

УДК 616.-133.33-007.64-001.5-06-036:616.831-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51

Н. И. НЕЧИПУРЕНКО¹, Ю. И. СТЕПАНОВА²,
И. Д. ПАШКОВСКАЯ¹, Р. Р. СИДОРОВИЧ¹

Прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с разрывом артериальных аневризм

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

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

² Научно-исследовательский институт экспериментальной и клинической медицины учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

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

E-mail: irenapass@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.02.24 г.; принята к печати 12.04.24 г.

Резюме

Введение. Вазоспазм и отсроченная церебральная ишемия (ОЦИ), развивающиеся после разрыва артериальных аневризм головного мозга и их хирургического лечения, являются серьезными осложнениями, ухудшающими клинический исход заболевания. Возможность прогнозирования риска развития данных осложнений является актуальной задачей, позволяющей уменьшить неврологический дефицит и улучшить качество жизни пациентов после разрыва аневризм. **Цель** – на основании изучения комплекса клинических проявлений и ряда лабораторных показателей разработать прогностическую модель развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга. **Материал и методы.** Обследованы 91 пациент с разрывом артериальных аневризм и развитием субарахноидального кровоизлияния в остром периоде с выделением основной группы – с развитием ОЦИ (n=67) и группы сравнения – без ОЦИ (n=24) в до- и послеоперационном периодах. Проводили клинико-неврологическое и нейровизуализационное исследования. Изучали показатели кислородтранспортной функции крови, агрегации тромбоцитов, коагулограммы, концентрации нитратов/нитритов (NOx), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в венозной крови в до- и послеоперационном периодах. **Результаты.** На основании уравнения логистической регрессии установлено, что к предикторам, влияющим на вероятность развития ОЦИ после разрыва и клипирования аневризмы, относятся балльная оценка по шкале комы Глазго (p=0,001), значение p50 – парциальное давление кислорода в крови, при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50 % (p=0,001), концентрация АПФ (p=0,013), индекс NOx/АПФ (p=0,001) и степень агрегации тромбоцитов по Tpartest (p=0,005). Пороговое значение результата уравнения логистической регрессии составило 0,58 при диагностической чувствительности 85,4 % и специфичности 69,3 %, площадь под ROC-кривой AUC – 0,88±0,015 (p<0,001), что свидетельствует о высоком качестве построенной модели. **Заключение.** Разработанная прогностическая модель вероятности развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга с диагностической эффективностью 88 % позволяет своевременно выявить пациентов, которым целесообразно начать проведение нейропротекторной терапии до хирургического лечения.

Ключевые слова: разорвавшаяся артериальная аневризма, отсроченная церебральная ишемия, клинические проявления, метаболизм, модель прогнозирования риска развития церебральной ишемии

Для цитирования: Нечипуренко Н. И., Степанова Ю. И., Пашковская И. Д., Сидорович Р. Р. Прогнозирование развития отсроченной церебральной ишемии у пациентов с разрывом артериальных аневризм. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):44–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51.

UDC 616.-133.33-007.64-001.5-06-036:616.831-005.4

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51

N. I. NECHIPURENKO¹, Yu. I. STEPANOVA²,
I. D. PASHKOVSKAYA¹, R. R. SIDOROVICH¹

Predicting the development of delayed cerebral ischemia in patients with ruptured arterial aneurysms

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

24, F. Skoriny str., Minsk, Belarus, 220114

² Research Institute of Experimental and Clinical Medicine of the Education Institute «Belarusian State Medical University», Minsk, Belarus

3, building 3, P. Brovki str., Minsk, Belarus, 220013

E-mail: irenapass@mail.ru

Received 16.02.24; accepted 12.04.24

Summary

Introduction. Vasospasm and delayed cerebral ischemia (DCI), which develop after rupture of cerebral arterial aneurysms and their surgical treatment, are serious complications that worsen the clinical outcome of the disease. The ability to predict

the risk of developing these complications is an urgent task allowing to reduce neurological deficits and improve the quality of the patients' life after aneurysm rupture. *Aim* – to develop a prognostic model for the development of DCI in patients with ruptured cerebral arterial aneurysms based on the study of a complex of clinical manifestations and a number of laboratory parameters. *Material and methods*. We examined 91 patients with ruptured arterial aneurysms and the development of subarachnoid hemorrhage in the acute period, identifying the main group with the development of DCI (n=67) and the comparison group without DCI (n=24) in the pre- and postoperative periods. Clinical neurological and neuroimaging studies have been carried out. We studied indicators of blood oxygen transport function, platelet aggregation, coagulogram, concentration of nitrates/nitrites (NOx), angiotensin-converting enzyme (ACE) in venous blood in the pre- and postoperative periods. *Results*. Based on the logistic regression equation, we determined that predictors influencing the probability of DCI development after aneurysm rupture and clipping include a score on the Glasgow Coma Scale (p=0.001), the p50 value is the partial pressure of oxygen in the blood at which hemoglobin is oxygen saturated by 50% (p=0.001), ACE concentration (p=0.013), NOx/ACE index (p=0.001) and the degree of platelet aggregation according to Traptest (p=0.005). The threshold value of the result of the logistic regression equation was 0.58 with a diagnostic sensitivity of 85.4% and specificity of 69.3%, the area under the ROC of the AUC curve was 0.88±0.015 (p<0.001), which indicates the high quality of the constructed model. *Conclusion*. The developed predictive model of the probability of DCI development in patients with ruptured arterial cerebral aneurysms with a diagnostic efficiency of 88% allows timely identifying patients for whom it is advisable to begin neuroprotective therapy before surgical treatment.

Keywords: ruptured arterial aneurysm, delayed cerebral ischemia, clinical manifestations, metabolism, cerebral ischemia risk prediction model

For citation: Nechipurenko N. I., Stepanova Yu. I., Pashkovskaya I. D., Sidorovich R. R. Predicting the development of delayed cerebral ischemia in patients with ruptured arterial aneurysms. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2024;23(2):44–51. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-44-51.

Введение

У пациентов с разорвавшимися артериальными аневризмами (АА) головного мозга и развитием внутричерепных кровоизлияний, в том числе субарахноидальных кровоизлияний (САК), наиболее частым осложнением является сосудистый спазм (СС), возникающий после разрыва АА, что приводит к ухудшению клинического состояния и повышению летальности [1, 2]. Если ишемия головного мозга в первые часы после клипирования АА наблюдается по клинической оценке в 40–45 % случаев, то стойкий неврологический дефицит сохраняется у 20 % пациентов, повышая послеоперационную летальность в 3–3,5 раза [3].

Представления о причине и патогенезе развития отсроченной церебральной ишемии (ОЦИ) в последнее время существенно изменились. Наличие СС, по мнению ряда авторов, не является необходимым условием развития ОЦИ после разрыва аневризм [4–7]. Установлено, что операция клипирования АА также является фактором риска развития ОЦИ, особенно при ее раннем проведении [8]. Патогенез СС и ОЦИ сложен и многообразен, включает в себя многочисленные патобиохимические нарушения. Большую роль в механизмах цереброваскулярного повреждения при развитии гипоксии структур головного мозга, независимо от этиологического фактора, играет первичная дисфункция нейроваскулярной единицы. При этом установлены признаки эндотелиальной дисфункции, повышение давления интерстициальной жидкости, возрастание концентрации продуктов обмена, в том числе амилоидного белка. На этом фоне снижается синтез миелина олигодендроцитами, что приводит к замедлению репарации нейронов, а это наряду с нарушением периваскулярно-глимфатического транспорта способствует активации микроглии, развитию нейровоспаления, энергетической недостаточности и гибели нейрона [9]. Одним из медиаторов иммунного ответа при нейрональном повреждении является маркер воспаления – «High mobility group box 1» (HMGB1), вырабатываемый

несколькими типами клеток церебральных структур [10, 11]. HMGB1 является значимым маркером первичного и вторичного повреждения головного мозга при ишемическом инсульте. Описан феномен подавления HMGB1, что обеспечивает уменьшение воспаления в периинфарктной зоне и купирование перифокального отека [12].

По результатам ранее выполненных нами исследований установлено, что к патогенетическим особенностям развития СС при разорвавшихся аневризмах относятся активация процессов перекисного окисления липидов, развитие системной воспалительной реакции при участии моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), являющегося эффективным хемоаттрактантом для моноцитов, перемещающихся в очаг воспаления, при значительном увеличении содержания фактора роста эндотелия сосудов –А (VEGF-A), что может служить признаком адаптивного развития коллатеральной сосудистой сети при ангиоспазме и вторичном нейрональном повреждении ишемического генеза. Нарушение регуляции тонуса церебральных сосудов поддерживается развитием дисфункции эндотелия при значительном снижении суммарной концентрации нитратов/нитритов. Установлены 2 биохимических предиктора (MCP-1 и продукты, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой) развития церебрального вазоспазма после нейрохирургической операции у пациентов с аневризматическим внутричерепным кровоизлиянием [13–15].

Следовательно, разрыв церебральных аневризм с развитием в ряде случаев СС и ОЦИ, при которых гипоксия церебральных структур служит сильнодействующим триггером активации эндотелиальных клеток, приводит к высвобождению вазорегуляторов, активных форм кислорода, белков воспаления и ускорению апоптоза [16]. На протяжении последних 10 лет исследованы различные медиаторы реакций воспаления, в том числе маркеры воспаления, включая молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1, интегрины, цитокины, метаболиты ара-

хидоновой кислоты и другие в крови и ликворе у пациентов с САК и развитием вазоспазма, однако установлено, что они не являются предикторами вазоспазма [17, 18]. Показано, что из многочисленных факторов эндотелиальной активации лишь фактор фон Виллебранда, измеренный в сыворотке крови в течение 3 суток после САК и продемонстрировавший значительное увеличение, связан с плохим исходом и развитием вторичной ишемии головного мозга [19]. Однако эти исследования не дают основания предполагать, что фактор фон Виллебранда может служить маркером ОЦИ. Необходимы дальнейшие исследования по изучению участия факторов эндотелиальной дисфункции, в т.ч. монооксида азота, в механизмах формирования ОЦИ.

Цель – на основании изучения комплекса клинических проявлений и ряда лабораторных показателей разработать прогностическую модель развития ОЦИ у пациентов с разрывом артериальных аневризм головного мозга.

Материал и методы исследования

Обследованы 91 пациент с разрывом АА и развитием САК в остром периоде, поступившие в нейрохирургические отделения РНПЦ неврологии и нейрохирургии в 2021–2023 гг. В основную группу (с развитием ОЦИ) вошло 67 пациентов в возрасте $49,0 \pm 9,8$ лет (32 мужчины и 35 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы на момент нейрохирургического лечения у них составило 8 (5; 11) суток. Среди пациентов этой группы только САК развилось у 38 (57 %) пациентов, у 11 (16 %) – разрыв аневризмы привел к САК и внутрижелудочковому кровоизлиянию, у 18 (27 %) человек диагностировали САК и внутримозговое кровоизлияние. Размер аневризмы в наибольшем измерении составил $6,2 \pm 1,9$ мм по данным спиральной компьютерной томографической ангиографии; 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 $52,8 \pm 11,2$ лет (11 мужчин и 13 женщин). Количество дней после разрыва аневризмы – 10 (6; 13). Среди пациентов группы сравнения только САК развилось у 17 (71 %) пациентов, у 3 (12 %) диагностировали САК и внутрижелудочковое кровоизлияние, у 4 (17 %) человек было САК в сочетании с внутримозговым кровоизлиянием. 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 церебральной аневризмы), 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), шкалу исходов Глазго (ШИГ) и модифицированную шкалу Рэнкина (МШР). Для определения размеров, локализации аневризмы и внутримозговых кровоизлияний выполняли спиральную компьютерную томографию (СКТ) на аппарате Discovery CT750HD.

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 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 отходящего от него ветвей.

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 кислород-транспортной 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.

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 (NOx) в плазме крови выполняли с помощью реактива Грисса.

Функциональную активность тромбоцитов изучали с помощью импедансной агрегатометрии на автоматическом тромбоагрегометре Multeplate (*Roche Diagnostics*). Определяли тромбин-зависимую скорость агрегации (AU/мин), степень агрегации (AU) и площадь под кривой агрегатограммы (AUC, U).

Концентрации маркера фибринолиза – ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (PAI-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 перцентилей при распределении, отличном от нормального. Сравнительный анализ количественных признаков в двух группах выполняли с использованием t-критерия Стьюдента либо U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$. В качестве метода многомерного анализа, применяемого для оценки одновременного влияния на исход более чем одного фактора, использовали логистическую регрессию, с помощью которой построили модель прогнозирования вероятности развития ОЦИ у пациентов с разрывом АА. Для определения уровня диагностической эффективности, а также чувствительности и специфичности разработанной модели применяли ROC-анализ.

Результаты исследования и их обсуждение

В основной группе до хирургического лечения у 11 пациентов (16 %) 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 8–10-е сутки после операции у 67 (100 %) пациентов этой группы диагностировали неврологические нарушения легкой степени по шкале NIHSS, подтвержденные данными КТ- и МРТ-исследований. В послеоперационном периоде у пациентов установлено достоверное возрастание баллов по шкале NIHSS ($p = 0,0003$) и снижение баллов по ШКГ ($p = 0,007$) относительно исходных значений. По данным КТ/МРТ выявлено наличие ишемических изменений со средним баллом по шкале ASPECTS $7,5 \pm 2,4$ на 1–2-е сутки после операции, который достоверно уменьшился до $6,0 \pm 2,7$ ($p = 0,0001$) на 8–10-е сутки, что указывает на обширную гиподенсивную зону в бассейне СМА и коррелирует с прогнозом плохого функционального исхода. В группе сравнения (без ОЦИ) количество баллов по NIHSS и ШКГ до и после операции не изменялось, средний балл по шкале ASPECTS составлял $9,7 \pm 0,7$ на 1–2-е сутки после операции и $9,8 \pm 0,7$ баллов – на 8–10-е сутки.

До хирургического лечения между группами установлены достоверные отличия в клиническом состоянии пациентов по балльным оценкам ШКГ ($p = 0,07$) и NIHSS ($p = 0,002$). После клипирования

аневризмы на 8–10-е сутки выявлены различия в клиническом состоянии пациентов по балльным оценкам ШКГ ($p = 0,031$), NIHSS ($p = 0,0001$), МШР ($p = 0,0002$) и ШИГ ($p = 0,0004$), а также по данным нейровизуализационного исследования головного мозга по балльной оценке шкалы ASPECTS ($p = 0,00005$), свидетельствующие о более высокой степени неврологического дефицита, а также худшего функционального исхода и качества жизни у пациентов основной группы (с ОЦИ).

При анализе показателей КТФК у пациентов основной группы до операции отмечалось существенное возрастание сатурации венозной крови ($p = 0,042$); значение $p50$ превышало нормальные данные ($p = 0,0004$), что свидетельствует о снижении сродства гемоглобина к кислороду и ускорении диссоциации оксигемоглобина с высвобождением свободного кислорода, который диффундирует в ткани мозга [20]. У пациентов группы сравнения до хирургического лечения уровни парциального давления кислорода, $p50$ и сатурация венозной крови не отличались от таковых у здоровых лиц.

В основной группе пациентов установлен дисбаланс содержания изученных сосудорегулирующих метаболитов со снижением суммарной концентрации нитратов и нитритов (NOx) в крови в дооперационном периоде более чем в 2 раза относительно нормы ($p < 0,001$), при неизменном уровне АПФ. В этой же группе установлено низкое соотношение NOx/АПФ, которое составило 0,13 (0,09; 0,17) при норме 0,22 (0,15; 0,32) ($p < 0,001$). В группе сравнения в этот же период обследования не отмечается отклонений от нормы соотношения NOx/АПФ при достоверном уменьшении содержания NOx и АПФ.

Проведен сравнительный анализ параметров первичного гемостаза у пациентов обеих групп. 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.

До операции у пациентов основной группы выявлена достоверно более высокая концентрация PAI-1 относительно группы сравнения ($p = 0,034$), что указывает на снижение у них активности противосвертывающей системы крови и способствует увеличению риска тромбообразования.

Проблема прогнозирования исходов аневризматических САК с учетом риска развития ОЦИ практически не освещается в доступной научной литературе. Крайне сложно выделить безусловные прогностические факторы, которые способны точно предсказать исходы патологического процесса либо развития осложнений основного заболевания. В связи с этим осуществили построение прогностической модели развития ОЦИ у пациентов с аневризматическим САК как бинарной переменной – ОЦИ развилась либо не развилась – с помощью логистической регрессии. Опираясь на полученные результаты исследования, выделены факторы, влияющие на вероятность

Таблица 1

Факторы, влияющие на вероятность развития ОЦИ после разрыва и клипирования аневризмы, установленные на основании однофакторного анализа

Table 1

Factors influencing the probability of DCI development after aneurysm rupture and clipping, established by means of univariate analysis

Фактор, установленный до операции	Норма	Основная группа	Группа сравнения	p
1 I степень градации WFNS, абс. (%)	0	49 (72)	23 (96)	0,04
2 ШКГ, балл	15	14,5±1,1	14,9±0,2	0,07
3 NIHSS, балл	0	0 (0; 2)	0 (0; 0)	0,002
4 p50, мм рт. ст.	25,2 (24,3; 26,8)	28,1 (26,4;31,4)	26,6 (26,4; 27,3)	0,05
5 АПФ, пг/л	107,2 (75,8; 128,4)	107,7 (74,4; 121,1)	77,4 (64,4; 101,0)	0,05
6 Соотношение NOx/АПФ	0,22 (0,15; 0,32)	0,13 (0,09; 0,16)	0,19 (0,11; 0,22)	0,035
7 Степень агрегации тромбоцитов по Traptest, AU	171,8 (142,4; 192,3)	234 (207; 267)	214 (181; 255)	0,053
8 PAI-1, пг/л	2,7 (2,2; 4,1)	4,5 (3,7; 5,7)	3,5 (3,4; 4,2)	0,034

Таблица 2

Предикторы, влияющие на вероятность развития ОЦИ, установленные на основании логистической регрессии

Table 2

Predictors influencing the probability of DCI development, established by means of logistic regression

Предиктор	Коэффициент регрессии	Стандартная ошибка	p	ОШ	95 % ДИ
ШКГ, баллы	0,204	0,001	0,001	0,83	0,65–0,96
p50, мм рт. ст.	0,264	0,042	0,001	3,64	1,68–5,34
АПФ, пг/л	–0,057	0,001	0,013	5,02	2,54–8,09
Соотношение NOx/АПФ	10,8	3,47	0,001	0,31	0,23–0,58
Степень агрегации тромбоцитов по Traptest, AU	–0,021	0,001	0,005	8,4	4,61–13,87
Константа	1,912	0,306		<0,001	

развития ОЦИ после разрыва АА и клипирования шейки аневризмы с учетом их достоверного отличия от аналогичных параметров по сравнению с группой без ОЦИ до операции (табл. 1).

Логистическая регрессия позволяет рассчитать вероятность наступления события в зависимости от значения нескольких входных независимых переменных. С целью создания прогностической модели вероятности развития ОЦИ проведен многофакторный анализ на основе бинарной логистической регрессии по данным 91 пациента, где мы рассматривали два варианта исхода САК (зависимая переменная): 1 – «развитие ОЦИ» и 0 – «отсутствие ОЦИ», в качестве независимых категориальных переменных рассматривали упомянутые выше факторы риска. Выдвинута нулевая гипотеза $H_0: \beta=0$; где коэффициент регрессии β не отличается от нуля, и, следовательно, влияние предикторов на зависимую переменную отсутствует, то есть связи рассматриваемых факторов с развитием ОЦИ не существует. Если регрессионный коэффициент статистически значимо отличается от нуля, то нулевая гипотеза отвергается – это значит, что предиктор вносит статистически значимый вклад в предсказательную способность модели. Результаты

анализа с учетом лишь статистически значимых предикторов приведены в табл. 2.

Построенная модель, параметры которой представлены в таблице 2, оказалась значимой, поскольку вероятность выполнения гипотезы H_0 стремится к нулю, то есть это свидетельствует о том, что хотя бы один предиктор не равен нулю и оказывает влияние на зависимую переменную, при этом все коэффициенты регрессии имеют статистически значимое значение больше нуля. У пациентов с САК шансы развития ОЦИ увеличиваются при повышении уровня p50 в 3,64 раза (ДИ 1,68–5,34), содержания АПФ – в 5,0 раз (ДИ 2,54–8,09), степени агрегации тромбоцитов – в 8,4 раза (ДИ 4,61–13,87) при условии снижения индекса NOx/АПФ и балльной оценки по ШКГ (табл. 2).

В бинарную логистическую регрессию были включены переменные, имеющие статистически значимое влияние на исход лечения по данным регрессии Кокса. Многофакторный анализ показал, что статистически значимыми факторами являются: оценка в баллах по ШКГ, уровни p50, АПФ, индекса NOx/АПФ и степени агрегации тромбоцитов по Traptest. Указанные факторы служат входными независимыми переменными для

прогноза вероятности ОЦИ при САК. Прогнозирование осуществляется на основании расчета вероятности с использованием уравнения логистической регрессии. Математическая зависимость имеет следующий вид:

$$y = \frac{e^{1,912+0,204a+0,264b-0,057c+10,8d-0,021f}}{1 + e^{1,912+0,204a+0,264b-0,057c+10,8d-0,021f}},$$

где y – числовое значение вероятности развития ОЦИ; e – число Эйлера ($e \approx 2,718$); a – значение по ШКГ в баллах; b – величина $p50$; c – концентрация АПФ; d – значение индекса $NOx/АПФ$; f – степень агрегации тромбоцитов.

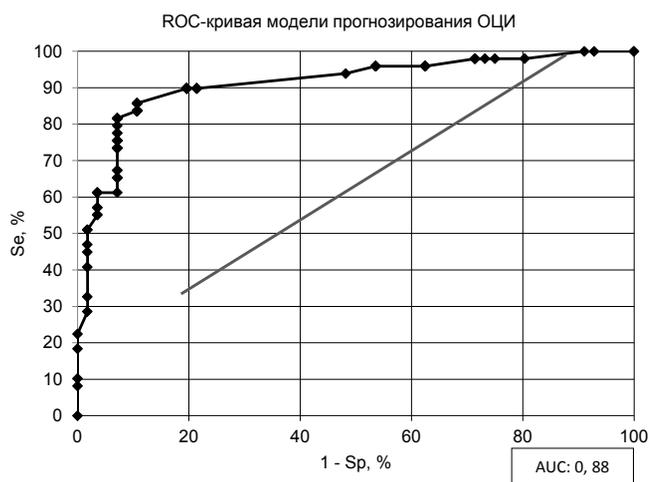
Количественную оценку качества прогностической модели прогнозирования развития ОЦИ у пациентов, перенесших САК, с определением ее чувствительности и специфичности проводили с помощью ROC-анализа, кривая которого представлена на рисунке. По мнению ряда экспертов, современными требованиями к медицинским прогностическим моделям для их применения в клинической практике являются показатели чувствительности от 85 % и выше и специфичности – от 80 % и выше [21].

Установлено, что пороговое значение (порог по разделению двух групп пациентов cut-off) составило 0,58 при диагностической чувствительности и специфичности прогностической модели 85,4 % и 69,3 % соответственно, площадь под ROC-кривой AUC составила 0,88±0,015 (ДИ 0,80–0,94; $p < 0,001$), что свидетельствует о высоком качестве построенной модели. Максимум чувствительности и специфичности достигается в точке cut-off 0,58, что означает, что классификатором будет выявлено 85,4 % пациентов с высоким риском развития ОЦИ, и лишь у 14,6 % пациентов будет ошибочно спрогнозировано развитие ОЦИ (рисунок).

Прогнозирование вероятности развития ОЦИ при аневризматическом САК позволяет выявить пациентов, которым целесообразно проведение нейропротекторной терапии до операции. Метод применяют следующим образом: определяют количественные значения следующих показателей пациента – баллы по ШКГ, значение $p50$ в мм рт. ст., концентрация АПФ в пг/л, соотношение $NOx/АПФ$ и степень агрегации тромбоцитов по Traptest в AU. Прогноз дается на основании вычисленной по формуле 2 вероятности развития ОЦИ и ее принадлежности к одному из двух числовых промежутков, соответствующих высокому и низкому шансу предсказываемого события: если результат составляет 0,58 и более, делают вывод о высокой вероятности развития ОЦИ; если результат составляет менее 0,58, то делают вывод о его низкой вероятности.

Заключение

Таким образом, многофакторный анализ на основе логистической регрессии с включением таких независимых переменных, как балльная оценка по ШКГ, величина $p50$, концентрация АПФ, индекс $NOx/АПФ$ и степень агрегации тромбоцитов показал, что оценка состояния пациента по ШКГ наряду с нарушением газотранспортных и гемореологических характе-



ROC-кривая модели прогнозирования развития ОЦИ после аневризматического САК

ROC-curve of the model for predicting the DCI development after aneurysmal SAH

ристик крови являются значимыми предикторами развития ОЦИ при аневризматическом САК. Диагностическая эффективность данной прогностической модели составила 88 %, что свидетельствует о высоком ее качестве.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики: 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 of 26.04.2021. All patients signed informed consent to participate in the study.

Литература / References

- 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.
- 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.)].
- Schwyzler 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.* 2015;120:197-201. Doi: 10.1007/978-3-319-04981-6_34.

4. 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.

5. 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.)].

6. Баранич А.И., Савин И.А., Табасаранский Т.Ф. и др. Нарушения системы гемостаза у пациентов с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием // *Вопр. нейрохирург. им. Н.Н. Бурденко.* – 2018. – Т. 82, № 4. – С. 109–. [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.)].

7. 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 нейрохирург. Восточная 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. Eastern Europe.* 2017; 7(2):196-207. (In Russ.)].

8. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000;55(11):1656-1660. Doi: 10.1212/wnl.55.11.1656.

9. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции // *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, № 5. – С. 11–16. [Levin OS, Bogolepova AN, Lobzin VY. General mechanisms of pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibility of their correction. *S.S. Korsakov J Neurol Psychiatry.* 2022;122(5):11-16. (In Russ.)].

10. Kim JB, Sig CJ, Yu YM. HMGB1, a novel cytokine-like mediator linking acute neuronal death and delayed neuroinflammation in the postischemic brain. *J Neurosci.* 2006; 26(24):6413-6421. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.3815-05.2006.

11. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 Is a Therapeutic Target for Sterile Inflammation and Infection. *Annual Review of Immunology.* 2011; 29 (1): 139-162. Doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101323.

12. Lee JH, Yoon EJ, Seo J, Kavoussi A, Chung Y E, Chung SP, Park I, Kim CH, You JS. Hypothermia inhibits the propagation of acute ischemic injury by inhibiting HMGB1. *Mol Brain.* 2016;9(1):81. Doi: 10.1186/s13041-016-0260-0.

13. Нечипуренко Н.И., Сидорович Р.Р., Пашковская И.Д. и др. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с аневризматическими внутричерепными кровоизлияниями // *Весті Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 470–479. [Nechipurenko NI, Sidorovich RR, Pashkouskaya I, Ahremchuk AI, Prokopenko TA. Correction of metabolic disorders

in patients with aneurysmal intracranial hemorrhage. *News Nat Acad Sci Belarus. Series Med Sci.* 2020;17(4):470-479. (In Russ.)].

14. Сидорович Р.Р., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И. и др. Оценка качества клипирования разорвавшихся аневризм сосудов мозга и эффективность применения сульфата магния у пациентов с внутричерепными кровоизлияниями // *Мед. новости.* – 2021. – № 1. – С. 45–49. [Sidorovich RR, Nechipurenko NI, Ahremchuk AI, Pashkouskaya I, Chernenko NI. Assessing the quality of clipping of ruptured cerebral aneurysms and the effectiveness of using magnesium sulfate in patients with intracranial hemorrhages. *Med News.* 2021;(1):45-49. (In Russ.)].

15. Особенности биохимических нарушений при сосудистом спазме после аневризматических внутричерепных кровоизлияний / Пашковская И.Д., Нечипуренко Н.И., Ахремчук А.И., Прокопенко Т.А. // *Мед. новости.* – 2020. – № 1. – С. 26–29. [Pashkouskaya ID, Nechipurenko NI, Ahremchuk AI, Prokopenko TA. Features of biochemical disorders during vascular spasm after aneurysmal intracranial hemorrhage. *Med News.* 2020;(1):26-29. (In Russ.)].

16. Gulati A. Vascular Endothelium and Hypervolemic Shock. *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):187-195.

17. Rothoerl RD, Schebesch K-M, Kubitz M, Woertgen C, Brawanski A, Pina A-L. ICAM-1 and VCAM-1 expression following aneurysmal subarachnoid hemorrhage and their possible role in the pathophysiology of subsequent ischemic deficits. *Cerebrovasc Dis.* 2006;22(2-3):143-149. Doi: 10.1159/000093243.

18. Lad SP, Hegen H, Gupta G, Deisenhammer F, Steinberg GK. Proteomic biomarker discovery in cerebrospinal fluid for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(1):30-41. Doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.04.004.

19. Frijns CJM, Fijnheer R, Algra A, van Mourik JA, van Gijn J, Rinkel GJE. 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. Doi: 10.1136/jnnp.2005.064956.

20. Степанова Ю.И., Алехнович Л.И., Камышников В.С. Кислотно-основное состояние организма: лабораторно-клинические аспекты : учеб.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2008. – 46 с. [Stepanova YI, Alehnovich LI, Kamyshnikov VS. Acid-base state of the body: laboratory and clinical aspects: educational-methodological allowance. *Minsk, BelMAPO, 2008:46.* (In Russ.)].

21. Dziak JJ, Coffman DL, Lanza ST, Li R, Jermin LS. Sensitivity and specificity of information criteria. *Brief Bioinform.* 2020;21(2):553-565. Doi: 10.1093/bib/bbz016.

Информация об авторах

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

Степанова Юлия Игоревна – канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории Научно-исследовательского института экспериментальной и клинической медицины, учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Пашковская Ирина Дмитриевна – канд. биол. наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии нервной системы, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр невро-

логии и нейрохирургии». Минск, Беларусь, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Сидорович Рышард Ромуальдович – д-р мед. наук, профессор, директор, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии», Минск, Беларусь, e-mail: ninh@neuro.by.

Authors information

Nechipurenko Nataliya I. – Dr. Sci. (Med), Professor, Head, Laboratory of Clinical Pathophysiology of the Nervous System, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: prof_nin@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9882-2384.

Stepanova Yulia I. – Candidate of Medical Sciences (PhD), Assistant Professor, Leading Researcher, Research Laboratory, Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, e-mail: st.juli@tut.by, ORCID: 0000-0002-5771-0965.

Pashkovskaya Irina D. – Candidate of Biological Sciences (PhD), Assistant Professor, Leading Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Nervous System, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: irenapass@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9999-9341.

Sidorovich Ryshard R. – Dr. Sci. (Med), Professor, Director, Republican Research and Clinical Centre of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus, e-mail: ninh@neuro.by.