентов без ОЦИ средний балл не менялся и составлял $9,7 \pm 0,7$ на 2-е сутки после операции и $9,8 \pm 0,7$ баллов – на 8-е сутки.

В табл. 1 представлены изменения параметров КТФК у пациентов обеих групп до и после лечения.

В группе пациентов с ОЦИ отмечалось значимое повышение парциального давления кислорода и сатурации, при этом величина $p50$ до и после лечения превышала нормальные данные, что свидетельствует о снижении СГК к кислороду и облегченном транспорте кислорода в ткани. Данный факт можно рас-

Таблица 1

Кислородтранспортная функция венозной крови у пациентов с ОЦИ и без ОЦИ до и после операции

Table 1

Oxygen transport function of venous blood in patients with and without DCI before and after surgery

Параметр	Здоровые лица, n=18	Пациенты с ОЦИ, n=27		Пациенты без ОЦИ, n=10	
		до операции	после операции	до операции	после операции
pO ₂ , мм рт. ст.	34,5 (32,5; 36,2)	40,7 (27,4;60,7) U=49, p=0,026	40,5 (33,2;45,0) U=54, p=0,031	34,1 (31,3;42,1)	37,9 (31,5;50,3) U=57, p=0,017 T=54, p ₁ =0,021
sO ₂ , %	61,1 (55,9; 64,1)	70,0 (40,1; 88,5) U=31, p=0,032	69,7 (55,0; 77,7) U=34, p=0,029	64,9 (60,1; 68,5)	72,1 (62,9; 79,8) U=50, p=0,024
p50, мм рт. ст.	25,2 (24,3; 26,8)	28,1 (26,2;31,6) U=57, p=0,025	28,5 (26,8;30,7) U=60, p=0,030	26,8 (25,0; 28,5)	29,7 (26,8;31,4) U=58, p=0,014

Примечание: здесь и в таблице 2–4 p – достоверность различий при сравнении со здоровыми лицами по U-критерию Манна–Уитни; p₁ – достоверность различий при сравнении с данными до лечения по T-критерию Вилкоксона.

Таблица 2

Сосудорегулирующие метаболиты в крови у пациентов обеих групп до и после операции

Table 2

Vascular regulatory metabolites in the blood of patients of both groups before and after surgery

Показатель	Здоровые лица, n = 26	Пациенты с ОЦИ, n=28		Пациенты без ОЦИ, n=11	
		до операции	после операции	до операции	после операции
NOx, мкмоль/л	24,1 (19,4; 26,4)	9,5 (8,4; 14,0) U=16, p<0,001	10,6 (9,4; 14,0) U=35, p<0,001	11,4 (9,1; 16,8) U=11, p<0,001	16,1 (14,2; 16,8) U=15, p<0,001 T=10, p ₁ =0,074
АПФ, пг/л	107,2 (75,8;128,4)	103,0 (63,0;121,1)	101 (84,8; 119,6)	82,9 (58,0; 102,1)	73,4 (63,9; 89,0) U=50, p=0,011
NOx/АПФ	0,22 (0,15; 0,32)	0,12 (0,08; 0,15) U=80, p<0,001	0,11 (0,08; 0,19) U=109, p<0,001	0,18 (0,09; 0,22)	0,22 (0,15; 0,26) T=7,0, p ₁ =0,032

смаивать как возможный механизм компенсации тканевой гипоксии при развитии ОЦИ в этой группе пациентов.

В группе пациентов без ОЦИ состояние КТФК до лечения не отличалось от такового у здоровых лиц. После лечения у них отмечалось повышение уровней парциального давления кислорода и сатурации в сравнении с исходными данными и величинами в группе здоровых лиц. При этом значение p50 у пациентов значительно отличалось от нормальных значений и составило 29,7 (26,8;31,4) мм рт. ст. (p=0,014).

Необходимо учитывать тот факт, что нормализация показателей КТФК, таких как pO₂ и sO₂ в артериальной крови, не всегда приводит к устранению тканевой гипоксии, что связано, прежде всего, с расстройствами кровообращения на уровне микроциркуляции [20]. 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 p50 при САК с ОЦИ до и после операции свидетельствует о снижении SGK 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.

Разрыв ЦА вносит определенный вклад в нарушение эндогенной регуляции сосудистого тонуса многими метаболитами [21]. Как видно из данных табл. 2, у пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ установлен дисбаланс содержания изученных сосудорегулирующих метаболитов со снижением суммарной концентрации нитратов/нитритов в послеоперационном периоде более, чем в 2 раза относительно нормы (p<0,001) при неизменном уровне АПФ.

Соответственно, выявленное у пациентов до лечения низкое соотношение NOx/АПФ, которое составило 0,12 (0,08; 0,15) при норме 0,22 (0,15; 0,32) (p<0,001), сохранялось после операции и составило 0,11 (0,08; 0,19) (p<0,001) относительно нормы. У пациентов без ОЦИ после нейрохирургического лечения установлено улучшение баланса сосудорегулирующих метаболитов с возрастанием соотношения NOx/АПФ до нормального уровня – 0,22 (0,15; 0,26) относительно исходных данных (p=0,032) за счет тенденции к увеличению суммарной концентрации нитратов/нитритов

Показатели агрегатометрии с индуктором тромбин у пациентов обеих групп до и после операции

Table 3

Indicators of aggregation with thrombin inducer in patients of both groups before and after surgery

Параметр	Здоровые лица, n=16	Пациенты с ОЦИ, n=15		Пациенты без ОЦИ, n=7	
		до операции	после операции	до операции	после операции
Скорость, AU /мин	21,8 (20,3; 24,9)	30,6 (24,3; 32,4) U=53, p=0,009	37,4 (30,0; 44,7) U=5, p=0,001 T=2, p ₁ =0,043	25,6 (22,7; 34,2)	29,5 (25,2; 36,8) U=22, p=0,005
Степень, %	171,8 (142,4; 192,3)	206,7 (167,8; 241)	234,4 (212; 246,6) U=22, p=0,025	180,8 (156; 255,6)	200,4 (153,8; 287,1)
AUC, AU·min	968,5 (884,5; 1113,5)	1254 (1060; 1403) U=51, p=0,007	1429 (1315; 1517) U=11, p=0,003 T=4, p ₁ =0,09	1436 (970; 1538) U=23, p=0,029	1431 (1020; 1723) U=16, p=0,008

Примечание: AUC – площадь под кривой агрегатограммы.

Таблица 4

Показатели вторичного гемостаза у пациентов обеих групп до и после операции

Table 4

Indicators of secondary hemostasis in patients of both groups before and after surgery

Показатель	Здоровые лица, n=16	Пациенты с ОЦИ, n=26		Пациенты без ОЦИ, n=10	
		до операции	после операции	до операции	после операции
АПТВ, с	29,4±3,7	28,9±5,1	30,3±4,0	28,7±5,0	28,7±5,7
ПВ, с	13,2±1,1	11,6±0,7 t=5,9, p=0,0001	11,9±1,1 t=3,8, p=0,0005	11,8±0,8 t=3,5, p=0,002	12,4±1,3
Фибриноген, г/л	3,9 (3,6; 4,1)	4,35 (3,8; 4,8) U=120, p=0,01	4,4 (3,9; 4,8) U=121, p=0,024	3,7 (3,6; 4,2)	4,2 (3,3; 6,9) T=2, p ₁ =0,025
РАI-1, нг/мл	2,7 (2,2; 4,1)	3,9 (2,6; 4,8)	4,6 (4,1; 6,7) U=79, p=0,0004 T=54, p ₁ =0,0007	4,2 (3,4; 7,3) U=32, p=0,012	8,1 (5,6; 9,3) U=10, p=0,0002 T=1, p ₁ =0,007

(p=0,074) и достоверного снижения активности АПФ относительно нормы (p=0,011) (табл. 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 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 [22].

Таким образом, в обеих группах при поступлении установлено низкое содержание NOx при неизменном уровне АПФ в крови. При развитии ОЦИ у пациентов до нейрохирургического лечения выявлено уменьшение соотношения NOx/АПФ, которое сохранялось и после лечения, в отличие от группы пациентов без ОЦИ, где после лечения установлена нормализация соотношения NOx/АПФ.

Проведен анализ параметров первичного гемостаза, полученных с помощью тромбин-зависимой агрегатометрии тромбоцитов (Traptest), у 15 пациентов с разрывом ЦА и ОЦИ до и после нейрохирургического лечения (табл. 3).

В дооперационном периоде у пациентов с ОЦИ установлено повышение скорости тромбин-зависимой агрегации тромбоцитов (p=0,009) и AUC (p=0,007) относительно нормы, что обусловлено, прежде всего, повреждением сосудистой стенки и прямым контактом коагуляционных факторов с тканевым тромбопластином. После лечения выявлено дальнейшее увеличение скорости агрегации до 37,4 (30; 44,7) AU/мин (p₁=0,043) и тенденция к увеличению AUC (p₁=0,091) относительно данных до операции, а также существенное повышение AUC (p=0,025) и степени агрегации тромбоцитов (p=0,025) относительно нормы, что способствует увеличению вязкости крови, нарушению микроциркуляции в церебральной сосудистой сети, микротромбозу и вносит существенный вклад в формирование ОЦИ. В группе пациентов с разрывом ЦА без ОЦИ до лечения установлено возрастание AUC тромбин-зависимой агрегатограммы (p=0,029) относительно нормы. После нейрохирургического лечения сохраняется повышенная функциональная активность тромбоцитов, которая проявилась увеличением скорости агрегации (p=0,005) и AUC (p=0,008) относительно нормы.

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 [23].

В табл. 4 приведены результаты исследования показателей вторичного гемостаза и содержания PAI-1 у пациентов обеих групп до и после нейрохирургического лечения.

До лечения установлено отсутствие грубых нарушений в системе коагуляции, выявлено укорочение ПВ ($p=0,0001$) и возрастание концентрации фибриногена ($p=0,012$) относительно нормальных данных, однако они не выходят за пределы референтных значений. Гиперкоагуляционный сдвиг внешнего пути свертывания, вероятно, связан с физиологическим ответом на развитие аневризматического САК и внутримозгового кровоизлияния, приводящего к высвобождению во внесосудистое пространство тканевого тромбопластина из разорвавшегося сосуда.

После нейрохирургического лечения у пациентов сохраняется синдром гиперкоагуляции в виде укорочения ПВ ($p=0,0005$), повышения концентрации фибриногена ($p=0,024$) в крови. Также в этот период наблюдения установлены нарушения в системе фибринолиза с возрастанием содержания PAI-1 относительно нормы ($p=0,0004$) и исходных значений ($p=0,0007$), что способствует торможению фибринолитических процессов в кровеносных сосудах головного мозга (табл. 4). 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, приводя к уменьшению фибринолиза в послеоперационном периоде.

В группе пациентов без ОЦИ до операции выявлено значимое укорочение ПВ ($p=0,002$) по сравнению со здоровыми лицами. После нейрохирургического лечения наблюдали нормализацию ПВ, возрастание концентрации фибриногена ($p=0,025$) относительно исходных данных.

До лечения в группе пациентов без ишемических проявлений концентрация PAI-1 в крови была повышена ($p=0,012$) относительно здоровых лиц. После нейрохирургического лечения установлено дальнейшее возрастание содержания PAI-1 относительно исходного уровня ($p=0,007$) и относительно нормы ($p=0,0002$).

Многие авторы в острый период разрыва ЦА наблюдают усиление коагуляционных свойств крови, которое проявляется гиперагрегацией тромбоцитов и эритроцитов, повышением содержания продуктов распада фибриногена и фибрина, снижением атромбогенного потенциала крови, что в дальнейшем может привести к нарушениям гемостатического баланса [24].

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 суткам после операции (по шкале ASPECTS уменьшение баллов с $7,5\pm 2,4$ до $6,0\pm 2,7$, $p=0,0001$). У пациентов с ОЦИ до и после клипирования ЦА выявлено достоверное увеличение $p50$ относительно нормы, что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду. У пациентов без ОЦИ аналогичные сдвиги КТФК установлены в послеоперационном периоде. При развитии ОЦИ в крови у пациентов отмечен дисбаланс содержания сосудорегулирующих метаболитов со снижением NOx при неизменном уровне АПФ в послеоперационном периоде ($p<0,001$). В группе пациентов без ОЦИ после нейрохирургического лечения установлено улучшение баланса сосудорегулирующих метаболитов с возрастанием соотношения NOx/АПФ до нормы. В обеих группах до и после операций выявлены повышенная тромбин-зависимая функциональная активность тромбоцитов, гиперкоагуляционные изменения гемостаза и угнетение фибринолиза с повышением концентрации PAI-1.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Получено одобрение Комитета по этике при РНПЦ неврологии и нейрохирургии, протокол № 2 от 26.04.2021 г. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. / The approval was received from the Ethics Committee at the Republican Scientific and Practical Center for Neurology and Neurosurgery, Protocol № 2, April 26, 2021. All patients signed written informed consent to participate in the study.

Литература / References

1. Veldeman M, Höllig A, Clusmann H, Stevanovic A, Ros-saint R, Coburn M. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review // *Br J Anaesth*. 2016;117(1):17–40. Doi: 10.1093/bja/aew095.
2. Long B, Kozyfman A, Runyon MS. Subarachnoid hemorrhage: updates in diagnosis and management // *Emerg Med Clin North Am*. 2017;35(4):803–824. Doi: 10.1016/j.emc.2017.07.001.
3. Рудник Е.Н., Белкин А.А., Громов В.С. Анализ летальности пациентов с нетравматическим субарахноидальным кровоизлиянием. Предрасполагающие факторы, причины, осложнения // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 68–72. [Rudnik EN, Belkin AA, Gromov VS. Analysis of the mortality rate in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage. predisposing factors, causes, and complications // *Russ J Anaesthesiol Reanimatol*. 2018;63(1):68–72. (In Russ.)]. Doi: 10.18821/0201-7563-2018-63-1-68-72.
4. Соколова Н.А., Потапов А.Ф., Иванова А.А. и др. Структура осложнений периоперационного периода и летальность у больных с аневризматическими субарахноидальными кровоизлияниями // *Якутский мед. журн.* – 2019. – № 2. – С. 48–53. [Sokolova NA, Potapov AF, Ivanova AA, Zolotareva AG, Makarova TS. Structure of perioperative complications and mortality in patients with aneurysmal

- subarachnoid hemorrhages // *Yakut Med J.* 2019;(2):48–53. (In Russ.). Doi: 10.25789/YMJ.2019.66.14.
5. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review // *Neurology.* 2010;74(19):1494–1501. Doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dd42b3.
6. Солодов А.А., Петриков С.С., Клычникова Е.В. и др. Влияние нормобарической гипероксии на оксигенацию и метаболизм головного мозга, состояние окислительного стресса у больных с субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризмы сосудов головного мозга // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2013. – № 4. – С. 66–71. [Solodov AA, Petrikov SS, Klychnikova EV, Tazina EV, Krylov VV, Godkov MA, Khamidova LT. Normobaric hyperoxia influence on cerebral oxygenation, metabolism and oxidative stress in patients with nontraumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysms rupture // *Russ J Anaesthesiol Reanimatol.* 2013;(4):66–71. (In Russ.).]
7. 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. Doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_34.
8. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. 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.
9. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции // *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 11–16. [Levin OS, Bogolepova AN, Lobzin VY. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova.* 2022;122(5):11–16. (In Russ.).] Doi: 10.17116/jnevro202212205111.
10. Крылов В.В., Калинин А.А., Петриков С.С. Патогенез сосудистого спазма и ишемии головного мозга при нетравматическом субарахноидальном кровоизлиянии вследствие разрыва церебральных аневризм // *Неврол. журн.* – 2014. – № 5. – С. 4–11. [Krylov VV, Kalinkin AA, Petrikov SS. The pathogenesis of cerebral angiospasm and brain ischemia in patients with non-traumatic subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysm rupture // *Neurol J.* 2014;(5):4–11. (In Russ.).]
11. Баранич А.И., Савин И.А., Табасаранский Т.Ф. и др. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Вопросы нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.* – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 109–116. [Baranich AI, Savin IA, Tabasaranskiy TF, Polupan AA, Sychev AA, Kurdyumova NV, Pilipenko YV, Mikeladze KG, Eliava ShSh. Disturbances of the hemostatic system in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *Burdenko's J Neurosurg.* 2018;82(4):109–116. (In Russ.).]
12. Коррекция гемостазиологических синдромов при лечении артериальных аневризм головного мозга в периоперационный период / Цимейко О.А., Романенко Л.И., Ивашина А.А., Альдарф А.И. // *Украинский нейрохир. журн.* – 2002. – № 1. – С. 46–50. [Tsimejko OA, Romanenko LI, Ivaschina AA, Aldarf AI. Correction of haemostasiologic syndromes for a treatment of the subarachnoid hemorrhages at the perioperative period // *Ukrainian Neurosurg J.* 2002;(1):46–50. (In Russ.).]
13. Peres CMA, Caldas JGMP, Puglia P, de Andrade AF, da Silva IAF, Teixeira MJ, Figueiredo EG. Endovascular management of acute epidural hematomas: clinical experience with 80 cases // *J Neurosurg.* 2018;128(4):1044–1050. Doi: 10.3171/2016.11.JNS161398.
14. Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Трушель Н.А. и др. Клинико-биохимические нарушения и морфологические изменения сосудов головного мозга при разорвавшихся артериальных аневризмах // *Неврол. и нейрохир. Вост. Европа.* – 2017. – Т. 7, № 2. – С. 196–207. Sidorovich RR, Nechipurenko NI, Trushel NA, Pashkouskaya ID, Zmachynskaya OL, Gulenko OV. Clinical-biochemical abnormalities and morphological changes of cerebral vessels in ruptured arterial aneurysms // *Neurol Neurosurg. East Eur.* 2017;7(2):196–207. (In Russ.).]
15. Loftspring MC, Johnson HL, Feng R, Johnson AJ, Clark JF. Unconjugated bilirubin contributes to early inflammation and edema after intracerebral hemorrhage // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(4):1133–1142. Doi: 10.1038/jcbfm.2010.203.
16. Han BH, Vellimana AK, Zhou ML, Milner E, Zipfel GJ. Phosphodiesterase 5 inhibition attenuates cerebral vasospasm and improves functional recovery after experimental subarachnoid hemorrhage // *Neurosurgery.* 2012;70(1):178–186. Doi: 10.1227/NEU.0b013e31822ec2b0.
17. Chatterjee K. The Swan-Ganz catheters: past, present, and future. A viewpoint // *Circulation.* 2009;119(1):147–152. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.811141.
18. Gulati A. Vascular endothelium and hypovolemic shock // *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):187–195. Doi: 10.2174/1570161114666151202210221.
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 Neurosurg.* 2018;113:e336–e344.
20. Сметкин А.А., Киров М.Ю. Мониторинг венозной сатурации в анестезиологии и интенсивной терапии // *Общая реаниматол.* – 2008. – Т. 4, № 4. – С. 86–90. [Smetkin AA, Kirov MY. Venous saturation monitoring in anesthesiology and intensive care // *General Reanimatol.* 2008;4(4):86–90. (In Russ.).]
21. Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутримозговыми кровоизлияниями // *Известия Нац. акад. наук Беларуси. Серия мед. наук.* – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 470–479. [Nechipurenko NI, Sidorovich RR, Pashkouskaya ID, Ahremchuk AI, Prokopenko TA. Correction of metabolic disorders in patients with aneurysmal intracranial hemorrhages // *Proceedings of the Nat Acad of Sciences of Belarus. Med series.* 2020;17(4):470–479. (In Russ.).] Doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-000-000]
22. Yan C, Kim D, Aizawa T, Berk BC. Functional interplay between angiotensin II and nitric oxide: cyclic GMP as a key mediator // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(1):26–36.
23. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // *ТМЖ.* – 2012. – № 2. – С.17–26. [Chertok VM, Kocyba AE. Endothelial (Intimal) Mechanism of Regulation of Cerebral Hemodynamics: Transformation of Views // *TMG.* 2012;2:17–26. (In Russ.).]
24. Платонова Т.М., Чернищенко Т.М., Горницкая О.В. Комплексная лабораторная диагностика нарушений системы гемостаза при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови // *Лаб. диагност.* – 2000. – № 3. – С. 3–11. [Platonova TM, Chernishenko TM, Gornitskaya OV. Complex laboratory diagnostics of disorders of the hemostasis system in disseminated intravascular coagulation // *Lab. Diagnost.* 2000;(3):3–11. (In Russ.).]

Информация об авторах

Нечипуренко Наталия Ивановна – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической патофизиологии нервной системы, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Пашковская Ирина Дмитриевна – канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Сидорович Рышард Ромуальдович – д-р мед. наук, профессор, директор, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, г. Минск, Беларусь.

Степанова Юлия Игоревна – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории, Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Беларусь, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Ахремчук Антон Игоревич – врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 2, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, e-mail: ahremen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0044-837X.

Змачинская Ольга Леонидовна – канд. мед. наук, старший научный сотрудник неврологического отдела, Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии МЗ РБ, e-mail: volha.zmachynskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5161-098X.

Authors information

Nechipurenko Nataliya I. – MD, PhD, ScD, Professor, Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Pashkovskaya Irina D. – PhD, Assistant Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology of Nervous System of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Sidorovich Ryshard R. – MD, PhD, ScD, Professor, Director of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus.

Stepanova Yulia I. – PhD, Assistant Professor, Leading Researcher of the Research Laboratory of Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Ahremchuk Anton I. – Neurosurgeon Neurosurgical Department № 2 of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: ahremen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0044-837X.

Zmachynskaya Olga L. – Ph. D., Senior Researcher Neurological Department of the Republican Science and Practice Centre for Neurology and Neurosurgery, Minsk, Republic of Belarus, e-mail: volha.zmachynskaya@gmail.com, ORCID: 0000-0002-5161-098X.